(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0133696
(43) 공개일자 2024년09월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61K 31/501* (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01) *A61P 25/14* (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 487/04 (2022.08)
A61K 31/496 (2024.01)
(21) 출원번호 10-2024-7020291
(22) 출원일자(국제) 2022년11월18일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/080182
(87) 국제공개번호 WO 2023/092098
국제공개일자 2023년05월25일
(30) 우선권주장
63/280,939 2021년11월18일 미국(US)

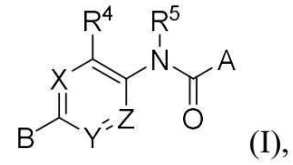
(71) 출원인
알젠타 테라퓨틱스, 인크.
미국 01801 매사추세츠 워번 트레이드센터 300 스위트 6600
(72) 발명자
웨이저, 트래비스 티.
미국 02446 매사추세츠 브루클린 워싱턴 스트리트 465 아파트먼트 6
웡, 즈핑
미국 02445 매사추세츠 브루클린 링컨 로드 15
시, 후아린 사이먼
미국 02420 매사추세츠 렉싱턴 웹 스트리트 34
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 64 항

(54) 발명의 명칭 **헤테로사이클릭 아미드 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 개시는 하기 화학식 (I) 및 이의 하위 화학식의 화합물



(I),

및 이들의 약학적으로 허용되는 염, 약학적 조성물, 사용 방법, 및 이들의 제조 방법에 관한 것이다. 본 개시의 화합물은 pre-mRNA, 인코딩된 유전자와 같은 mRNA의 스플라이싱을 조절하는 소분자 스플라이싱 조절 화합물로서 작용할 수 있으며, 스플라이싱 조절 및 관련 질병 및 병태 치료를 위한 화합물의 사용 방법. 본원에 개시된 화합물은 다양한 유전자 경로에 대한 활성을 가질 수 있으며, 따라서 인간 또는 동물 신체의 질병 또는 장애의 치료 방법에 유용하다.

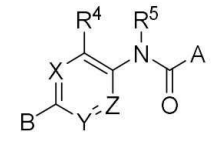
(52) CPC특허분류
A61K 31/4985 (2013.01)
A61K 31/501 (2013.01)
A61P 21/00 (2018.01)
A61P 25/14 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 403/12 (2013.01)
C07D 471/04 (2022.08)
C07D 487/08 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 화합물:


(I),

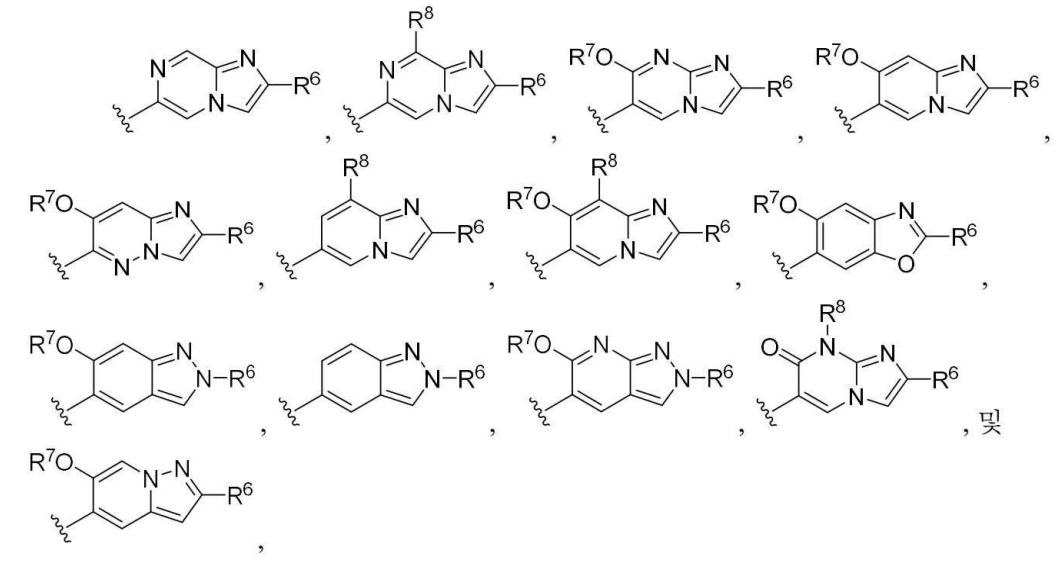
또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서, 여기서:

X=N 또는 CR^1; Y=N 또는 CR^2; Z=N 또는 CR^3;

R^1, R^2, R^3 및 R^4는 각각 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6사이클로알킬옥시, C_3-C_8사이클로알킬, NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$, -NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

R^5는 H, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이고;

A는 다음으로 구성된 군에서 선택되고


, 및

여기서 A는 1 내지 4개의 R^9로 선택적으로 치환되고;

R^6은 C_1-C_3알킬 또는 C_1-C_3할로알킬이고;

R^7은 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 할로겐 및 C_1-C_6알킬에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

R^8은 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6할로알킬, 또는 C_1-C_6사이클로알킬이고;

각각의 R^9는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, C_3-C_8사이클로알킬옥시, C_3-C_8사이클로알킬, NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$, -NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

B는 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환된, 질소 원자에 의해 화학식 (I)에 연결되지 않은 헤테로사이클로알킬이거나; 또는

B는 $NR^{10}R^{11}$이고, 여기서

R^{10}은 -$(CH_2)_{0-3}$아릴, -$(CH_2)_{0-3}$헤테로아릴, 적어도 하나의 질소 고리 원자를 포함하는 -$(CH_2)_{0-3}$헤테로사이클로알킬, 또는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 C_1-C_8헤테로알킬이고, 각각의 R^{10}은 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환되고;

R^{11}은 수소, C_{1-7}알킬, C_{1-7}할로알킬, 또는 C_{3-8}사이클로알킬이거나; 또는

R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 1, 2 또는 3개의 총 질소 고리 원자 및 0 및 S에서 선택된 0 또는 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 헤테로사이클로알킬은 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{12}는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_1-C_6헤테로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, -$(CH_2)_{0-2}$-C_3-C_8사이클로알킬, -$(CH_2)_{0-2}$-SO_2-C_1-C_6알킬, C_1-C_6헤테로알킬렌-C_3-C_8사이클로알킬, -O-C_3-C_8사이클로알킬, -4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, C_1-C_6헤테로알킬렌-(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), -O-(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), -$(CH_2)_{0-2}$-(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$, -NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, C_1-C_6알킬, C_1-C_6헤테로알킬, C_1-C_6알콕시, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되거나; 또는

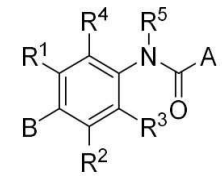
동일한 탄소 상의 2개의 R^{12}는 케토 (=O)로서 함께 취할 수 있는, 화합물.

청구항 2

제1항에 있어서, X, Y, 및 Z 중 0, 1, 또는 2개는 N인, 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ia)의 것,

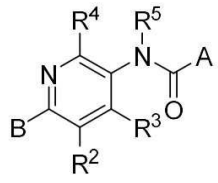


(Ia),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ib)의 것,

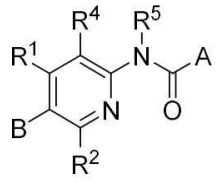


(Ib),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ic)의 것,

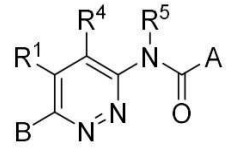


(Ic),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Id)의 것,

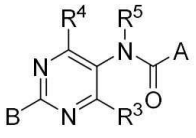


(Id),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ie)의 것,

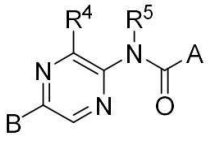


(Ie),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (If)의 것,



(If),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4가 각각 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6알콕시, 및 C_1-C_6사이클로알킬옥시로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는, 화합물

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4가 각각 H, 할로겐, C_1-C_6알콕시, 및 C_1-C_6알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 11

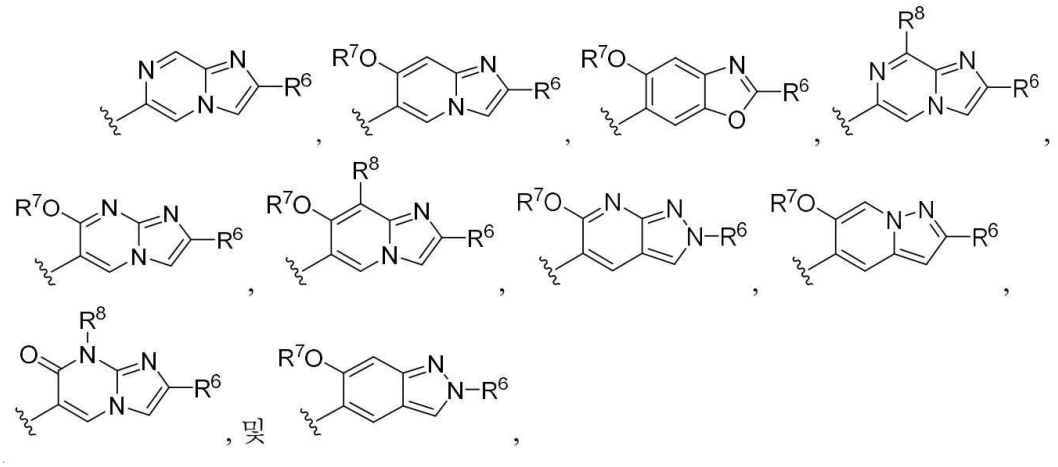
제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4가 각각 H인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 H인 화합물.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, A가 다음으로 구성된 군에서 선택되고



여기서 A는 1 내지 3개의 R^9로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, A가 할로겐 및 C_1-C_6알킬로 구성된 군에서 선택된 하나의 R^9로 치환된, 화합물.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, A가 R^9로 치환되지 않은, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^6이 Me인, 화합물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^7이 C_1-C_6알킬, C_1-C_6사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬인, 화

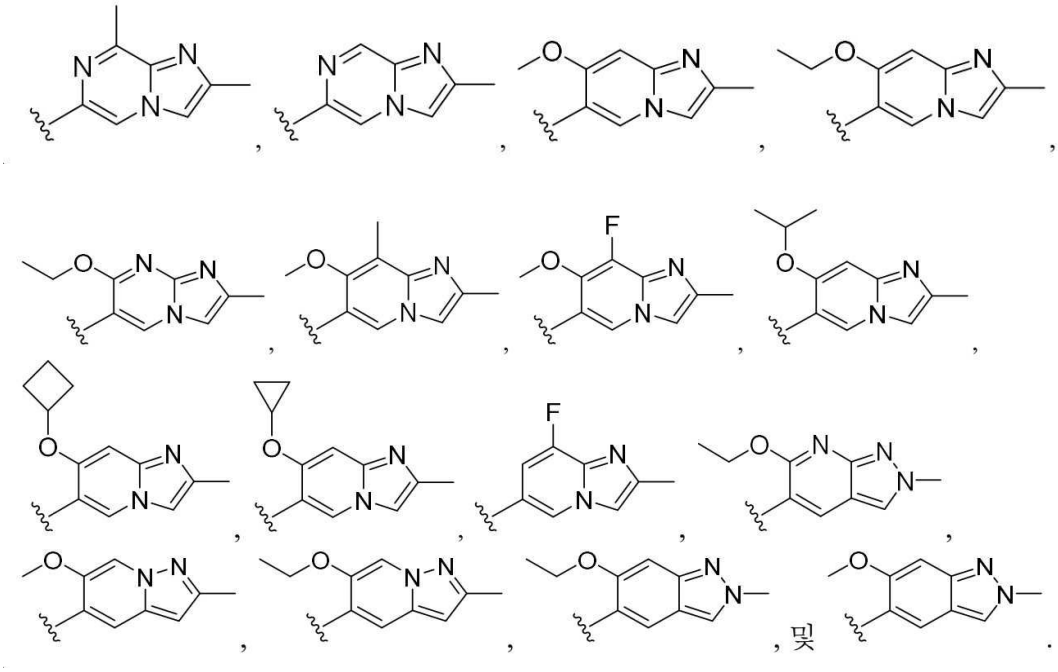
합물.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, R^7이 Me, Et, 이소프로필, 또는사이클로부틸인, 화합물.

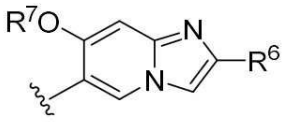
청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, A가 다음으로 구성된 군에서 선택되는, 화합물:



청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, A가



인, 화합물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, A 가

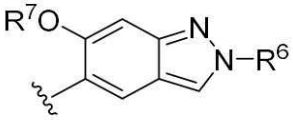


또는

인, 화합물.

청구항 22

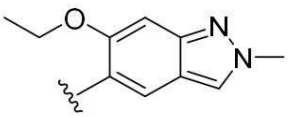
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, A가



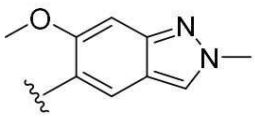
인, 화합물.

청구항 23

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, A가



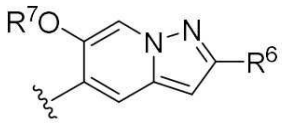
또는



인, 화합물.

청구항 24

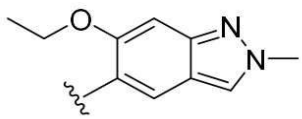
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, A가



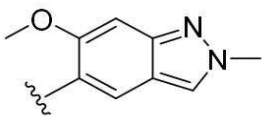
인, 화합물.

청구항 25

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, A가



또는



인, 화합물.

청구항 26

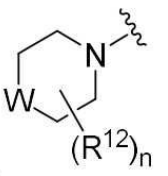
제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, B가 $NR^{10}R^{11}$이고, 여기서 R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 1, 2 또는 3개의 총 질소 고리 원자 및 O 및 S에서 선택된 0 또는 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3, 또는 4개의 R^{12}로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10} 및 R^{11}이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 1 또는 2개의 총 질소 고리 원자 및 O 및 S에서 선택된 0 또는 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 갖는 4 내지 7개의 고리 원자의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3, 또는 4개의 R^{12}로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, B는



이고;

W는 NR^{13} 또는 $CR^{14}R^{14}$이고;

R^{13}은 수소, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, 및 $-(CH_2)_{0-2}$-C_3-C_8사이클로알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여

기서 알킬, 알케닐, 알키닐은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고, 여기서 사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^{14}는 독립적으로 H 또는 R^{12}이고;

n = 0, 1, 2, 3, 또는 4인, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^{12}가 할로겐, 하이드록시, 4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 및 C_1-C_6알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고, 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, 또는 C_1-C_6알킬로 선택적으로 치환되고;

R^{13}은 H 또는 비치환된 C_1-C_6알킬인, 화합물.

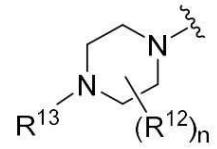
청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^{12}가 독립적으로 C_1-C_6알킬인, 화합물.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, B가



인, 화합물.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, R^{13}이 H 또는 비치환된 C_1-C_6알킬인, 화합물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{12}가 독립적으로 C_1-C_6알킬인, 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, B가 1, 2 또는 3개의 총 질소 고리 원자 및 O 및 S에서 선택된 0 또는 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 포함하는 바이사이클릭 6 내지 14원 헤테로사이클로알킬이고, 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3, 또는 4개의 R^{12}로 선택적으로 치환되는, 화합물.

청구항 35

제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 R^{12}가 독립적으로 C_1-C_6알킬인, 화합물.

청구항 36

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, B가 $NR^{10}R^{11}$이고 R^{11}이 수소, C_{1-7}알킬, C_{1-7}할로알킬, 또는 C_{3-8}사이클

로알킬인, 화합물.

청구항 37

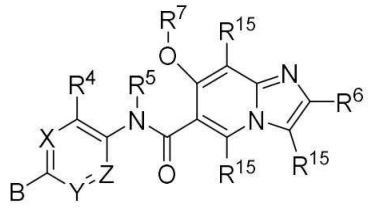
제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^{11}이 H 또는 C_{1-7}알킬이고, R^{10}이 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 C_1-C_8헤테로알킬인, 화합물.

청구항 38

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^{10}이 적어도 하나의 질소 고리 원자를 포함하는 $-(CH_2)_{0-3}$헤테로사이클로알킬이고, 각각의 R^{10}은 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환된, 화합물.

청구항 39

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Ig)의 것



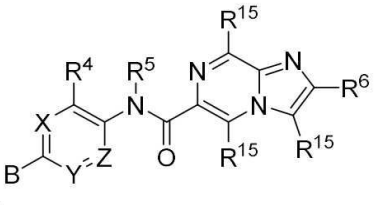
(Ig),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

청구항 40

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Ih)의 것



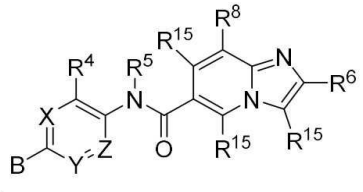
(Ih),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

청구항 41

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Ii)의 것



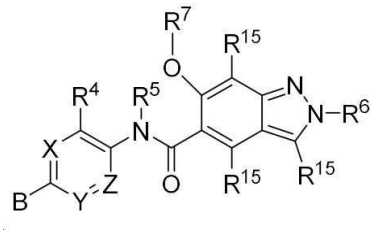
(Ii),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

청구항 42

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Ij)의 것



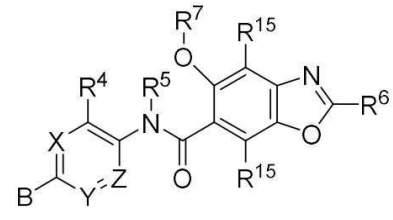
(Ij),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

청구항 43

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Ik)의 것



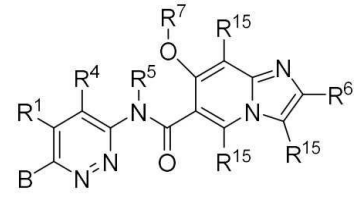
(Ik),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

청구항 44

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Im)의 것



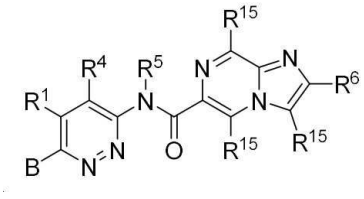
(Im),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

청구항 45

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (In)의 것



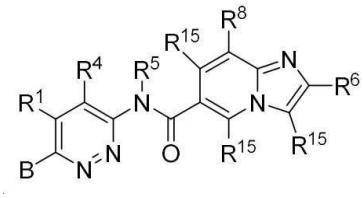
(In),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

청구항 46

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Io)의 것



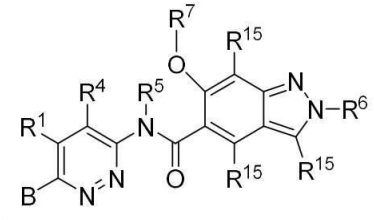
(Io),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

청구항 47

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Ip)의 것



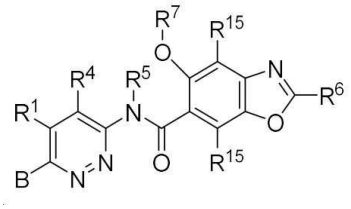
(Ip),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

청구항 48

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Iq)의 것



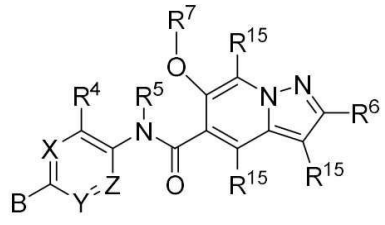
(Iq),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

청구항 49

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Ir)의 것



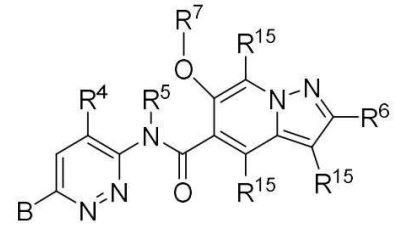
(Ir),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

청구항 50

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Is)의 것



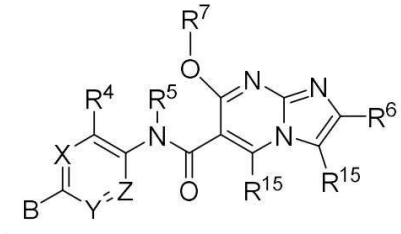
(Is),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

청구항 51

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (It)의 것



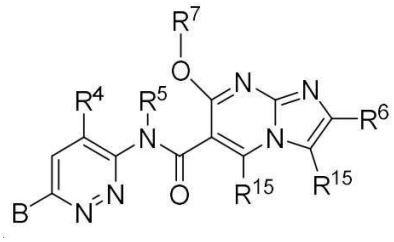
(It),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

청구항 52

제1항에 있어서, 화합물은 하기 화학식 (Iu)의 것



(Iu),

또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

청구항 53

제39항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, R^5가 H인, 화합물.

청구항 54

제1항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 표 1의 화합물 중에서 선택되는, 화합물.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 56

소분자 스플라이싱 조절제로서 사용하기 위한 제1항 내지 제54항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 57

제1항 내지 제54항 및 제56항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 58

뉴클레오티드 반복 확장과 관련된 장애를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제54항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제55항의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 뉴클레오티드 반복 확장이 두 번 이상 반복되는 뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기서 뉴클레오티드 서열은 CAG, CAG/CTG, GCG, GCN, CGG, CCG, CCCCGCCCCGCG, GCA, GGGGCC, CTG, GAA, ATTCT, TGGAA, GGCCTG, AAGGG, CCCTCT, ATTTT/ATTTC, 및 CCCTCT로 구성된 군에서 선택되는 것인, 방법.

청구항 60

제58항에 있어서, 뉴클레오디드 반복 확장은 두 번 이상 반복되는 트리뉴클레오티드 서열을 포함하고, 여기서 트리뉴클레오티드 서열은 CAG, CTG, CGG, 및 GCN으로 구성된 군에서 선택되는 것인, 방법.

청구항 61

치료를 필요로 하는 대상체의 질병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 제1항 내지 제54항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제55항의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 질병은 치근위팔리돌루이시안 위축증, 헌팅턴병, 척수 및 구근 근위축증, SCA1 (척수소뇌실조증 1형), SCA2 (척수소뇌실

조증 2형), SCA3 (척수소뇌실조증 3형 또는 마차도-조셉병), SCA6 (척수소뇌실조증 6형), SCA7 (척수소뇌실조증 7형), SCA12 (척수소뇌실조증 12형), SCA17 (척수소뇌실조증 17형), FRAXA (취약 X 증후군), FXTAS (취약 X 연관 진전/운동실조 증후군), FRAXE (취약 XE 정신 지체), 바라텔라-스콧 증후군, FRDA (프리드리히 운동실조증), DM1 (근긴장 이영양증 1형), DM2 (근긴장 이영양증 2형) SCA8 (척수소뇌 운동실조증 8형), 폭스 내피 각막 이영양증, 데수부쿠아 이형성증, 근위축성 측삭 경화증, 전두엽 치매로 구성된 군에서 선택되는 것인, 방법.

청구항 62

치료를 필요로 하는 대상체의 질병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 제1항 내지 제54항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제55항의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 질병은 헌팅턴병인, 방법.

청구항 63

치료를 필요로 하는 대상체의 질병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 제1항 내지 제54항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제55항의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 질병은 근긴장 이영양증 1형인, 방법.

청구항 64

치료를 필요로 하는 대상체의 질병을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 치료적 유효량의 제1항 내지 제54항 중 어느 한 항의 화합물 또는 제55항의 약학적 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 질병은 FRAXA (취약 X 증후군), FXTAS (취약 X 연관 진전/운동실조 증후군), FRAXE (취약 XE 정신 지체)로 구성된 군에서 선택되는 것인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 11월 18일에 출원된 미국 가출원 제63/280,939호에 대한 우선권과 혜택을 주장하며, 그 내용은 그 전부가 본원에 참조로 통합된다.

배 경 기 술

[0003] 인간 유전자의 90% 이상이 대체 스플라이싱을 통해 여러 개의 성숙한 전사체를 생성한다. 이 과정은 상이한 세포와 조직 유형에서, 발달 과정 중에, 그리고 내부 및 외부 신호에 반응하여 상이한 전사체를 생성하는 데 필수적이다. 대체 스플라이싱은 단백질 코딩 유전자뿐만 아니라 마이크로RNA 유전자 및 긴 비코딩 유전자를 포함한 대부분의 다른 종류의 유전자에도 널리 퍼져 있다. 스플라이싱은 스플라이소좀에 의해 수행된다. 소핵 RNA (snRNA)는 스플라이소좀의 핵심 구성 요소이다. 주요 스플라이소좀은 U1, U2, U4, U5, 및 U6 snRNA로 구성되며 인간 인트론의 ~95%를 제거하는 촉매 역할을 하고 나머지 인트론 (U12 유형의 인트론이라고 함)은 U11, U12, U4atac, U5, 및 U6atac snRNA를 포함하는 보조 스플라이소좀에 의해 제거된다. 이러한 snRNA는 각각의 단백질 파트너와 복합적으로 작용하여 소핵 리보핵단백질 (snRNP)의 기능적 단위를 형성한다.

[0004] 스플라이싱은 고도로 조절되는 과정으로, 시스-요소 및 트랜스-인자 모두에 의해 조절이 이루어진다. snRNA에 의해 인식되는 시스-요소에는 5'-스플라이스 부위, 3'-스플라이스 부위, 및 분기점이 포함되며, 이들 각각은 스플라이소좀의 구성 요소에 의해 인식되는 서열 모티프와 연관되어 있다. 또한 인트론 스플라이싱 인핸서 (ISE), 인트론 스플라이싱 사일렌서 (ISS), 엑손 스플라이싱 인핸서 (ESE), 및 엑손 스플라이싱 인핸서 (ESS)가 있으며, 이는 일반적으로 RNA 결합 단백질 (RBP)로 알려진 무수히 많은 트랜스 인자에 의해 인식된다. 이러한 RBP 중 일부는 시퀀싱에 특이적인 방식으로 시스-요소에 직접 결합하는 반면, 다른 RBP는 RNA 구조 (예를 들어, RNA 이중 또는 비쌍 루프 영역)를 인식하지만 다른 일부는 단백질과 단백질의 상호작용을 통해 기능한다. 인간 게놈에는 ~1600개의 RBP가 주석 처리되어 있으며, 세포 유형에 따라 특이적인 방식으로 발현되어 스플라이싱 조절을 위한 광범위한 조절 네트워크를 형성한다.

[0005] 스플라이싱의 조절 이상은 인간 질병의 약 절반과 관련이 있다. 일부 질병은 스플라이소좀 구성 요소 또는 RBP의 돌연변이로 인해 발생하고, 다른 질병은 스플라이스 부위, 분기점, 또는 다양한 스플라이싱 인핸서 및 사일

런서와 같은 시스-요소의 돌연변이로 인해 발생한다. CRISPR 기반 게놈 편집, 바이러스 보조 유전자 치료, 또는 다양한 올리고뉴클레오티드 기반 기술과 같이 이러한 질병을 치료하는 현재의 접근 방식은 계속 개선되고 있지만 여전히 기술적, 임상적으로 큰 어려움을 겪고 있다. 특히 올리고뉴클레오티드 기반 치료제는 약동학적으로 불리하고 경구 투여가 불가능하며 많은 조직, 특히 뇌에 효과적으로 전달되지 못한다. 소분자 약물은 약동학, 효과적인 전달, 및 생체 이용률이 우수하며 최근에서야 RNA 스플라이싱을 조절하는 데 사용할 수 있게 되었다. 그러나 현재 사용 가능한 분자는 몇 가지 제한된 화학 계열에서 나온 것이다. 따라서 추가적인 소분자 스플라이싱 조절제 (SMSM)를 개발할 필요성이 매우 높다.

[0006] 인간의 약 50가지 유전 장애는 게놈 DNA의 단일 반복 사본 수 증가로 인해 발생한다. 이러한 DNA 반복은 세포 복제, 복구 및 재조합 기계를 방해하는 특이한 구조적 특성을 가지고 있기 때문에 이러한 확장에 취약한 것으로 보인다. 확장되는 DNA 반복의 존재는 인간 세포의 유전자 발현을 변화시켜 질병으로 이어진다.

[0007] 이러한 유전성 장애 중 하나가 헌팅턴병 (HD)이다. HD는 인지 장애, 치매, 및 운동 조정 능력 상실과 관련된 치료법이 없는 치명적인 신경 퇴행성 질병이다. 이는 헌팅턴 유전자 (HTT) 코딩 영역에서 폴리글루타민의 연장을 인코딩하는 CAG 트리뉴클레오티드 반복의 길이가 점진적이고 유전적으로 증가하는 것이 특징이다. 이러한 반복은 한 세대에서 다음 세대로 넘어가면서 그 수가 증가할 수 있다. HTT 유전자의 정상 대립유전자는 36개 미만의 CAG 반복을 함유하는 반면, 돌연변이 대립유전자는 36개 초과의 반복을 함유한다. 대부분의 HD 환자는 정상 대립유전자 1개와 질병을 유발하는 돌연변이 대립유전자 1개를 가지고 있다. 기능적으로 CAG 반복의 비정상적인 축적은 돌연변이 HD 단백질에 독성 기능을 부여하여 응집하고 단백질 침착물 (즉, 봉입체)을 형성하며 세포 사멸을 유도하는 것으로 여겨진다. 질병의 중증도는 일반적으로 돌연변이 HTT 단백질의 반복 확장 정도를 반영한다.

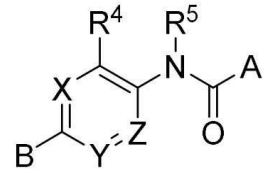
[0008] 근이영양증 1형 (DM1)과 2형 (DM2)은 각각 근이영양증 단백질 키나아제 (DMPK)와 아연 손가락 단백질 9 (ZNF9) 전사의 3'-UTR 및 인트론 1 영역에서 폴리CUG 및 폴리CCUG의 긴 반복과 관련이 있다. 정상 개체는 최대 30개의 CTG 반복이 있는 반면, DMI 환자는 50개에서 수천 개에 이르는 더 많은 수의 반복이 있다. 질병의 중증도와 발병 연령은 반복 수와 상관관계가 있다. 성인 발병 환자는 증상이 경미하고 반복 수가 100개 미만이며, 소아 발병 DM1 환자는 최대 500개 반복, 선천성인 경우 일반적으로 약 1,000개의 CTG 반복을 갖고 있다. CUG 반복을 함유하는 확장된 전사체는 이차 구조를 형성하고 핵에 핵초점으로 축적되며 RNA 결합 단백질 (RNA-BP)을 격리한다.

[0009] 태어날 때 유전되는 여분의 반복 사본 외에도 많은 반복 확장 질병의 경우 반복이 매우 불안정하고 환자의 일생 동안 반복 수가 계속 확장된다. 이러한 반복 불안정성은 PMS1, MLH1, MSH3를 포함한 DNA 불일치 복구 (MMR) 과정에서 단백질에 의해 매개되는 것으로 실험적으로 밝혀졌다. 게놈 전체 연관성 연구에서 얻은 인간 유전학 데이터에 따르면 MMR 단백질의 변이는 운동 시작 연령, 진행 속도 및 신체 불안정성을 포함한 임상적으로 관련된 HD 증상과 관련이 있는 것으로 나타났다. 반복 확장 질병의 다양한 전임상 모델에서 MMR 유전자를 녹다운하거나 녹아웃시키면 체내 반복 확장을 멈추거나 느리게 하는 것으로 나타났다. 따라서 다양한 반복 확장 질병을 치료할 수 있는 잠재적 치료제로서 MMR 유전자의 스플라이싱 조절제가 필요하다.

발명의 내용

[0010] 본원에서는 신경 퇴행성 및 반복 확장 질병을 포함한 다양한 질병을 치료하는 데 사용할 수 있는 일련의 신규 소분자 스플라이싱 조절제 (SMSM)에 대해 설명한다. 이러한 SMSM은 스플라이스 부위, 분기점, 스플라이싱 인핸서, 또는 스플라이싱 사일런서와 같은 시스-요소인 1차 RNA 전사체의 영역을 표적으로 한다. 이러한 영역은 돌출부(bulge)라고 부르는 RNA 이중체에서 짝을 이루지 않은 뉴클레오티드를 함유할 수 있다. 돌출부는 자연적으로 발생하거나 질병으로 인해 발생할 수 있다. SMSM이 RNA 전사체와 접촉하면 스플라이소좀 또는 다른 트랜스-인자, 특히 RNA 결합 단백질 (RBP)에 결합할 수 있다. 본원에 보고된 SMSM은 성숙한 전사체의 서열 또는 양에 변화를 일으킬 수 있으며, 이는 결과적으로 전사체가 단백질 코딩인 경우 기능성 단백질의 서열 또는 양에 변화를 일으키거나, 전사체가 비코딩인 경우 기능성 RNA의 서열 또는 양에 변화를 일으킬 수 있다.

[0011] 일부 측면에서, 본 개시는 특히 하기 화학식 (I)의 화합물:

[0012]  (I),

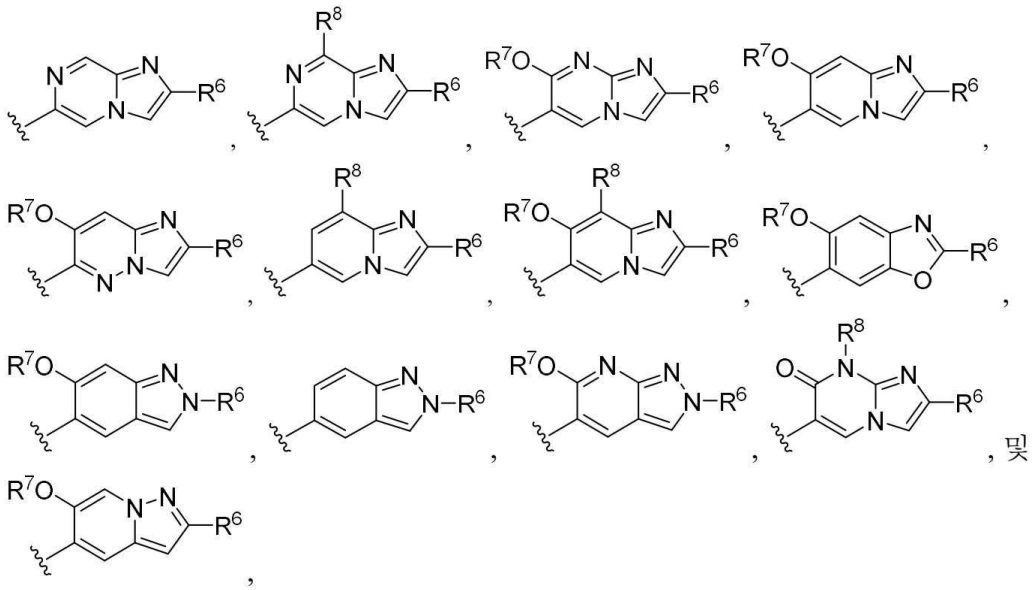
[0013] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0014] X=N 또는 CR^1; Y=N 또는 CR^2; Z=N 또는 CR^3;

[0015] R^1, R^2, R^3 및 R^4는 각각 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6사이클로알킬옥시, C_3-C_8사이클로알킬, NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$, -NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

[0016] R^5는 H, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이고;

[0017] A는 다음으로 구성된 군에서 선택되고

[0018] 

[0019] 여기서 A는 1 내지 4개의 R^9로 선택적으로 치환되고;

[0020] R^6은 C_1-C_3알킬 또는 C_1-C_3할로알킬이고;

[0021] R^7은 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 할로겐 및 C_1-C_6알킬에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0022] R^8은 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6할로알킬, 또는 C_1-C_6사이클로알킬이고;

[0023] 각각의 R^9는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, C_3-C_8사이클로알킬옥시, C_3-C_8사이클로알킬, NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$,

-NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

[0024] B는 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환된, 질소 원자에 의해 화학식 (I)에 연결되지 않은 헤테로사이클로알킬이거나; 또는

[0025] B은 $NR^{10}R^{11}$이고, 여기서

[0026] R^{10}은 -$(CH_2)_{0-3}$아릴, -$(CH_2)_{0-3}$헤테로아릴, 적어도 하나의 질소 고리 원자를 포함하는 -$(CH_2)_{0-3}$헤테로사이클로알킬, 또는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 C_1-C_8헤테로알킬이고, 각각의 R^{10}은 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환되고;

[0027] R^{11}은 수소, C_{1-7}알킬, C_{1-7}할로알킬, 또는 C_{3-8}사이클로알킬이거나; 또는

[0028] R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 1, 2 또는 3개의 총 질소 고리 원자 및 0 및 S에서 선택된 0 또는 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 헤테로사이클로알킬은 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환되고;

[0029] 각각의 R^{12}는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_1-C_6헤테로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, -$(CH_2)_{0-2}$-C_3-C_8사이클로알킬, -$(CH_2)_{0-2}$-SO_2-C_1-C_6알킬, C_1-C_6헤테로알킬렌-C_3-C_8사이클로알킬, -O-C_3-C_8사이클로알킬, 4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, C_1-C_6헤테로알킬렌-(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), -O-(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), -$(CH_2)_{0-2}$-(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$, -NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, C_1-C_6알킬, C_1-C_6헤테로알킬, C_1-C_6알콕시, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0030] 동일한 탄소 상의 2개의 R^{12}는 케토 (=O)로서 함께 취할 수 있다.

[0031] 일부 측면에서, 본 개시는 본원에 설명된 화합물을 제조하는 방법 (예를 들어, 본원에 설명된 하나 이상의 단계를 포함하는 방법)에 의해 얻을 수 있거나 이에 의해 얻어지는 화합물을 제공한다.

[0032] 일부 측면에서, 본 개시는 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 전구약물, 및 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0033] 일부 측면에서, 본 개시는 본원에 설명된 바와 같은 화합물을 제조하는 방법에 사용하기에 적합한, 본원에 설명된 바와 같은 중간체를 제공한다 (예를 들어, 중간체는 본 개시에 설명된 중간체 중에서 선택된다).

[0034] 일부 측면에서, 본 개시는 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물, 또는 본 개시의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 본원에 개시된 질병 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0035] 일부 측면에서, 본 개시는, 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물, 또는 본 개시의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 본원에 개시된 질병 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0036] 일부 측면에서, 본 개시는 본원에 개시된 질병 또는 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0037] 일부 측면에서, 본 개시는 본원에 개시된 질병 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물을 제공한다.

[0038] 일부 측면에서, 본 개시는 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물의, 본원에 개시된 질병 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한 용도를 제공한다.

[0039] 일부 측면에서, 본 개시는 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물의, 본원에 개시된 질병 또는 장애의 치료를 위한 용도를 제공한다.

[0040] 일부 측면에서, 본 개시는 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물의, 본원에 개시된 질병 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약품의 제조에서의 용도를 제공한다.

[0041] 일부 측면에서, 본 개시는 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물의, 본원에 개시된 질병 또는 장애를 치료하기 위한 의약품의 제조에서의 용도를 제공한다.

[0042] 일부 측면에서, 본 개시는 본 개시의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0043] 일부 측면에서, 본 개시는 본원에 설명된 하나 이상의 단계를 포함하는, 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0044] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시가 속하는 기술 분야에서 통상의 기술자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 개시의 실시 또는 테스트에 본 명세서에 설명된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 사용될 수 있지만, 적합한 방법 및 재료는 아래에 설명되어 있다. 본 명세서에 언급된 모든 출판물, 특허 출원, 특허 및 기타 참고 문헌은 그 전체가 참조로 통합된다. 상충되는 경우, 정의를 포함하여 본 명세서가 우선한다. 또한, 재료, 방법 및 실시예는 예시일 뿐이며 제한하려는 의도가 아니다.

[0045] 본 개시의 다른 특징 및 장점은 다음의 상세한 설명 및 청구항으로부터 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0046] 본원에 개시된 화합물은 일반적으로 본원에 개시된 질병 및 장애를 치료하도록 설계된다.

[0047] **정의**

[0048] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 다음 용어는 아래에 정의된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0049] 본원에서 사용되는 "알킬", "C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, 또는 C_7 알킬" 또는 "C_1-C_7 알킬"은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,C_6, 또는 C_7 직쇄 (선형) 포화 지방족 탄화수소기 및 C_3, C_4, C_5,C_6, 또는 C_7 분지쇄 포화 지방족 탄화수소기를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, C_1-C_7 알킬은 C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, 및 C_7 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알킬의 예에는, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, s-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, 또는 n-헥실과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 모이어티가 포함된다. 일부 실시양태에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 6개 이하의 탄소 원자 (예를 들어, 직쇄의 경우 C_1-C_6, 분지쇄의 경우 C_3-C_6)를 갖고, 다른 실시양태에서, 직쇄 또는 분지쇄 알킬은 4개 이하의 탄소 원자를 갖는다.

[0050] 본원에서 사용되는 "알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖고 삼중 결합은 없는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기 ("C_2-C_6알케닐")를 포함하는 것으로 의도된다. 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합은 내부 (2-부테닐에서와 같이)에 있거나 말단에 (1-부테닐에서와 같이) 있을 수 있다. C_2-C_6알케닐 기의 예에는 에테닐 (C_2), 1-프로페닐(C_3), 2-프로페닐(C_3), 1-부테닐 (C_4), 2-부테닐 (C_4), 부타디에닐 (C_4) 등이 포함된다.

[0051] 본원에서 사용되는 "알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합, 및 선택적으로 하나 이상의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소기 ("C_2-C_6 알키닐")를 포함하도록 의도된다. 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합은 내부 (2-부티닐에서와 같이)에 있거나 말단에 (1-부티닐에서와 같이) 있을 수 있다. C_2-C_4알키닐 기의 예로는 에티닐 (C_2), 1-프로피닐 (C_3), 2-프로피닐 (C_3), 1-부티닐 (C_4), 2-부티닐 (C_4) 등이 포함되나 이에 국한되는 것은 아니다.

[0052] 본원에서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 알킬"은 치환되지 않은 알킬 또는 탄화수소 골격의 하나 이상의 탄소 상의 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환체를 갖는 알킬을 지칭한다. 이러한 치환체는 예를 들어 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노(알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설피닐, 설포네이토, 설파모일, 설폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클로알킬, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0053] 다른 선택적으로 치환된 모이어티 (예컨대 선택적으로 치환된 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴)는 치환되지 않은 모이어티와 지정된 치환체를 하나 이상 갖는 모이어티를 모두 포함한다. 예를 들어, 치환된 헤테로사이클로알킬은 2,2,6,6-테트라메틸-피페리디닐 및 2,2,6,6-테트라메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐과 같이 하나 이상의 알킬 기로 치환된 것을 포함한다.

[0054] 본원에서 사용되는 "헤테로알킬", "C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_7, 또는 C_8 헤테로알킬" 또는 "C_1-C_8 헤테로알킬"은 탄소 중 적어도 하나가 N, O, 또는 S로 대체된, C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,C_6, C_7, 또는 C_8 직쇄 (선형) 포화 지방족 탄화수소기 및 C_3, C_4, C_5C_6, C_7, 또는 C_8 분지쇄 포화 지방족 탄화수소기를 포함하도록 의도된다. 헤테로원자는 임의의 필요한 수의 수소에 결합하여 헤테로원자의 원자가 (예를 들어, CH_2는 "O" 또는 "NH"로 대체될 수 있고, CH는 N으로 대체될 수 있고, 등등))를 완성한다. 이러한 치환체로는 예를 들어 $-O-CH(CH_3)_2$, $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CH_2OCH_3$, $-S-CH_2CH_2-O-CH_2CH_3$ 등이 포함될 수 있다.

[0055] 본원에서 사용되는 "헤테로알킬렌"은 2개의 열린 원자가를 갖는 2가 헤테로알킬 기이다. 이러한 치환체로는 예를 들어 $-CH_2-O-CH_2-$, $-O-CH_2CH(CH_3)-NH-CH_2-$, $-CH_2-O-CH_2CH_2-S-CH_2-$ 등이 포함될 수 있다.

[0056] 본원에서 사용되는 용어 "알콕시"는 R이 알킬인 -OR기를 지칭한다. 특정 알콕시기는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥속시, 및 1,2- 디메틸부톡시이다. 특정 알콕시기는 저급 알콕시, 즉, 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것이다.

[0057] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 30개의 탄소 원자를 갖는 포화 또는 부분 불포화 탄화수소 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 (예를 들어, 융합, 가교, 또는 스피로 고리) 시스템 (예를 들어, C_3-C_{12}, C_3-C_{10}, 또는 C_3-C_8)을 지칭한다. 사이클로알킬의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈레닐, 및 아다만틸이 포함되나 이에 국한되는 것은 아니다. 폴리사이클릭 사이클로알킬의 경우, 사이클로알킬의 고리 중 하나만 비-방향족이면 된다.

[0058] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로사이클릴"은 달리 명시되지 않는 한, 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 헤테로원자 (예컨대 O, N, S, P, 또는 Se), 예를 들어, 1개 또는 1 내지 2개 또는 1 내지 3개 또는 1내지 4개 또는 1내지 5개 또는 1 내지 6개의 헤테로원자, 또는 예를 들어 , 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 헤테로원자를 갖고 있는, 포화 또는 부분 불포화 3 내지 8원 모노사이클릭, 7 내지 12원 바이사이클릭 (융합, 가교, 또는 스피로 고리), 또는 11 내지 14원 트리사이클릭 고리 시스템 (융합, 가교, 또는 스피로 고리)을 지칭한다. 헤테로사이클로알킬 기의 예로는 피페리디닐, 피페라지닐, 피롤리디닐, 디옥사닐, 테트라하이드로푸라닐, 이소인돌리닐, 인돌리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리디닐, 트리아졸리디닐, 옥시라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 피라닐, 모르폴리닐, 테트라하이드로티오피라닐, 1,4-디아제파닐, 1,4-옥사제파닐, 2-옥사-5-아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐, 2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵타닐, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데카닐, 1,4-디옥사스피로[4.5]데카닐, 1-옥사스피로[4.5]데카닐, 1-아자스피로[4.5]데카닐, 3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-이소벤조푸란]-일, 7'H-스피로[사이클로헥산-1,5'-푸로[3,4-b]피리딘]-일, 3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-푸로[3,4-c]피리딘]-일, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-일, 1,4,5,6-테트라하이드로피롤로[3,4-c]피라졸릴, 3,4,5,6,7,8-헥사하이드

로피리도[4,3-d]피리미디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-1H-피라졸로[3,4-c]피리디닐, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[4,3-d]피리미디닐, 2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.3]헵타닐, 2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-메틸-2-아자스피로[3.5]노나닐, 2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-메틸-2-아자스피로[4.5]데카닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥타닐, 2-옥사-아자스피로[3.4]옥탄-6-일 등을 포함하나 이에 국한되지 않는다. 멀티사이클릭 헤테로사이클로알킬의 경우, 헤테로사이클로알킬의 고리 중 오직 하나만 비-방향족 (예를 들어, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[c]이속사졸릴)일 필요가 있다.

[0059] 본원에서 사용되는 용어 "사이클로알킬옥시"는 사이클로알킬이 본원에 정의된 바와 같은 -O-사이클로알킬 기를 지칭한다. 바람직하게 사이클로알킬옥시는 C_1-C_6사이클로알킬옥시이다. 예로는 사이클로프로판옥시 및 사이클로부탄옥시를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다.

[0060] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 방향족 고리 시스템에 6 내지 14개의 고리 탄소 원자를 갖고 헤테로원자를 갖지 않는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 (예를 들어, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭) 4n+2 방향족 고리 시스템 (예를 들어, 사이클릭 어레이에 공유된 6, 10, 또는 14개의 π 원자를 가짐)의 라디칼을 지칭한다. 아릴 기의 예로는 페닐, 나프틸 등이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 통상적으로, 아릴은 페닐이다.

[0061] 본원에서 사용되는 용어 "헤테로아릴"은 탄소 원자 및 하나 이상의 헤테로원자, 예를 들어, 질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된, 1개 또는 1 내지 2개 또는 1 내지 3개 또는 1 내지 4개 또는 1 내지 5개 또는 1 내지 6개 헤테로원자, 또는 예를 들어 , 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개의 헤테로원자로 구성된 안정한 5-, 6-, 또는 7-원 모노사이클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11- 또는 12-원 바이사이클릭 방향족 헤테로사이클릭 고리를 포함하는 것으로 의도된다. 질소 원자는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 정의되는 바에 따라, H 또는 다른 치환체임). 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 $S(O)_p$, 여기서 p = 1 또는 2). 방향족 헤테로사이클에서 S와 O 원자의 총 개수는 1을 넘지 않는다는 점에 유의해야 한다. 헤테로아릴 기의 예로는 피롤, 푸란, 티오펜, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 옥사졸, 이속사졸, 피리딘, 피라진, 피리다진, 피리미딘 등을 포함한다. 헤테로아릴 기는 비-사이클릭 또는 방향족이 아닌 헤테로사이클릭 고리와 융합하거나 가교되어 멀티사이클릭 시스템을 형성할 수도 있다 (예를 들어, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조[c]이속사졸릴).

[0062] 또한, 용어 "아릴" 및 "헤테로아릴"은 멀티사이클릭 아릴 및 헤테로아릴 기, 예를 들어, 트리사이클릭, 바이사이클릭, 예를 들어, 나프탈렌, 벤족사졸, 벤조디옥사졸, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 벤조티오펜, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 나프트리딘, 인돌, 벤조푸란, 퓨린, 벤조푸란, 데아자퓨린, 인돌리진을 포함한다.

[0063] 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 또는 헤테로아릴 고리는 하나 이상의 고리 위치에서 (예를 들어, 고리 형성 탄소 또는 N과 같은 헤테로원자) 상기에서 설명한 치환체, 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 하이드록실, 알콕시, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 아르알킬아미노카르보닐, 알케닐아미노카르보닐, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 아르알킬카르보닐, 알케닐카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설피닐, 설포네이토, 설파모일, 설폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클로알킬, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티로 치환될 수 있다. 아릴 및 헤테로아릴 기는 비-사이클릭 또는 방향족이 아닌 헤테로사이클릭 고리와 융합되거나 가교되어 멀티사이클릭 시스템을 형성할 수도 있다 (예를 들어, 테트랄린, 메틸렌디옥시페닐, 예컨대 벤조[d][1,3]디옥솔-5-일).

[0064] 본원에서 사용되는 용어 "치환된"이란 지정된 원자 상의 임의의 하나 이상의 수소 원자가 지정된 원자의 정상 원자가를 초과하지 않고 치환으로 인해 안정적인 화합물이 생성되는 경우 표시된 기 중에서 선택된 것으로 대체되는 것을 의미한다. 치환체가 옥소 또는 케토 (즉, =O)인 경우 원자 상의 수소 원자 2개가 대체된다. 케토 치환체는 방향족 모이어티에는 존재하지 않는다. 본원에서 사용되는 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자들 사이에 형성되는 이중 결합이다 (예를 들어, C=C, C=N 또는 N=N). "안정한 화합물" 및 "안정된 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도까지 단리하여 효과적인 치료제로 제형화할 수 있을 만큼 충분히 견고한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다.

[0065] 치환체에 대한 결합이 고리 내의 두 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 표시된 경우, 그러한 치환체는

고리 내의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환체가 주어진 화학식의 화합물의 나머지 부분과 결합하는 원자를 표시하지 않고 치환체가 나열된 경우, 해당 치환체는 해당 화학식의 임의의 원자를 통해 결합할 수 있다. 치환체 및/또는 변수의 조합은 허용되지만, 그러한 조합이 안정적인 화합물을 생성하는 경우에만 허용된다.

[0066] 임의의 변수 (예를 들어, R)가 화합물의 구성 성분 또는 화학식에서 1회 초과하여 발생하는 경우, 각각의 발생에서의 정의는 다른 모든 발생에서의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 한 기가 0 내지 2개의 R 모이어티로 치환되는 것으로 표시된 경우, 기는 선택적으로 최대 2개의 R 모이어티로 치환될 수 있으며 각 발생 시 R은 독립적으로 R의 정의 중에서 선택된다. 또한 치환체 및/또는 변수의 조합은 허용되지만 그러한 조합이 안정적인 화합물을 초래하는 경우에만 허용된다.

[0067] 본원에서 사용되는 용어 "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 또는 $-O^-$를 가진 기를 포함한다.

[0068] 본원에서 사용되는 용어 "시아노"는 -CN 기를 지칭한다.

[0069] 본원에서 사용되는 용어 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 지칭한다.

[0070] 본원에서 사용되는 용어 "할로알킬"은 하나 이상의 할로겐으로 치환된 분지되거나 분지되지 않은 알킬을 지칭한다. 예를 들어, C_{1-7}할로알킬은 적어도 하나의 H가 할로겐으로 치환된 1 내지 7개의 탄소의 알킬 기이다. 할로알킬의 예로는 CFH_2, CF_2H, CF_3, CH_2CF_3, CF_2CF_3, $C(F)(CH_3)_2$, CH_2CH_2Br, $CH(I)CH_2F$, 및 CH_2Cl이 포함되나 이에 국한되는 것은 아니다.

[0071] 본원에서 사용되는 용어 "선택적으로 치환된 할로알킬"은 하나 이상의 탄화수소 골격 탄소 원자 상의 하나 이상의 수소 원자를 대체하는 지정된 치환체를 갖는 치환되지 않은 할로알킬을 지칭한다. 그러한 치환체는, 예를 들어, 알킬, 알케닐, 알키닐, 할로겐, 하이드록실, 알킬카르보닐옥시, 아릴카르보닐옥시, 알콕시카르보닐옥시, 아릴옥시카르보닐옥시, 카르복실레이트, 알킬카르보닐, 아릴카르보닐, 알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 알킬아미노카르보닐, 디알킬아미노카르보닐, 알킬티오카르보닐, 알콕실, 포스페이트, 포스포네이토, 포스피네이토, 아미노 (알킬아미노, 디알킬아미노, 아릴아미노, 디아릴아미노 및 알킬아릴아미노 포함), 아실아미노 (알킬카르보닐아미노, 아릴카르보닐아미노, 카르바모일 및 우레이도 포함), 아미디노, 이미노, 설프하이드릴, 알킬티오, 아릴티오, 티오카르복실레이트, 설페이트, 알킬설피닐, 설포네이토, 설파모일, 설폰아미도, 니트로, 트리플루오로메틸, 시아노, 아지도, 헤테로사이클로알킬, 알킬아릴, 또는 방향족 또는 헤테로방향족 모이어티를 포함할 수 있다.

[0072] 본원에서 사용되는 표현 "A, B, 또는 C 중 하나 이상," "하나 이상의 A, B, 또는 C," "A, B, 및 C 중 하나 이상," "하나 이상의 A, B, 및 C," "A, B 및 C로 구성된 군에서 선택된", "A, B 및 C에서 선택된" 등은 상호 교환적으로 사용되며, 달리 명시되지 않는 한, 모두 A, B 및/또는 C로 구성된 군에서 선택되는 것, 즉, 하나 이상의 A, 하나 이상의 B, 하나 이상의 C, 또는 이들의 조합을 지칭한다.

[0073] 본 개시는 본원에 기재된 임의의 화학식의 화합물을 합성하는 방법을 제공한다는 것을 이해해야 한다. 또한, 본 개시는 실시예에 도시된 것뿐만 아니라 다음의 반응식에 따라 본 개시의 다양한 개시된 화합물의 합성에 대한 상세한 방법을 제공한다.

[0074] 본 명세서 전체에서, 조성물이 특정 구성요소를 가지거나, 포함(including)하거나, 포함(comprising)하는 것으로 설명되는 경우, 조성물은 또한 인용된 구성요소로 본질적으로 구성되거나, 구성되는 것으로 이해되어야 한다. 마찬가지로, 방법 또는 공정이 특정 공정 단계를 가지거나, 포함(including)하거나, 포함(comprising)하는 것으로 설명되는 경우, 공정도 인용된 처리 단계로 본질적으로 구성되거나 구성된다. 또한, 본 발명이 작동 가능한 상태인 한, 단계의 순서 또는 특정 동작을 수행하는 순서는 중요하지 않다는 점을 이해해야 한다. 또한 두 개 이상의 단계 또는 동작이 동시에 수행될 수 있다.

[0075] 본 개시의 합성 공정은 다양한 작용기를 허용할 수 있으므로, 다양한 치환된 출발 물질이 사용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 이러한 공정들은 일반적으로 전체 공정의 말미에 또는 그 근처에 원하는 최종 화합물을 제공하지만, 특정 경우에는 화합물을 그의 약학적으로 허용되는 염으로 추가적으로 전환하는 것이 바람직할 수 있다.

[0076] 본 개시의 화합물은 당업자에게 공지되거나 본 개시의 가르침에 비추어 당업자에게 명백할 표준 합성 방법 및 절차를 사용함으로써, 상업적으로 이용 가능한 출발 물질, 문헌에 공지된 화합물, 또는 쉽게 제조되는 중간체를 사용하여 다양한 방법으로 제조될 수 있음을 이해해야 한다. 유기 분자의 제조와 작용기 변형 및 조작을 위한

표준 합성 방법과 절차는 관련 과학 문헌이나 해당 분야의 표준 교과서에서 얻을 수 있다. 한 가지 또는 여러 가지 출처에 국한되지는 않지만, 본원에 참조로 통합된 Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); 및 L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995)과 같은 고전적인 교과서는 당업자에게 알려진 유용하고 인정된 유기 합성 참고 교과서이다.

[0077] 당업자는 본 명세서에 기술된 반응 순서 및 합성 계획 동안, 보호기의 도입 및 제거와 같은 특정 단계의 순서가 변경될 수 있다는 점에 유의할 것이다. 당업자는 특정 기가 보호기를 사용하여 반응 조건으로부터 보호되어야 할 수 있음을 인식할 것이다. 보호기는 또한 분자 내의 유사한 작용기를 구별하는 데 사용될 수 있다. 보호기 목록과 이러한 기를 도입하고 제거하는 방법은 Greene, T.W., Wuts, P.G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999에서 찾아볼 수 있다.

[0078] 달리 명시되지 않는 한, 치료 방법에 대한 임의의 설명은 본원에 기재된 바와 같은 치료 또는 예방을 제공하기 위한 화합물의 사용뿐만 아니라, 그러한 병태를 치료 또는 예방하기 위한 의약품을 제조하기 위한 화합물의 사용을 포함한다는 것을 이해해야 한다. 달리 명시되지 않는 한, 치료 방법에 대한 임의의 설명은 본 명세서에 기술된 바와 같은 치료 또는 예방을 제공하기 위한 화합물의 사용뿐만 아니라 그러한 병태를 치료하기 위한 의약품을 제조하기 위한 화합물의 사용을 포함한다는 것을 이해해야 한다. 치료에는 인간 또는 설치류 및 기타 질병 모델을 포함한 비인간 동물의 치료가 포함된다.

[0079] 본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 "이를 필요로 하는 대상체"라는 용어와 상호 교환 가능하며, 둘 다 질병이 있거나 질병 발병 위험이 높은 대상체를 지칭한다. "대상체"에는 포유류가 포함된다. 포유류는 예를 들어 인간 또는 영장류, 마우스, 래트, 개, 고양이, 소, 말, 염소, 낙타, 양 또는 돼지와 같은 적절한 비인간 포유류일 수 있다. 조류나 가금류도 대상체가 될 수 있다. 일 실시양태에서, 포유류는 인간이다. 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질병 또는 장애가 있는 것으로 이전에 진단되거나 확인된 대상체일 수 있다. 또한, 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질병 또는 장애를 앓고 있는 대상체일 수도 있다. 대안적으로, 이를 필요로 하는 대상체는 전체 집단에 비해 그러한 질병 또는 장애가 발생할 위험이 높은 대상체 (즉, 전체 집단에 비해 그러한 장애가 발생할 소인이 있는 대상체)일 수 있다. 이를 필요로 하는 대상체는 본 명세서에 개시된 질병 또는 장애에 대해 불응성 또는 내성 (즉, 본원에 개시된 질병 또는 장애에 대한 치료에 반응하지 않거나 아직 반응하지 않은 경우)을 가질 수 있다. 대상체는 치료 시작 시 내성이 있거나 치료 중 내성이 생길 수 있다. 일부 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체는 본원에 개시된 질병 또는 장애에 대해 알려진 모든 효과적인 치료법을 받았으나 실패했다. 일부 실시양태에서, 이를 필요로 하는 대상체는 이전에 적어도 한 가지 치료를 받은 적이 있다.

[0080] 본원에서 사용되는 용어 "치료하는" 또는 "치료하다"는 질병, 병태, 또는 장애를 퇴치하기 위한 목적으로 대상체를 관리 및 돌보는 것을 의미하며, 질병, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증을 완화하거나 질병, 병태 또는 장애를 제거하기 위해 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다. "치료하다"라는 용어는 또한 시험관 내 세포 또는 동물 모델의 치료를 포함할 수 있다.

[0081] "치료하기" 또는 "치료"에 대한 언급은 병태의 확립된 증상의 완화를 포함한다는 것을 인식해야 한다. 따라서 상태, 장애 또는 병태의 "치료하기" 또는 "치료"에는 다음이 포함된다: (1) 해당 상태, 장애 또는 병태에 걸리거나 걸리기 쉬운 상태이지만 아직 해당 상태, 장애 또는 병태의 임상적 또는 준임상적 증상을 경험하거나 나타내지 않은 사람에게서 발생하는 해당 상태, 장애 또는 병태의 임상 증상이 나타나는 것을 지연시키는 것, (2) 해당 상태, 장애 또는 병태를 억제하는 것, 즉, 질병의 발병 또는 그 재발 (유지 치료의 경우) 또는 그의 적어도 하나의 임상 또는 준임상적 증상을 억제, 감소 또는 지연시키는 것, 또는 (3) 질병의 완화 또는 약화, 즉, 해당 상태, 장애 또는 병태 또는 임상 또는 준임상적 증상 중 적어도 하나의 퇴행을 유발하는 것.

[0082] 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 관련 질병, 병태 또는 장애를 예방하기 위해 사용될 수 있거나 사용되어도 괜찮거나, 또는 그러한 목적에 적합한 후보를 식별하는 데 사용될 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0083] 본원에서 사용되는 용어 "예방", "방지" 또는 "보호"는 그러한 질병, 병태 또는 장애의 증상 또는 합병증의 발

병을 줄이거나 없애는 것을 의미한다.

[0084] 당업자는 본 명세서에서 논의되는 공지 기술 또는 동등한 기술에 대한 상세한 설명을 위해 일반 참조 문헌을 참조할 수 있다는 것을 이해해야 한다. 이들 문헌은 Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan *et al.*, *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna *et al.*, *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl *et al.*, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975), *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990)을 포함한다. 물론 이러한 문헌은 본 개시의 측면을 작성하거나 사용할 때 참조할 수도 있다.

[0085] 본 개시는 또한 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제 또는 담체와 조합하여 본원에 기재된 임의의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다는 것을 이해해야 한다.

[0086] 본원에서 사용되는 용어 "약학적 조성물"은 본 개시의 화합물을 대상체에게 투여하기에 적합한 형태로 함유하는 제제이다. 일 실시양태에서, 약학적 조성물은 벌크 또는 단위 투여량 형태이다. 단위 투여 형태는 예를 들어, 캡슐, 정맥주사 백, 정제, 에어로졸 흡입기의 단일 펌프 또는 바이알을 포함하는 다양한 형태 중 임의의 형태이다. 단위 용량의 조성물 중 활성 성분 (예를 들어, 개시된 화합물 또는 그의 염, 수화물, 용매화물 또는 이성질체의 제형)의 양은 유효량이며 관련된 특정 치료에 따라 달라진다. 당업자는 대상체의 연령과 상태에 따라 투여량을 일상적으로 변경해야 하는 경우가 있다는 것을 잘 알고 있을 것이다. 투여량은 투여 경로에 따라서도 달라진다. 경구, 폐, 직장, 비경구, 경피, 피하, 정맥, 근육 내, 복강 내, 흡입, 구강, 설하, 흉막 내, 척수강 내, 비강 내 등을 포함한 다양한 경로가 고려된다. 본 개시의 화합물의 국소 또는 경피 투여를 위한 투여 형태에는 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 젤, 용액, 패치 및 흡입제가 포함된다. 일 실시양태에서, 활성 화합물은 멸균 조건에서 약학적으로 허용되는 담체 및 필요한 임의의 보존제, 완충제 또는 추진제와 혼합된다.

[0087] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는"이란 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제나 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하며 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 화합물, 음이온, 양이온, 물질, 조성물, 담체 및/또는 투여 형태를 지칭한다.

[0088] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 부형제"는 일반적으로 안전하고 독성이 없으며 생물학적으로나 다른 방식으로도 비바람직하지 않은 약학적 조성물을 제조하는 데 유용한 부형제를 의미하며, 인체 의약품용뿐만 아니라 동물용 의약품용으로도 허용되는 부형제를 포함한다. 명세서 및 청구항에 사용된 "약학적으로 허용되는 부형제"에는 그러한 부형제가 하나 또는 둘 이상 포함된다.

[0089] 본 개시의 약학적 조성물은 의도된 투여 경로와 양립할 수 있도록 제형화된다는 것을 이해해야 한다. 투여 경로의 예로는 비경구, 예를 들어, 정맥 내, 피내, 피하, 경구 (예를 들어, 섭취), 흡입, 경피 (국소), 및 경점막 투여가 포함된다. 비경구, 피내 또는 피하 적용에 사용되는 용액 또는 현탁액에는 다음 성분이 포함될 수 있다: 주사용수, 식염수, 고정 오일, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매와 같은 멸균 희석제; 벤질 알코올 또는 메틸 파라벤과 같은 항균제; 아스코르브산 또는 중아황산나트륨과 같은 항산화제; 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 킬레이트제; 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트와 같은 완충제, 및 염화나트륨 또는 포도당과 같은 강장 조절제. 염산이나 수산화나트륨과 같은 산 또는 염기로 pH를 조절할 수 있다. 비경구 제제는 앰플, 일회용 주사기 또는 유리나 플라스틱으로 만든 여러 개의 용량 바이알에 넣을 수 있다.

[0090] 본 개시의 화합물 또는 약학적 조성물은 현재 화학요법 치료에 사용되는 많은 공지된 방법으로 대상체에게 투여될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 예를 들어, 본 개시의 화합물은 혈류 또는 체강에 주입되거나 경구 복용 또는 패치로 피부를 통해 도포될 수 있다. 선택된 용량은 효과적인 치료를 구성하기에 충분해야 하지만 허용할 수 없는 부작용을 유발할 정도로 높지 않아야 한다. 질병 병태 (예를 들어, 본원에 개시된 질병 또는 장애)와 대상체의 건강 상태는 치료 중 및 치료 후 합리적인 기간 동안 면밀히 모니터링하는 것이 바람직하다.

[0091] 본원에서 사용되는 용어 "치료적 유효량"은 확인된 질병 또는 병태를 치료, 개선 또는 예방하거나 검출 가능한 치료 또는 억제 효과를 나타내는 약학 제제의 양을 지칭한다. 효과는 당업자에게 알려진 임의의 검정 방법으로 검출할 수 있다. 대상체에 대한 정확한 유효량은 대상체의 체중, 체격 및 건강 상태; 병태의 특성 및 정도; 및 투여를 위해 선택한 치료제 또는 치료제의 조합에 따라 달라진다. 특정 상황에 대한 치료적 유효량은 임상의의

기술과 판단에 따라 일상적인 실험을 통해 결정할 수 있다.

[0092] "치료적 유효량"은 질병 치료를 위해 대상체에게 투여될 때, 해당 질병에 대한 치료 효과를 나타내기에 충분한 화합물의 양을 의미한다. "치료적 유효량"은 화합물, 질병 및 그 중증도, 및 치료 대상자의 연령, 체중 등에 따라 달라질 것이다.

[0093] 임의의 화합물에 대해, 치료적 유효량은, 예를 들어, 신생물 세포의 세포 배양 검정에서, 또는 동물 모델, 일반적으로 래트, 마우스, 토끼, 개, 또는 돼지에서 초기에 추정될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 동물 모델은 또한 적절한 농도 범위와 투여 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다. 이러한 정보는 인간에게 투여할 때 유용한 용량과 경로를 결정하는 데 사용될 수 있다. 치료적/예방적 효능과 독성은 세포 배양 또는 실험 동물의 표준 제약 절차에 의해 결정될 수 있으며, 예를 들어 ED_{50} (집단의 50%에서 치료 효과가 있는 용량) 및 LD_{50} (집단의 50%에 치사량이 되는 용량)이 있다. 독성과 치료 효과 사이의 용량 비율을 치료 지수라고 하며, LD_{50}/ED_{50}의 비율로 표현할 수 있다. 큰 치료 지수를 나타내는 약학적 조성물이 바람직하다. 이 범위 내에서 투여량은 사용되는 제형, 대상체의 민감도, 및 투여 경로에 따라 달라질 수 있다.

[0094] 투여량 및 투여는 충분한 수준의 활성제(들)를 제공하거나 원하는 효과를 유지하기 위해 조정된다. 고려할 수 있는 요인으로는 질병 상태의 중증도, 대상체의 일반적인 건강 상태, 대상체의 연령, 체중 및 성별, 식이, 투여 시간 및 빈도, 약물 조합(들), 반응 민감도, 및 치료에 대한 내성/반응이 포함된다.

[0095] 본 개시의 활성 화합물을 함유하는 약학적 조성물은 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 드래지 제조, 부양, 유화, 캡슐화, 포획, 또는 동결 건조 공정에 의해 일반적으로 알려진 방식으로 제조될 수 있다. 약학적 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용할 수 있는 제제로의 처리를 용이하게 하는 부형제 및/또는 보조제를 포함하는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방식으로 제형화할 수 있다. 물론 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다.

[0096] 주사용에 적합한 약학적 조성물은 멸균 수용액(수용성인 경우) 또는 분산액 및 멸균 주사용 용액 또는 분산액의 일시적 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 정맥 투여용으로, 적합한 운반체에는 생리식염수, 정균수, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) 또는 포스페이트 완충 식염수 (PBS)가 포함된다. 모든 경우, 조성물은 멸균 상태여야 하며 쉽게 주사할 수 있을 정도로 유동적이어야 한다. 제조 및 보관 조건에서 안정적이어야 하며 박테리아 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염 작용에 대해 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액상 폴리에틸렌 글리콜 등) 및 이들의 적절한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매체일 수 있다. 적절한 유동성은 예를 들어 레시틴과 같은 코팅의 사용, 분산액의 경우 필요한 입자 크기 유지 및 계면 활성제의 사용으로 유지할 수 있다. 미생물의 작용을 방지하는 것은 다양한 항균 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살 등에 의해 달성될 수 있다. 대부분의 경우, 설탕, 만니톨 및 소르비톨과 같은 폴리알코올, 및 염화나트륨과 같은 등장성 제제를 조성물에 포함하는 것이 바람직할 것이다. 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴과 같이 흡수를 지연시키는 제제를 조성물에 포함함으로써 주사 가능한 조성물의 흡수를 연장할 수 있다.

[0097] 멸균 주사 가능한 용액은 필요에 따라 상기에 열거된 성분 중 하나 또는 조합의 적절한 용매에 활성 화합물을 필요한 양만큼 혼입한 후 여과 멸균함으로써 제조될 수 있다. 일반적으로 분산액은 기본 분산 매체와 위에 열거된 성분 중 필요한 기타 성분을 함유하는 멸균 용매에 활성 화합물을 혼입하여 제조한다. 멸균 주사제 용액 제조용 멸균 분말의 경우, 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조를 통해 활성 성분과 이전에 멸균 여과된 용액으로부터의 원하는 추가 성분의 분말을 생성하는 것이다.

[0098] 경구용 조성물은 일반적으로 불활성 희석제 또는 식용 가능한 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 이들은 젤라틴 캡슐로 둘러싸거나 정제로 압축할 수 있다. 경구 치료 투여의 목적을 위해 활성 화합물은 부형제와 혼입되어 정제, 트로키제, 또는 캡슐 형태로 사용될 수 있다. 경구용 조성물은 또한 구강 세정제로 사용하기 위해 유체 담체를 사용하여 제조할 수 있으며, 여기서 유체 담체 내의 화합물은 경구로 도포하고 휘저어 뱉어내거나 삼킨다. 약학적으로 호환되는 결합제 및/또는 보조 물질이 조성물의 일부로 포함될 수 있다. 정제, 알약, 캡슐, 트로키제 등은 다음 성분 중 어느 하나 또는 이와 유사한 성질의 화합물을 함유할 수 있다: 미결정 셀룰로오스, 트라가칸트 검 또는 젤라틴과 같은 결합제; 전분 또는 유당과 같은 부형제, 알긴산, 프리모겔 또는 옥수수 전분과 같은 붕해제; 마그네슘스테아레이트 또는 스테로테스와 같은 윤활제; 콜로이드 이산화규소와 같은 활택제; 수크로스 또는 사카린과 같은 감미료; 페퍼민트, 메틸살리실레이트 또는 오렌지 향료 등의 착향제.

[0099] 흡입에 의한 투여의 경우, 화합물은 적절한 추진제, 예를 들어 이산화탄소와 같은 가스, 또는 네뷸라이저를 함

유하는 가압 용기 또는 디스펜서로부터 에어로졸 스프레이의 형태로 전달된다.

[0100] 전신 투여는 또한 점막 또는 경피적 수단에 의해 이루어질 수 있다. 경점막 또는 경피 투여의 경우, 투과할 장벽에 적합한 침투제가 제형에 사용된다. 이러한 침투제는 일반적으로 당업자에게 알려져 있으며, 예를 들어 경점막 투여용, 세제, 담즙염 및 푸시드산 유도체가 포함된다. 비강 스프레이 또는 좌약을 사용하여 점막을 통한 투여를 수행할 수 있다. 경피 투여의 경우, 활성 화합물은 당업자에게 일반적으로 알려진 대로 연고(ointments), 연고(salves), 젤, 또는 크림으로 제형화된다.

[0101] 활성 화합물은 임플란트 및 마이크로 캡슐화 전달 시스템을 포함하는 제어 방출 제형과 같이 체내에서 빠르게 제거되지 않도록 화합물을 보호하는 약학적으로 허용되는 담체와 함께 제조될 수 있다. 에틸렌 비닐 아세테이트, 폴리무수물, 폴리글리콜산, 콜라겐, 폴리오르토에스테르, 및 폴리락트산과 같은 생분해성, 생체 적합성 중합체가 사용될 수 있다. 이러한 제형의 제조 방법은 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 물질은 또한 Alza Corporation 및 Nova Pharmaceuticals, Inc.에서 상업적으로 구할 수 있다. 리포좀 현탁액 (바이러스 항원에 대한 단일 클론 항체로 감염된 세포를 표적으로 하는 리포좀 포함)도 약학적으로 허용되는 운반체로서 사용될 수 있다. 이들은 당업자에게 알려진 방법, 예를 들어 미국 특허 번호 4,522,811에 설명된 방법에 따라 제조할 수 있다.

[0102] 경구용 또는 비경구용 조성물은 투여의 용이성 및 투여량의 균일성을 위해 투여 단위 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본 명세서에서 사용되는 투여 단위 형태는 치료 대상체에 대한 단일 투여량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위, 즉 필요한 약학적 담체와 관련하여 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 소정의 양의 활성 화합물을 함유하는 각각의 단위를 지칭한다. 본 개시의 투여 단위 형태에 대한 사양은 활성 화합물의 고유한 특성 및 달성하고자 하는 특정 치료 효과에 의해 결정되고 이에 직접적으로 의존한다.

[0103] 치료 용도에서, 본 개시에 따라 사용되는 약학적 조성물의 용량은, 선택된 용량에 영향을 미치는 다른 요인들 중에서 약제, 투여 대상체의 연령, 체중 및 임상 상태, 및 치료제를 투여하는 임상의 또는 시술자의 경험 및 판단에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로, 용량은 본 명세서에 개시된 질병 또는 장애의 증상을 둔화시키고, 바람직하게는 퇴행시키기에 충분해야 하며, 또한 질병 또는 장애의 완전한 퇴행을 유발하는 것이 바람직하다. 약학적 제제의 유효량은 임상의 또는 기타 자격을 갖춘 관찰자가 지적한 대로 객관적으로 식별 가능한 개선을 제공하는 양이다. 생존 및 성장의 개선은 퇴행을 나타낸다. 본원에서 사용하는 용어 "유효 용량"은 대상체 또는 세포에서 원하는 생물학적 효과를 생성하기 위한 활성 화합물의 양을 지칭한다.

[0104] 약학적 조성물은 용기, 팩 또는 디스펜서에 투여 지침서가 함께 포함될 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0105] 본 개시의 화합물이 염을 추가로 형성할 수 있는 경우, 이러한 모든 형태도 청구된 개시의 범위 내에서 고려된다는 것이 이해되어야 한다.

[0106] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 본 개시의 화합물의 유도체로서, 모 화합물이 그의 산염 또는 염기염을 만들어서 변형된 화합물을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 염의 예로는 아민과 같은 염기성 잔류물의 미네랄 또는 유기산 염, 카르복실산과 같은 산성 잔류물의 알칼리 또는 유기 염 등이 포함되지만 이에 국한되지 않는다. 약학적으로 허용되는 염은 예를 들어 무독성 무기산 또는 유기산으로부터 형성된 모 화합물의 종래의 무독성 염 또는 4급 암모늄염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 무독성 염은 2-아세톡시벤조산, 2-하이드록시 에탄 설폰, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 설폰산, 벤조산, 중탄산, 탄산, 시트르산, 에데트산, 에탄 디설폰산, 1,2-에탄 설폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜리아르사닐산, 헥실레소르신산, 하이드라밤산, 하이드로브롬산, 염산, 요오드화수소산, 하이드록시말레산, 하이드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴 설폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 설폰산, 냅실산, 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 서브아세트산, 석신산, 설팜산, 설파닐산, 황산, 탄닌산, 타르타르산, 톨루엔 설폰산, 및 일반적으로 발생하는 아민산, 예를 들어 글리신, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌 등 중에서 선택된 무기 및 유기산에서 유래한 염을 포함하지만 이에 국한되지 않는다.

[0107] 일부 실시양태에서, 약학적으로 허용되는 염은 나트륨 염, 칼륨 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 디에틸아민 염, 콜린 염, 메글루민 염, 벤자틴 염, 트로메타민 염, 암모니아 염, 아르기닌 염, 또는 라이신 염이다.

[0108] 약학적으로 허용되는 염의 다른 예로는 헥산산, 사이클로펜탄 프로피온산, 피루브산, 말론산, 3-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 4-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, 4-톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 4-메틸바이사이클로-[2.2.2]-옥트-2-엔-1-카르복실산, 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 뮤콘산 등이

포함된다. 본 개시는 또한 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어 알칼리 금속 이온, 알칼리 토 이온 또는 알루미늄 이온으로 대체되거나; 또는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, N-메틸글루카민 등과 같은 유기 염기와 배위 결합할 때 형성되는 염을 포함한다. 염 형태에서, 염의 양이온 또는 음이온에 대한 화합물의 비율은 1:1이거나 또는 1:1 이외의 비율, 예를 들어 3:1, 2:1, 1:2 또는 1:3이 될 수 있음을 이해한다.

[0109] 화합물 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염은 경구, 비강, 경피, 폐, 흡입, 협측, 설하, 복강 내, 피하, 근육내, 정맥 내, 직장, 흉막 내, 흉강 내 및 비경구 투여된다. 일 실시양태에서, 화합물은 경구 투여된다. 당업자는 특정 투여 경로의 장점을 인식할 것이다.

[0110] 예를 들어, 염은 본원에 개시된 치환 화합물 상에 음이온과 양전하를 띤 기 (예를 들어, 아미노) 사이에 형성될 수 있다. 적합한 음이온은 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 설페이트, 바이설페이트, 설파메이트, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄설포네이트, 트리플루오로아세테이트, 글루타메이트, 글루쿠로네이트, 글루타레이트, 말레이트, 말레에이트, 석시네이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 토실레이트, 살리실레이트, 락테이트, 나프탈렌설포네이트, 및 아세테이트 (예를 들어, 트리플루오로아세테이트)를 포함한다.

[0111] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 음이온"은 약학적으로 허용되는 염을 형성하기에 적합한 음이온을 지칭한다. 마찬가지로, 염은 또한 본원에 개시된 치환된 화합물 상에서 양이온과 음전하를 띤 기 (예를 들어, 카르복실레이트) 사이에 형성될 수 있다. 적합한 양이온은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온 및 테트라메틸암모늄 이온 또는 디에틸아민 이온과 같은 암모늄 양이온을 포함한다. 본원에 개시된 치환 화합물은 또한 4차 질소 원자를 함유하는 염을 포함한다.

[0112] 본 개시의 화합물, 예를 들어, 화합물의 염은 수화 또는 비수화 (무수) 형태 또는 다른 용매 분자와의 용매화물로서 존재할 수 있음을 이해해야 한다. 수화물의 비제한적인 예로는 일수화물, 이수화물 등이 포함된다. 용매화물의 비제한적인 예로는 에탄올 용매화물, 아세톤 용매화물 등이 포함된다.

[0113] 본원에서 사용되는 용어 "용매화물"은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하는 용매 첨가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정성 고체 상태에서 용매 분자의 고정 몰 비율을 가두는 경향이 있어 용매화물을 형성한다. 용매가 물인 경우 형성된 용매화물은 수화물이고, 용매가 알코올인 경우 형성된 용매화물은 알코올화물이다. 수화물은 하나 이상의 물 분자와 물의 분자 상태가 H_2O로 유지되는 물질 분자가 조합하여 형성된다.

[0114] 본원에서 사용되는 용어 "유사체"는 구조적으로 유사하지만 조성이 약간 다른 (한 원자가 다른 원소의 원자로 대체되거나 특정 작용기가 존재하는 경우 또는 한 작용기가 다른 작용기로 대체되는 경우에서와 같이) 화학 화합물을 지칭한다. 따라서 유사체는 기능 및 외관이 유사하거나 비슷하지만 구조나 기원이 기준 화합물과 다른 화합물이다.

[0115] 본원에서 사용되는 용어 "유도체"는 공통의 핵심 구조를 가지며 본원에 설명된 대로 다양한 기로 치환된 화합물을 지칭한다.

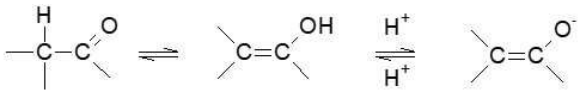
[0116] 본원에서 사용되는 용어 "생체 이성질체 (bioisostere)"는 원자 또는 원자 그룹이 광범위하게 유사한 다른 원자 또는 원자 그룹과 교환되어 생성되는 화합물을 지칭한다. 생체 이성질체 대체의 목적은 모 화합물과 유사한 생물학적 특성을 가진 새로운 화합물을 만드는 것이다. 생체 이성질체 대체는 물리화학적으로 또는 위상학적으로 기반할 수 있다. 카르복실산 생체 이성질체의 예로는 아실 설폰아미드, 테트라졸, 설포네이트 및 포스포네이트가 포함되나 이에 국한되지 않는다. 예를 들어, Patani and LaVoie, *Chem. Rev.* 96, 3147-3176, 1996 참조.

[0117] 또한, 본원에 개시된 화학식 중 임의의 것의 특정 화합물은 용해된 형태뿐만 아니라 예컨대 수화된 형태와 같은 미용해된 형태로 존재할 수 있다는 것을 이해해야 한다. 약학적으로 허용되는 적절한 용매화물은 예를 들어, 반수화물, 일수화물, 이수화물 또는 삼수화물과 같은 수화물이다.

[0118] 화학식 (I)에 대한 참조는 화학식 (I)의 하위 화학식, 예를 들어, 화학식 (Ix), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Im), (In), (Io), (Ip) 및 (Iq) 등을 포함할 수 있다.

[0119] 본원에 개시된 화학식 중 임의의 하나의 화합물은 다수의 상이한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있으며, 화학식 (I)의 화합물에 대한 언급은 그러한 모든 형태를 포함한다. 의심의 여지를 없애기 위해, 화합물이 여러 개의 호변이성질체 형태 중 하나로 존재할 수 있고 단 하나만 구체적으로 설명되거나 도시된 경우, 그럼에도 불구하고 다른 모든 형태는 화학식 (I)에 의해 포용된다. 예를 들어, 다음과 같은 호변이성질체 형태에는 예를 들어 다음의 호변이성질체 쌍에서와 같이 케토-, 에놀-, 및 에놀레이트- 형태를 포함한다: 케토/에놀 (아래 도시),

이민/엔아민, 아미드/이미노 알코올, 아미딘/아미딘, 니트로소/옥심, 티오케톤/에네티올 및 니트로/aci-니트로.



[0120]

[0121] 아민 기능을 함유하는 본 발명에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 또한 N-옥사이드를 형성할 수 있다. 본 명세서에서 아민 기능을 함유하는 화학식 (I)의 화합물에 대한 언급은 또한 N-옥사이드를 포함한다. 화합물이 여러 아민 기능을 포함하는 경우, 하나 또는 하나 초과의 질소 원자가 산화되어 N-옥사이드를 형성할 수 있다. N-옥사이드의 구체적인 예로는 3차 아민 또는 질소 함유 헤테로사이클의 질소 원자의 N-옥사이드가 있다. N-옥사이드는 해당 아민을 과산화수소 또는 과산 (예를 들어 과산화카르복실산)과 같은 산화제로 처리하여 형성할 수 있다. 예를 들어 Advanced Organic Chemistry, by Jerry March, 4th Edition, Wiley Interscience, 쪽 참조. 특히, 아민 화합물을 예를 들어 디클로로메탄과 같은 불활성 용매에서 메타클로로퍼옥시벤조산 (mCPBA)과 반응시키는 L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514)의 절차로 N-옥사이드를 만들 수 있다.

[0122] 본원에서 사용되는 용어 "이성질체(isomerism)"는 분자식은 동일하지만 원자의 결합 순서나 공간에서의 이들의 원자 배열이 다른 화합물을 의미한다. 공간에서 원자 배열이 다른 이성질체를 "입체이성질체"라고 한다. 서로의 거울상이 아닌 입체이성질체는 "부분입체이성질체"라고 하며, 서로 겹쳐지지 않는 거울상인 입체이성질체는 "거울상이성질체" 또는 광학 이성질체라고도 한다. 반대 키랄성을 가진 개별 거울상이성질체 형태의 동일한 양을 함유하는 혼합물을 "라세믹 혼합물"이라고 한다.

[0123] 본원에서 사용되는 용어 "키랄 중심"은 4개의 비동일성 치환체에 결합된 탄소 원자를 지칭한다.

[0124] 본원에서 사용되는 용어 "키랄이성질체"는 적어도 하나의 키랄 중심을 가진 화합물을 의미한다. 하나 초과의 키랄 중심을 가진 화합물은 개별 부분입체이성질체 또는 "부분입체이성질체 혼합물"이라고 하는 부분입체이성질체의 혼합물로 존재할 수 있다. 하나의 키랄 중심이 존재하는 경우, 입체이성질체는 해당 키랄 중심의 절대적 배열(R 또는 S)으로 특징지어질 수 있다. 절대 배열은 키랄 중심에 부착된 치환체의 공간 내 배열을 지칭한다. 고려 중인 키랄 중심에 부착된 치환체는 Cahn, Ingold and Prelog. (Cahn *et al.*, *Angew. Chem. Inter. Edit.* 1966, 5, 385; errata 511; Cahn *et al.*, *Angew. Chem.* 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, *J. Chem. Soc.* 1951 (London), 612; Cahn *et al.*, *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116)의 순서 규칙에 따라 순위가 매겨진다.

[0125] 본원에서 사용되는 용어 "기하 이성질체"는 이중 결합 또는 사이클로알킬 링커 (예를 들어, 1,3-사이클로부틸)에 대한 회전 방해로 인해 존재하는 이성질체를 의미한다. 이러한 배열은 Cahn-Ingold-Prelog 규칙에 따라 기가 분자 내 이중 결합의 동일 또는 반대편에 있음을 나타내는 접두사 시스 및 트란스 또는 Z 및 E로 이름이 구분된다.

[0126] 본 개시의 화합물은 상이한 키랄 이성질체 또는 기하학적 이성질체로 도시될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 또한, 화합물이 키랄 이성질체 형태 또는 기하학적 이성질체 형태를 갖는 경우, 모든 이성질체 형태가 본 개시의 범위에 포함되도록 의도되며, 화합물의 명명은 어떠한 이성질체 형태도 배제하지 않으며, 모든 이성질체가 동일한 수준의 활성을 갖고 있지 않을 수 있다는 것을 이해해야 한다.

[0127] 본 개시에서 논의되는 구조 및 기타 화합물은 이들의 모든 위축 이성질체를 포함한다는 것을 이해해야 한다. 또한, 모든 위축 이성질체가 동일한 수준의 활성을 갖고 있지 않을 수 있다는 것도 이해되어야 한다.

[0128] 본원에서 사용되는 용어 "위축 이성질체"는 두 이성질체의 원자가 공간에서 서로 다르게 배열된 입체 이성질체의 일종이다. 위축 이성질체는 중심 결합에 대한 큰 기의 회전 방해로 인해 회전을 제한하기 때문에 존재한다. 이러한 위축 이성질체는 일반적으로 혼합물로 존재하지만, 최근 크로마토그래피 기술의 발전으로 선택적인 경우 두 개의 위축 이성질체의 혼합물을 분리할 수 있게 되었다.

[0129] 본원에서 사용되는 용어 "호변이성질체"는 평형 상태로 존재하는 두 개 이상의 구조 이성질체 중 하나이며 한 이성질체 형태에서 다른 이성질체 형태로 쉽게 전환된다. 이러한 변환은 인접한 공액 이중 결합의 전환과 함께 수소 원자의 공식적인 이동을 초래한다. 호변이성질체는 용액에서 호변이성질체 세트의 혼합물로 존재한다. 호변이성질체화가 가능한 용액에서는 호변이성질체의 화학적 평형에 도달하게 된다. 호변이성질체의 정확한 비율은 온도, 용매 및 pH를 비롯한 여러 요인에 따라 달라진다. 호변이성질체화로 상호 변환이 가능한 호변이성질체

의 개념을 호변이성질체성(tauterism)이라고 한다. 가능한 다양한 유형의 호변이성질체성 중 일반적으로 두 가지가 관찰된다. 케토-에놀 호변이성질체에서는 전자와 수소 원자의 동시 이동이 일어난다. 고리 사슬 호변이성질체성은 당 사슬 분자의 알데하이드기 (-CHO)가 같은 분자의 하이드록시기 (-OH) 중 하나와 반응함으로써 발생하여 글루코스포 표시되는 사이클릭 (고리 모양) 형태를 갖게 한다.

[0130] 본 개시의 화합물은 상이한 호변이성질체로 묘사될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 또한, 화합물이 호변이성질체 형태를 갖는 경우, 모든 호변이성질체 형태는 본 개시의 범위에 포함되도록 의도되며, 화합물의 명명은 어떠한 호변이성질체 형태도 배제하지 않는다는 것을 이해해야 한다. 특정 호변이성질체는 다른 것보다 더 높은 수준의 활성을 가질 수 있다는 것이 이해될 것이다.

[0131] 분자식은 같지만 원자의 결합 특성이나 순서 또는 공간에서의 그의 원자 배열이 다른 화합물을 "이성질체"라고 한다. 공간에서 그의 원자의 배열이 다른 이성질체는 "입체이성질체"라고 한다. 서로의 거울상이 아닌 입체 이성질체는 "부분입체이성질체"라고 하고, 서로 겹쳐지지 않는 거울상인 입체 이성질체는 "거울상 이성질체"라고 한다. 예를 들어 화합물이 비대칭 중심을 갖는 경우, 네 개의 서로 다른 기에 결합되어 있는 경우 한 쌍의 거울상 이성질체가 가능하다. 거울상 이성질체는 비대칭 중심의 절대적인 배열로 특징지어질 수 있으며, Cahn과 Prelog의 R 및 S 순서 규칙 또는 분자가 편광 평면을 회전하는 방식에 따라 우회전성 또는 좌회전성 (즉, 각각 (+) 또는 (-) 이성질체로 지정)로 설명할 수 있다. 키랄 화합물은 개별 거울상 이성질체 또는 이들의 혼합물로 존재할 수 있다. 동일한 비율의 거울상 이성질체를 함유하는 혼합물을 "라세믹 혼합물"이라고 한다.

[0132] 본 개시의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 가질 수 있으며; 따라서 이러한 화합물은 개별 (R) 또는 (S) 입체이성질체 또는 이들의 혼합물로서 제조될 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 명세서 및 청구범위에서 특정 화합물의 설명 또는 명칭은 개별 거울상 이성질체 및 이들의 라세믹 또는 기타 혼합물을 모두 포함하도록 의도된다. 입체 화학의 결정 및 입체 이성질체의 분리 방법은 당업자에게 잘 알려져 있으며 ("Advanced Organic Chemistry", 제4판 J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001의 제4장의 논의 참조), 예를 들어, 광학활성 출발 물질로부터의 합성 또는 라세믹 형태의 분해로 이루어질 수 있다. 본 개시의 화합물 중 일부는 기하학적 이성질체 중심 (E 및 Z 이성질체)을 가질 수 있다.

[0133] 따라서, 본 개시는 유기 합성에 의해 이용 가능할 때 및 이의 전구약물의 절단을 통해 인간 또는 동물 체내에서 이용 가능할 때 앞서 정의된 바와 같이 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물을 포함한다. 따라서, 본 개시는 유기 합성 수단에 의해 생성되는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물 및 전구체 화합물의 대사를 통해 인간 또는 동물 체내에서 생성되는 그러한 화합물도 포함한다, 즉, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물은 합성적으로 생산된 화합물 또는 대사적으로 생산된 화합물일 수 있다.

[0134] 화합물을 이용하는 투여 요법은 대상체의 유형, 종, 연령, 체중, 성별 및 의학적 상태; 치료하고자 하는 병태의 중증도; 투여 경로; 대상체의 신장 및 간 기능; 및 사용되는 특정 화합물 또는 그 염을 포함하는 다양한 요인에 따라 선택된다. 통상적으로 숙련된 의사 또는 수의사는 해당 병태의 예방, 대응 또는 진행을 저지하는 데 필요한 약물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 통상적으로 숙련된 의사 또는 수의사는 병태의 진행에 대응하거나 저지하는 데 필요한 약물의 유효량을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다.

[0135] 본 개시의 개시 화합물의 제형화 및 투여에 대한 기술은 *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)에서 찾아볼 수 있다. 실시양태에서, 본원에 기술된 화합물 및 이들의 약학적으로 허용되는 염은 약학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 약학적 제제에 사용된다. 적합한 약학적으로 허용되는 담체에는 불활성 고체 충전제 또는 희석제 및 멸균 수용액 또는 유기 용액이 포함된다. 화합물은 본원에 기술된 범위에서 원하는 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 이러한 약학적 조성물에 존재할 것이다.

[0136] 본원에 사용된 모든 백분율 및 비율은 달리 명시되지 않는 한, 중량 기준이다. 본 개시의 다른 특징 및 장점은 상이한 실시예들로부터 명백하다. 제공된 실시예들은 본 개시의 실시에 유용한 상이한 구성요소 및 방법론을 예시한다. 실시예들은 청구된 개시를 제한하지 않는다. 본 개시에 기초하여, 숙련된 당업자는 본 개시의 실시에 유용한 다른 구성 요소 및 방법론을 식별하고 사용할 수 있다.

[0137] 본원에 설명된 합성 방식에서, 화합물은 단순화를 위해 하나의 특정 배열로 그려질 수 있다. 이러한 특정 배열은 본 개시를 하나 또는 다른 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 되며, 이성질체, 호변이성질, 위치이성질체 또는 입체이성질체의 혼합물로 배제하는 것도 아니다; 그러나 주어진 이성질체, 호변이성질체, 위치이성질체 또는 입체이성질체는 다른 이성질체, 호변이성질

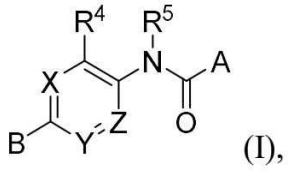
체, 위치이성질체 또는 입체이성질체보다 높은 활성 수준을 가질 수 있음을 이해하게 될 것이다.

[0138] 본원에 인용된 모든 출판물 및 특허 문서는 각각의 출판물 또는 문서가 본원에 참조로 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 표시된 것처럼 본원에 참조로 통합된다. 출판물 및 특허 문서의 인용은 어느 것도 관련 선행 기술이라는 것을 인정하는 것이 아니며, 그 내용이나 날짜에 대한 어떠한 인정도 구성하지 않는다. 본 발명은 이제 서면 설명을 통해 설명되었으므로, 당업자는 본 발명이 다양한 실시양태에서 실시될 수 있으며, 전술한 설명 및 아래의 실시예는 예시의 목적이지 뒤에 나오는 청구항을 제한하는 것이 아니라는 것을 인식할 것이다.

[0139] 본원에서 사용되는 "본 개시의 화합물"이라는 문구는 본원에 개시된 화합물들을 일반적 및 구체적으로 모두 지칭한다.

[0140] **본 개시의 화합물**

[0141] 일부 측면에서, 본 개시는 특히 하기 화학식 (I)의 화합물:

[0142] 
(I),

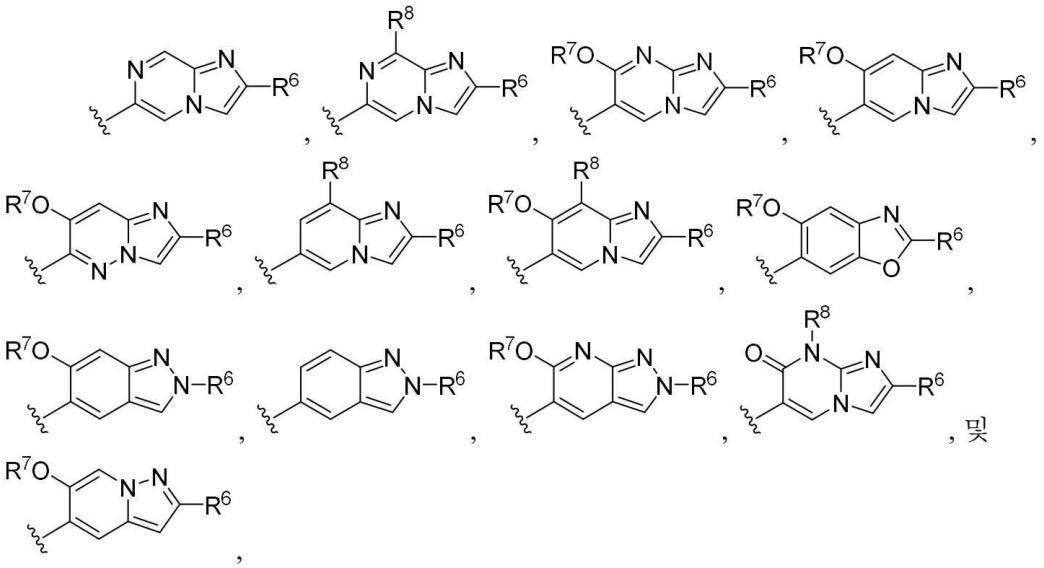
[0143] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0144] X=N 또는 CR^1; Y=N 또는 CR^2; Z=N 또는 CR^3;

[0145] R^1, R^2, R^3 및 R^4는 각각 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6사이클로알킬옥시, C_3-C_8사이클로알킬, NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$, -NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

[0146] R^5는 H, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이고;

[0147] A는 다음으로 구성된 군에서 선택되고


, 및

[0148]

[0149] 여기서 A는 1 내지 4개의 R^9로 선택적으로 치환되고;

[0150] R^6은 C_1-C_3알킬 또는 C_1-C_3할로알킬이고;

[0151] R^7은 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 할로겐 및 C_1-C_6알킬에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0152] R^8은 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6할로알킬, 또는 C_1-C_6사이클로알킬이고;

[0153] 각각의 R^9는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, C_3-C_8사이클로알킬옥시, C_3-C_8사이클로알킬, NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$, -NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

[0154] B는 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환된, 질소 원자에 의해 화학식 (I)에 연결되지 않은 헤테로사이클로알킬이거나; 또는

[0155] B는 $NR^{10}R^{11}$이고, 여기서

[0156] R^{10}은 -(CH_2)$_{0-3}$아릴, -(CH_2)$_{0-3}$헤테로아릴, 적어도 하나의 질소 고리 원자를 포함하는 -(CH_2)$_{0-3}$헤테로사이클로알킬, 또는 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 C_1-C_8헤테로알킬이고, 각각의 R^{10}은 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환되고;

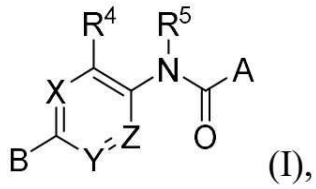
[0157] R^{11}은 수소, C_{1-7}알킬, C_{1-7}할로알킬, 또는 C_{3-8}사이클로알킬이거나; 또는

[0158] R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 1, 2 또는 3개의 총 질소 고리 원자 및 0 및 S에서 선택된 0 또는 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 헤테로사이클로알킬는 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환되고;

[0159] 각각의 R^{12}는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_1-C_6헤테로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, -(CH_2)$_{0-2}$-C_3-C_8사이클로알킬, -(CH_2)$_{0-2}$-SO_2-C_1-C_6알킬, C_1-C_6헤테로알킬렌-C_3-C_8사이클로알킬, -O-C_3-C_8사이클로알킬, -4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, C_1-C_6헤테로알킬렌-(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), -O-(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), -(CH_2)$_{0-2}$-(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$, -NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, C_1-C_6알킬, C_1-C_6헤테로알킬, C_1-C_6알콕시, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0160] 동일 탄소 상의 2개의 R^{12}는 케토 (=O)를 함께 취할 수 있다.

[0161] 일부 측면에서, 본 개시는 특히 하기 화학식 (I)의 화합물:

[0162]  (I),

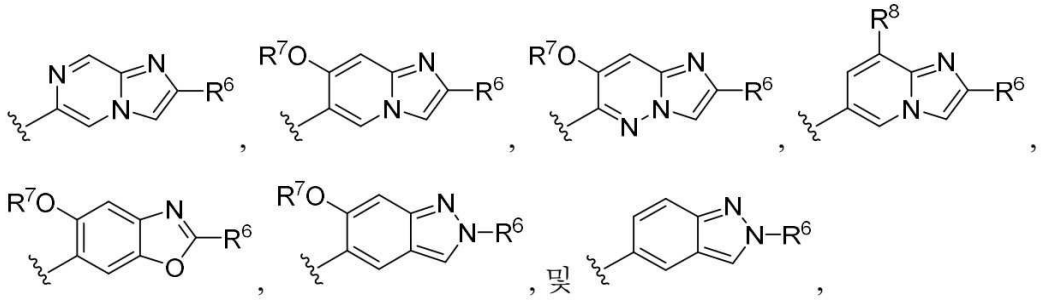
[0163] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0164] X=N 또는 CR^1; Y=N 또는 CR^2; Z=N 또는 CR^3;

[0165] R^1, R^2, R^3 및 R^4는 각각 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6사이클로알킬옥시, C_3-C_8사이클로알킬, NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$, -NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

[0166] R^5는 H, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이고;

[0167] A는 다음으로 구성된 군에서 선택되고

[0168] 

[0169] 여기서 A는 1 내지 4개의 R^9로 선택적으로 치환되고;

[0170] R^6은 C_1-C_3알킬 또는 C_1-C_3할로알킬이고;

[0171] R^7은 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 할로겐 및 C_1-C_6알킬에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0172] R^8은 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6할로알킬, 또는 C_1-C_6사이클로알킬이고;

[0173] 각각의 R^9는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, C_3-C_8사이클로알킬옥시, C_3-C_8사이클로알킬, NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$, -NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

[0174] B는 $NR^{10}R^{11}$이고, 여기서

[0175] R^{10}은 1개의 질소 고리 원자를 포함하고, 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환된

$-(CH_2)_{0-1}$헤테로사이클로알킬이고;

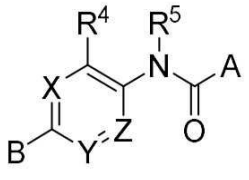
[0176] R^{11}은 수소, C_{1-7}알킬, C_{1-7}할로알킬, 또는 C_{3-8}사이클로알킬이거나; 또는

[0177] R^{10} 및 R^{11} 은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 1, 2 또는 3개의 총 질소 고리 원자 및 0 및 S에서 선택된 0 또는 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 헤테로사이클로알킬은 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환되고;

[0178] 각각의 R^{12}는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, $-C(O)-C_1-C_6$알킬, $-C(O)O-C_1-C_6$알킬, C_1-C_6알킬, C_1-C_6헤테로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_8$사이클로알킬, C_1-C_6헤테로알킬렌-C_3-C_8사이클로알킬, $-O-C_3-C_8$사이클로알킬, 4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, C_1-C_6헤테로알킬렌-(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), -O-(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), $-(CH_2)_{0-2}-$(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), NH_2, $NH(C_1-C_6$알킬), $N(C_1-C_6$알킬$)_2$, $-NHC(O)-C_1-C_6$알킬, $-N(C_1-C_6$알킬$)-C(O)-C_1-C_6$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_6$알킬), 및 $-C(O)-N(C_1-C_6$알킬$)_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, C_1-C_6알킬, C_1-C_6헤테로알킬, C_1-C_6알콕시, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0179] 동일한 탄소 상의 2개의 R^{12}는 케토 (=O)로서 함께 취할 수 있다.

[0180] 일부 측면에서, 본 개시는 특히 하기 화학식 (I)의 화합물:



(I),

[0181]

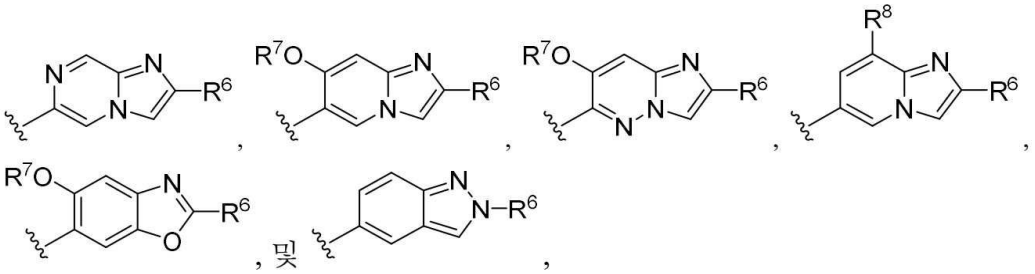
[0182] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0183] X=N 또는 CR^1; Y=N 또는 CR^2; Z=N 또는 CR^3;

[0184] R^1, R^2, R^3 및 R^4는 각각 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, $-C(O)-C_1-C_6$알킬, $-C(O)O-C_1-C_6$알킬, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6사이클로알킬옥시, C_3-C_8사이클로알킬, NH_2, $NH(C_1-C_6$알킬), $N(C_1-C_6$알킬$)_2$, $-NHC(O)-C_1-C_6$알킬, $-N(C_1-C_6$알킬$)-C(O)-C_1-C_6$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_6$알킬), 및 $-C(O)-N(C_1-C_6$알킬$)_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

[0185] R^5는 H, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이고;

[0186] A는 다음으로 구성된 군에서 선택되고



[0187] 및

[0188] 여기서 A는 1 내지 4개의 R^9로 선택적으로 치환되고;

[0189] R^6은 C_1-C_3알킬 또는 C_1-C_3할로알킬이고;

[0190] R^7은 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고;

[0191] R^8은 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6할로알킬, 또는 C_1-C_6사이클로알킬이고;

[0192] 각각의 R^9는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, C_3-C_8사이클로알킬옥시, C_3-C_8사이클로알킬, NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$, -NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

[0193] B는 $NR^{10}R^{11}$이고, 여기서

[0194] R^{10}은 1개의 질소 고리 원자를 포함하고, 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_{0-1}$헤테로사이클로알킬이고;

[0195] R^{11}은 수소, C_{1-7}알킬, C_{1-7}할로알킬, 또는 C_{3-8}사이클로알킬이거나; 또는

[0196] R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 1, 2 또는 3개의 총 질소 고리 원자 및 0 및 S에서 선택된 0 또는 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 헤테로사이클로알킬은 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환되고;

[0197] 각각의 R^{12}는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, -$(CH_2)_{0-2}$-C_3-C_8사이클로알킬, 5-6-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$, -NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, 또는 NH_2로 선택적으로 치환된다.

[0198] 일부 측면에서, 본 개시는 특히 하기 화학식 (Ix)의 화합물:



(Ix),

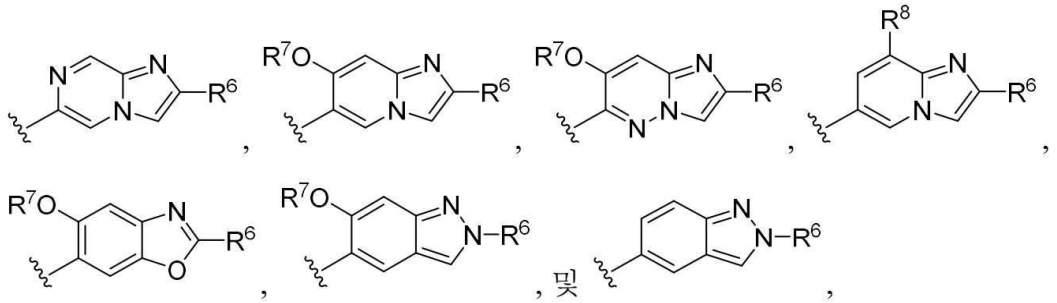
[0199]

[0200] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0201] R^1 및 R^4는 각각 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6사이클로알킬옥시, C_3-C_8사이클로알킬, NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$, -NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

[0202] R^5는 H, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이고;

[0203] A는 다음으로 구성된 군에서 선택되고



[0204]

[0205] 여기서 A는 1 내지 4개의 R^9로 선택적으로 치환되고;

[0206] R^6은 C_1-C_3알킬 또는 C_1-C_3할로알킬이고;

[0207] R^7은 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 할로겐 및 C_1-C_6알킬에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0208] R^8은 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6할로알킬, 또는 C_1-C_6사이클로알킬이고;

[0209] 각각의 R^9는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, C_3-C_8사이클로알킬옥시, C_3-C_8사이클로알킬, NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$, -NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

[0210] B는 $NR^{10}R^{11}$이고, 여기서

[0211] R^{10}은 1개의 질소 고리 원자를 포함하고, 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_{0-1}$헤테로사이클로알킬이고;

[0212] R^{11}은 수소, C_{1-7}알킬, C_{1-7}할로알킬, 또는 C_{3-8}사이클로알킬이거나; 또는

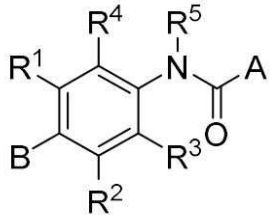
[0213] R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 1, 2 또는 3개의 총 질소 고리 원자 및 0 및 S에서 선택된 0 또는 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 헤테로사이클로알킬은 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환되고;

[0214] 각각의 R^{12}는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, $-C(O)-C_1-C_6$알킬, $-C(O)O-C_1-C_6$알킬, C_1-C_6알킬, C_1-C_6헤테로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_8$사이클로알킬, C_1-C_6헤테로알킬렌-C_3-C_8사이클로알킬, $-O-C_3-C_8$사이클로알킬, 4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, C_1-C_6헤테로알킬렌-(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), -O-(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), $-(CH_2)_{0-2}-$(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), NH_2, $NH(C_1-C_6$알킬), $N(C_1-C_6$알킬$)_2$, $-NHC(O)-C_1-C_6$알킬, $-N(C_1-C_6$알킬$)-C(O)-C_1-C_6$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_6$알킬), 및 $-C(O)-N(C_1-C_6$알킬$)_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, C_1-C_6알킬, C_1-C_6헤테로알킬, C_1-C_6알콕시, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0215] 동일한 탄소 상의 2개의 R^{12}는 케토 (=O)로서 함께 취할 수 있다.

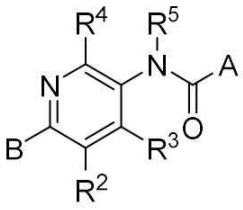
[0216] 일부 실시양태에서, X, Y, 및 Z의 0, 1, 또는 2개는 N이다.

[0217] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ia)의 것,

[0218] 
(Ia),

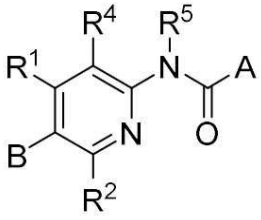
[0219] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0220] 일부 실시양태(emboidments)에서, 화합물은 하기 화학식 (Ib)의 것,

[0221] 
(Ib),

[0222] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0223] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ic)의 것,

[0224] 
(Ic),

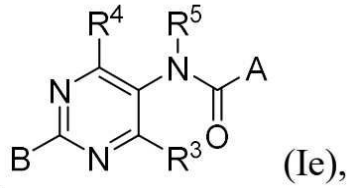
[0225] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0226] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Id)의 것,

[0227]  (Id),

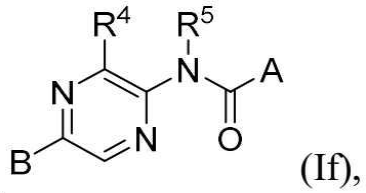
[0228] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0229] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ie)의 것,

[0230]  (Ie),

[0231] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0232] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (If)의 것,

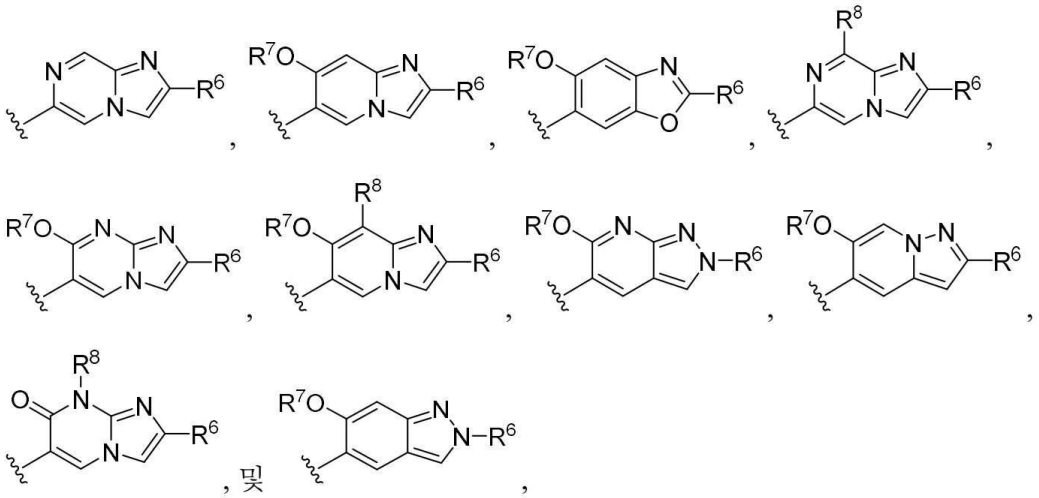
[0233]  (If),

[0234] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이다.

[0235] 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 각각 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6알콕시, 및 C_1-C_6사이클로알킬옥시로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 각각 H, 할로겐, C_1-C_6알콕시, 및 C_1-C_6알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 각각 H이다.

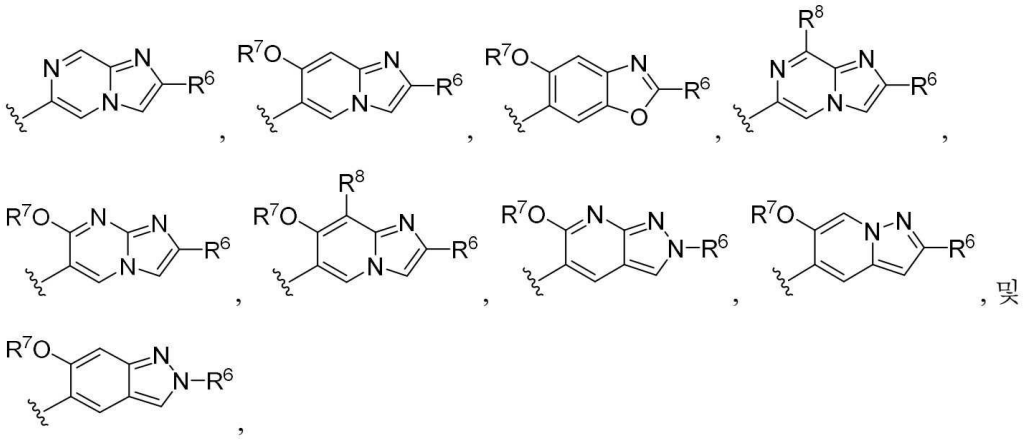
[0236] 일부 실시양태에서, R^5는 H이다.

[0237] 일부 실시양태에서, A는 다음으로 구성된 군에서 선택되고

[0238] , 및 ,

[0239] 여기서 A는 1 내지 3개의 R^9로 선택적으로 치환된다.

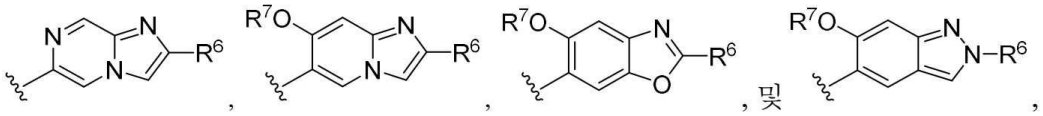
[0240] 일부 실시양태에서, A는 다음으로 구성된 군에서 선택되고



[0241]

[0242] 여기서 A는 1 내지 3개의 R^9로 선택적으로 치환된다.

[0243] 일부 실시양태에서, A는 다음으로 구성된 군에서 선택되고



[0244]

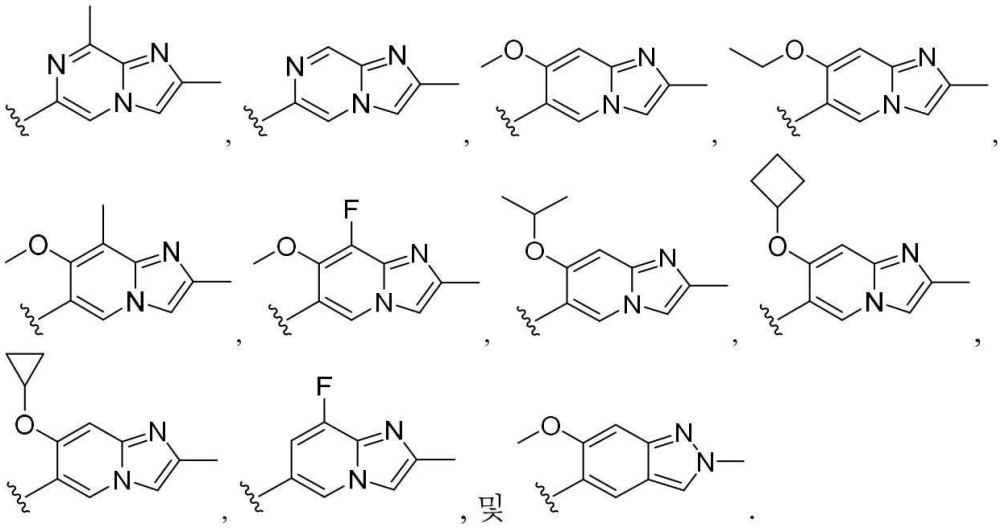
[0245] 여기서 A는 1 내지 3개의 R^9로 선택적으로 치환된다.

[0246] 일부 실시양태에서, A는 할로겐 및 C_1-C_6알킬로 구성된 군에서 선택된 하나의 R^9로 치환된다. 일부 실시양태에서, A는 R^9로 치환되지 않는다.

[0247] 일부 실시양태에서, R^6은 Me이다.

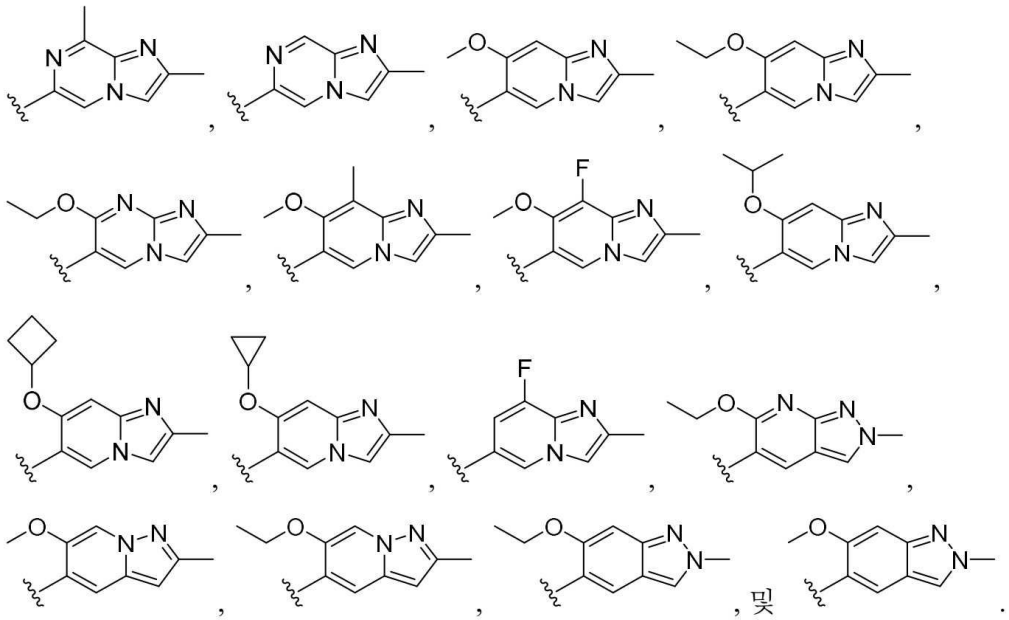
[0248] 일부 실시양태에서, R^7은 C_1-C_6알킬, C_1-C_6사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시양태에서, R^7은 Me, Et, 이소프로필, 또는 사이클로부틸이다.

[0249] 일부 실시양태에서, A는 다음으로 구성된 군에서 선택된다



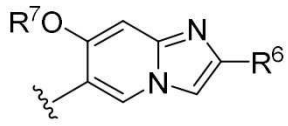
[0250]

[0251] 일부 실시양태에서, A는 다음으로 구성된 군에서 선택된다



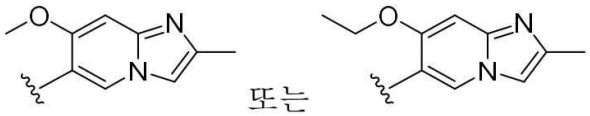
[0252]

[0253] 일부 실시양태에서, A는



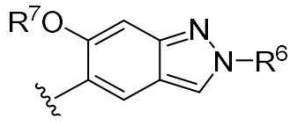
[0254] 이다.

[0255] 일부 실시양태에서, A는

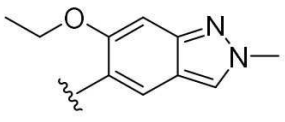
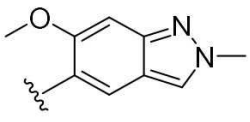


[0256] 이다.

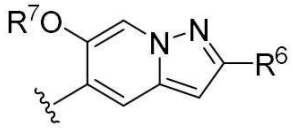
[0257] 일부 실시양태에서, A는

[0258]  이다.

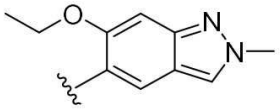
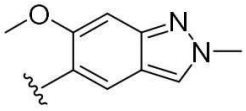
[0259] 일부 실시양태에서, A는

[0260]  또는  이다.

[0261] 일부 실시양태에서, A는

[0262]  이다.

[0263] 일부 실시양태에서, A는

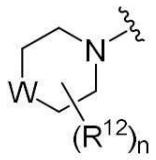
[0264]  또는  이다.

[0265] 일부 실시양태에서, B는 $NR^{10}R^{11}$이고, 여기서

[0266] R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 1, 2 또는 3개의 총 질소 고리 원자 및 0 및 S에서 선택된 0 또는 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3, 또는 4개의 R^{12}로 선택적으로 치환된다.

[0267] 일부 실시양태에서, R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 1 또는 2개의 총 질소 고리 원자 및 0 및 S에서 선택된 0 또는 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 갖는 4 내지 7개의 고리 원자의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3, 또는 4개의 R^{12}로 선택적으로 치환된다.

[0268] 일부 실시양태에서, B는

[0269]  이고;

[0270] W는 NR^{13} 또는 $CR^{14}R^{14}$이고;

[0271] R^{13}은 수소, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, 및 $-(CH_2)_{0-2}$-C_3-C_8사이클로알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고, 여기서 사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

[0272] 각각의 R^{14}는 독립적으로 H 또는 R^{12}이고;

[0273] n = 0, 1, 2, 3, 또는 4이다.

[0274] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12}는 할로겐, 하이드록시, 4 내지 7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 및 C_1-C_6알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고, 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, 또는 C_1-C_6알킬로 선택적으로 치환되고;

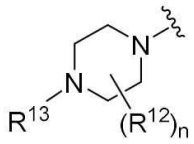
[0275] R^{13}은 H 또는 비치환된 C_1-C_6알킬이다.

[0276] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12}는 할로겐, 하이드록시, 및 C_1-C_6알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

[0277] R^{13}은 H 또는 비치환된 C_1-C_6알킬이다.

[0278] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12}는 독립적으로 C_1-C_6알킬이다.

[0279] 일부 실시양태에서, B는

[0280]  이다.

[0281] 일부 실시양태에서, R^{13}은 H 또는 비치환된 C_1-C_6알킬이다.

[0282] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12}는 독립적으로 C_1-C_6알킬이다.

[0283] 일부 실시양태에서, B는 1, 2 또는 3개의 총 질소 고리 원자 및 0 및 S에서 선택된 0 또는 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 포함하는 바이사이클릭 6 내지 14 원 헤테로사이클로알킬이고, 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3, 또는 4개의 R^{12}로 선택적으로 치환된다.

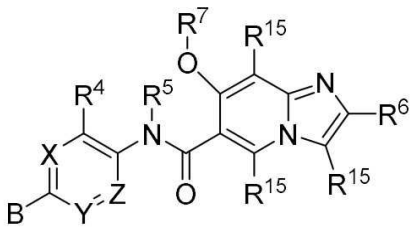
[0284] 일부 실시양태에서, 각각의 R^{12}는 독립적으로 C_1-C_6알킬이다.

[0285] 일부 실시양태에서, B는 $NR^{10}R^{11}$이고 R^{11}은 수소, C_{1-7}알킬, C_{1-7}할로알킬, 또는 C_{3-8}사이클로알킬이다.

[0286] 일부 실시양태에서, R^{11}은 H 또는 C_{1-7}알킬이고, R^{10}은 적어도 하나의 질소 원자를 포함하는 C_1-C_8헤테로알킬이다.

[0287] 일부 실시양태에서, R^{10}은 적어도 하나의 질소 고리 원자를 포함하는 $-(CH_2)_{0-3}$헤테로사이클로알킬이고, 각각의 R^{10}은 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환된다.

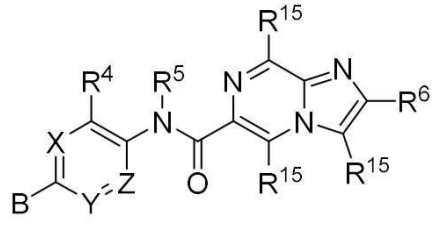
[0288] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ig)의 것

[0289]  (Ig),

[0290] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

[0291] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이다.

[0292] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ih)의 것



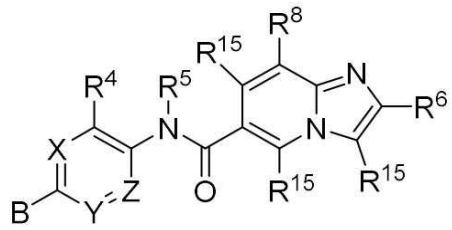
(Ih),

[0293]

[0294] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

[0295] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이다.

[0296] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ii)의 것



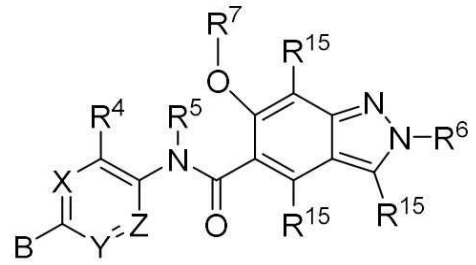
(Ii),

[0297]

[0298] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

[0299] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이다.

[0300] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ij)의 것



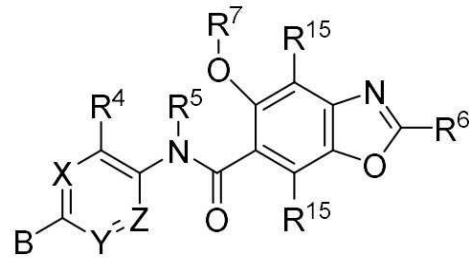
(Ij),

[0301]

[0302] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

[0303] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이다.

[0304] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ik)의 것



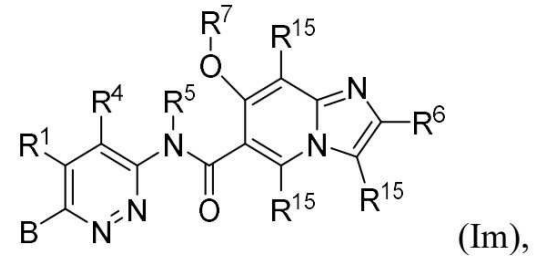
(Ik),

[0305]

[0306] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

[0307] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이다.

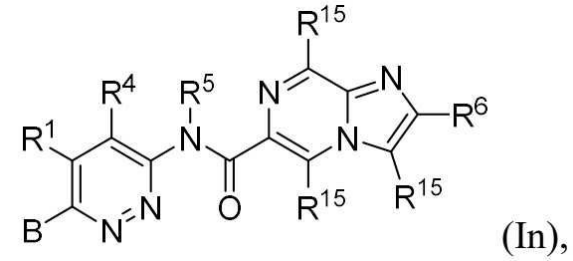
[0308] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Im)의 것

[0309]  (Im),

[0310] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

[0311] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이다.

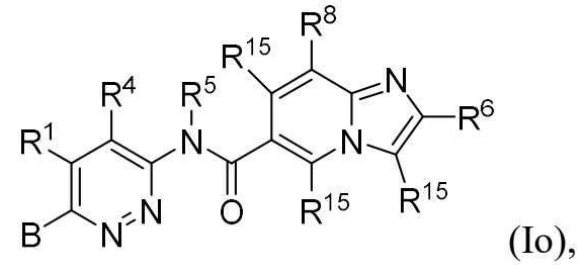
[0312] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (In)의 것

[0313]  (In),

[0314] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

[0315] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이다.

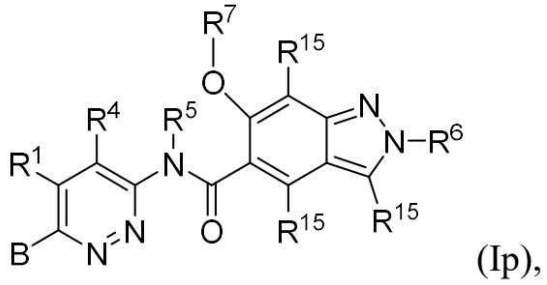
[0316] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Io)의 것

[0317]  (Io),

[0318] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

[0319] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이다.

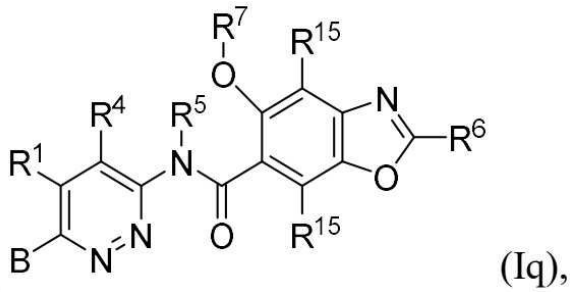
[0320] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ip)의 것

[0321] 
(Ip),

[0322] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

[0323] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이다.

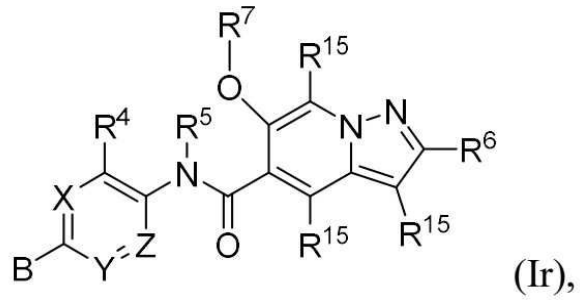
[0324] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Iq)의 것

[0325] 
(Iq),

[0326] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

[0327] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이다.

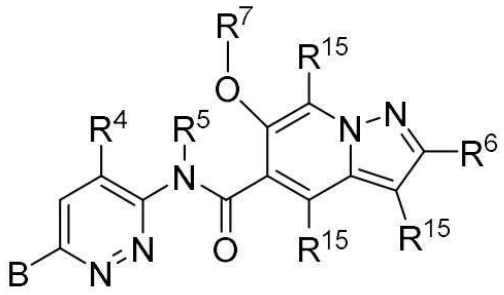
[0328] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Ir)의 것

[0329] 
(Ir),

[0330] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

[0331] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이다.

[0332] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Is)의 것



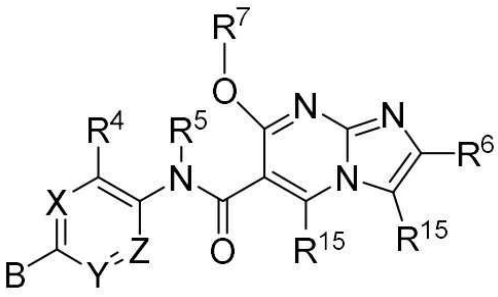
(Is),

[0333]

[0334] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

[0335] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이다.

[0336] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (It)의 것



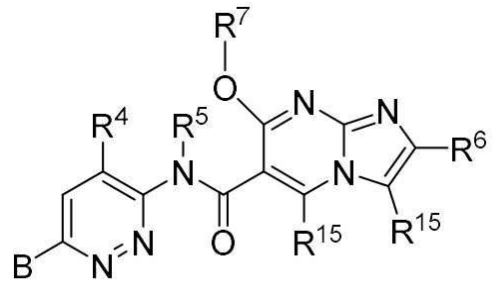
(It),

[0337]

[0338] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

[0339] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이다.

[0340] 일부 실시양태에서, 화합물은 하기 화학식 (Iu)의 것



(Iu),

[0341]

[0342] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이고,

[0343] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이다.

[0344] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1의 화합물에서 선택된다.

[0345] 일부 측면에서, 본 개시는 본원의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0346] 일부 측면에서, 본 개시는 본원에 개시된 질병 또는 장애를 치료하거나 예방하기 위한 의약의 제조에 있어서, 본 개시의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0347] 일부 측면에서, 본 개시는 본 개시의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

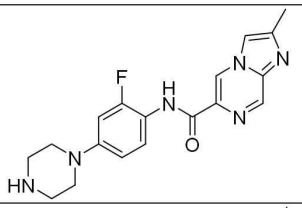
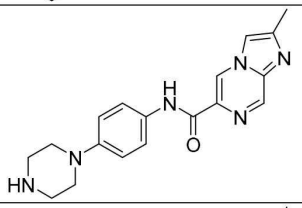
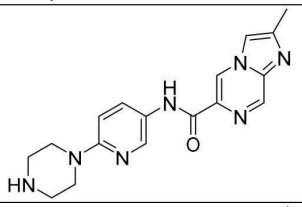
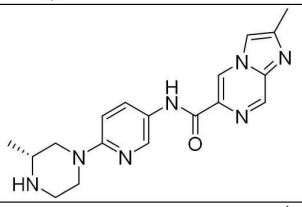
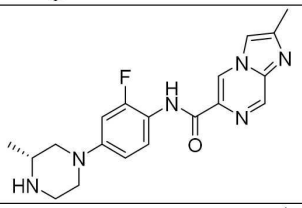
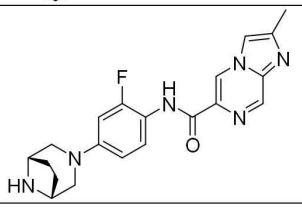
[0348] 일부 측면에서, 본 개시는 본원에 설명된 하나 이상의 단계를 포함하는, 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0349] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기술된 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 염에서 선택된다.

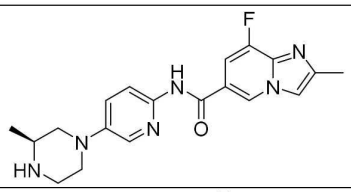
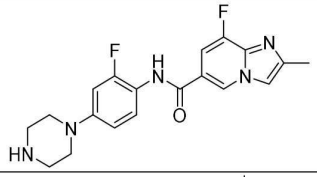
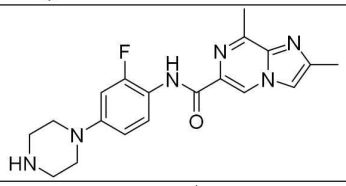
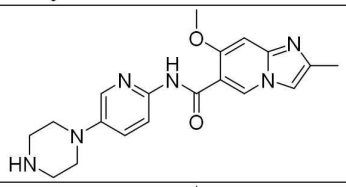
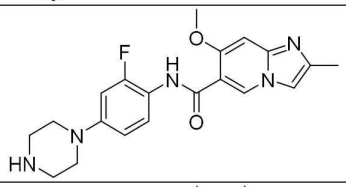
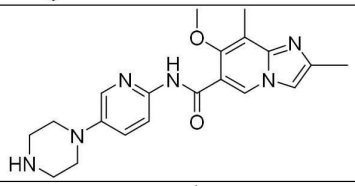
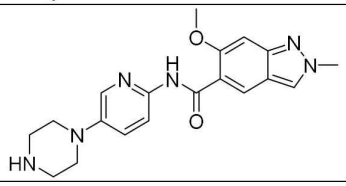
[0350] 일부 실시양태에서, 화합물은 표 1에 기술된 화합물에서 선택된다.

표 1. 본 개시의 예시적인 화합물

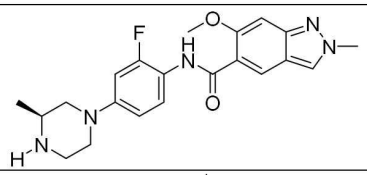
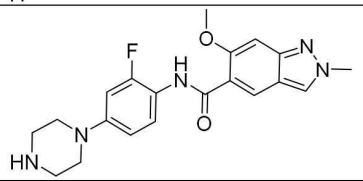
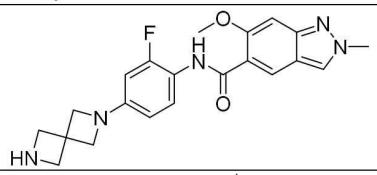
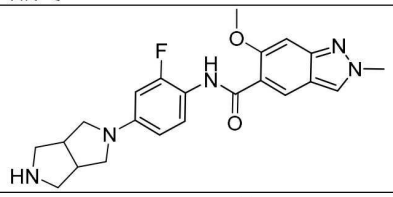
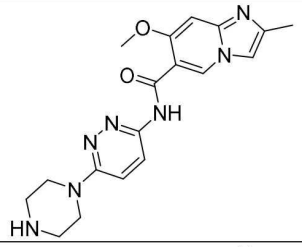
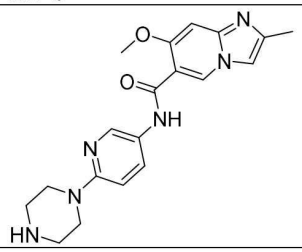
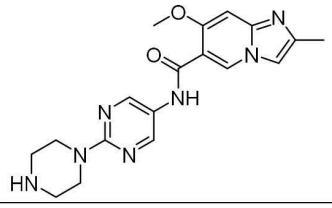
[0351]

화합물	구조
101	
102	
103	
104	
105	
106	

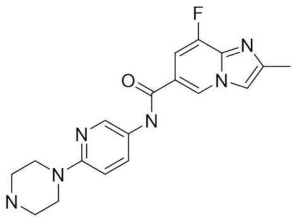
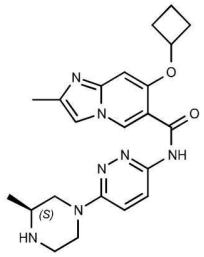
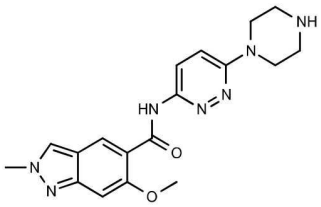
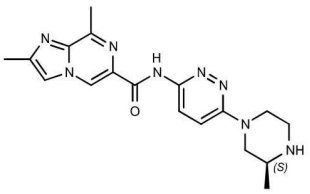
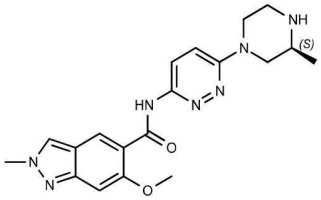
[0352]

107	
108	
109	
110	
111	
112	
113	

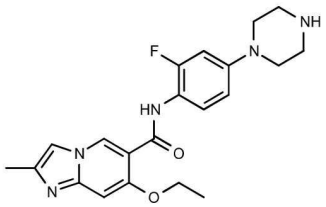
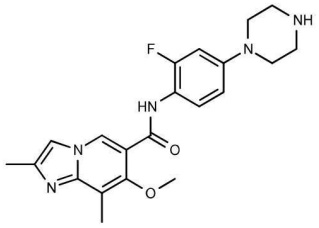
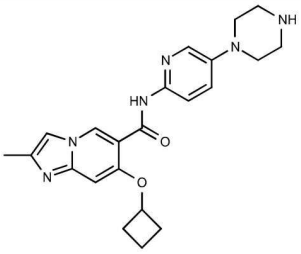
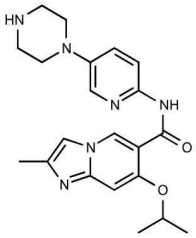
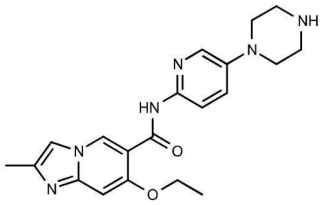
[0353]

114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	

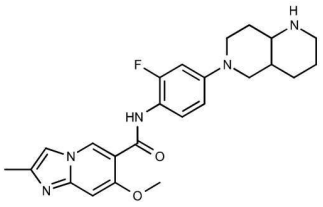
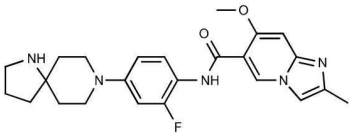
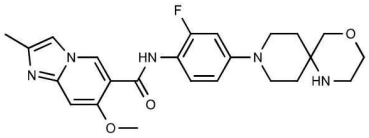
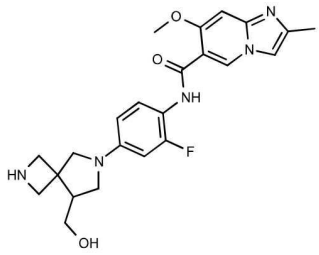
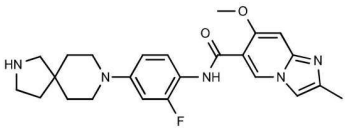
[0354]

121	
122	
123	
124	
125	

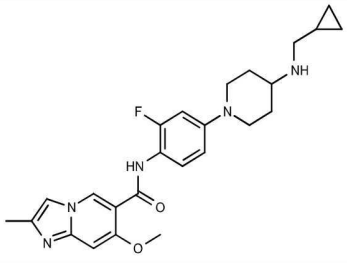
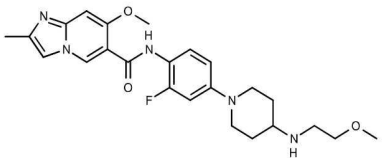
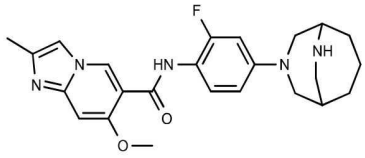
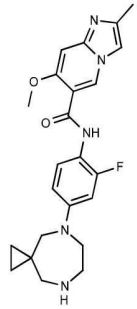
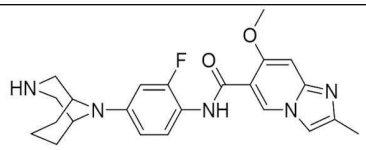
[0355]

126	
127	
128	
129	
130	

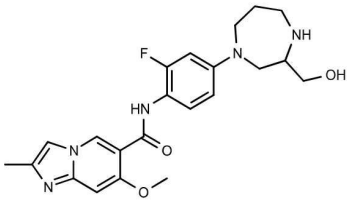
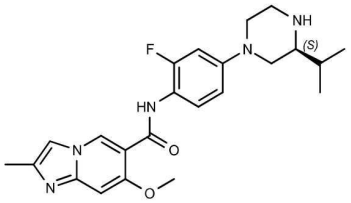
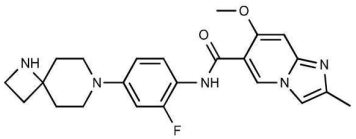
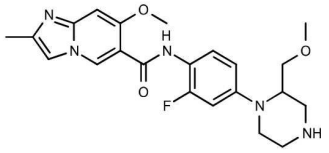
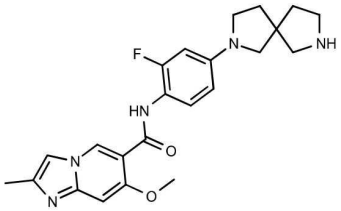
[0356]

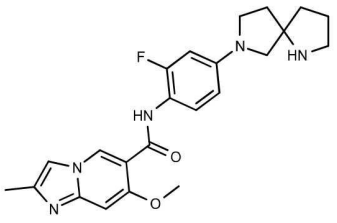
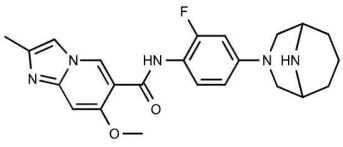
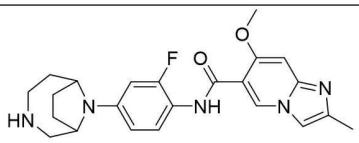
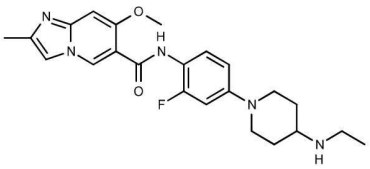
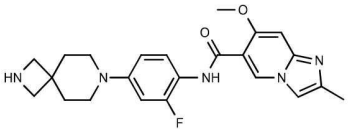
131	
132	
133	
134	
135	

[0357]

136	
137	
138	
139	
140	

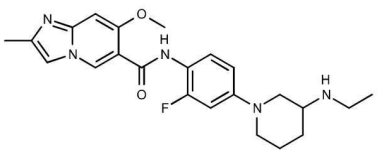
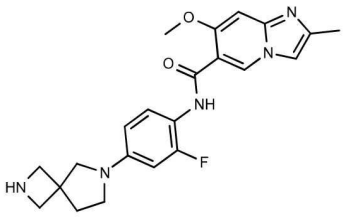
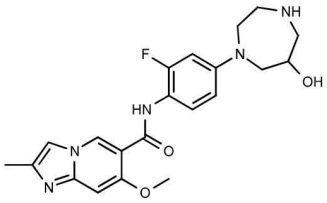
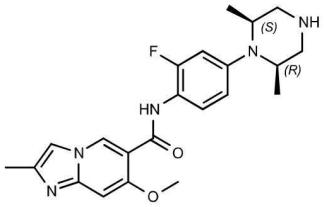
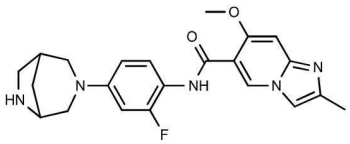
[0358]

141	
142	
143	
144	
145	

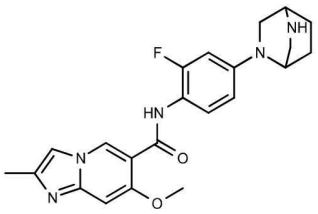
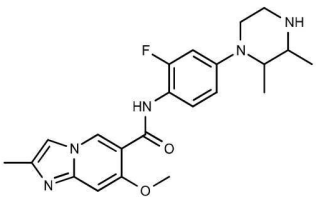
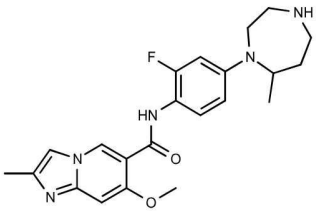
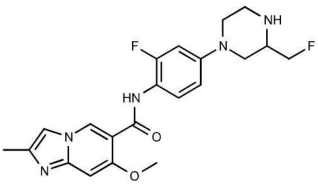
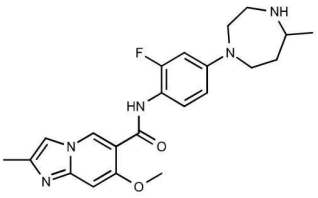
146	
147	
148	
149	
150	

[0359]

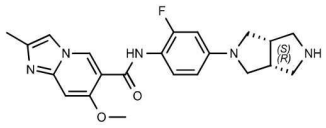
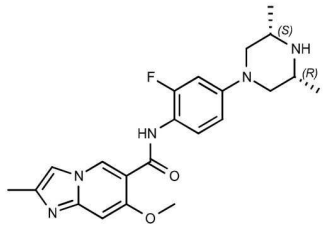
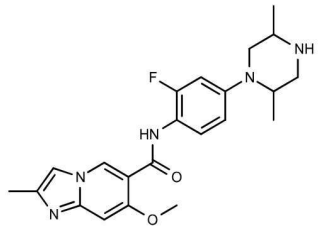
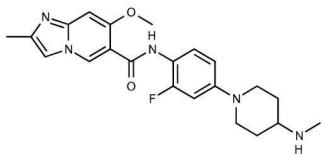
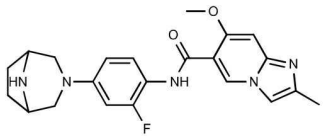
[0360]

151	
152	
153	
154	
155	

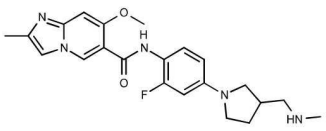
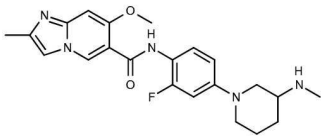
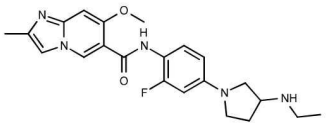
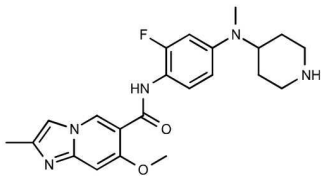
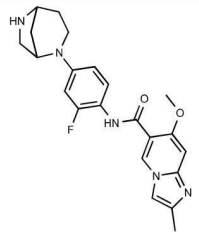
[0361]

156	
157	
158	
159	
160	

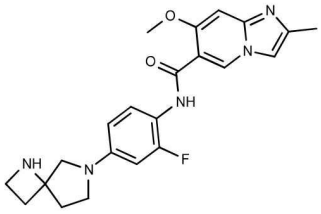
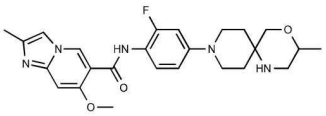
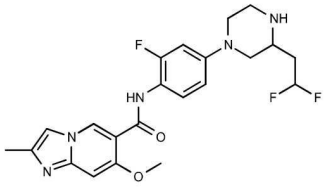
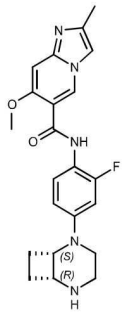
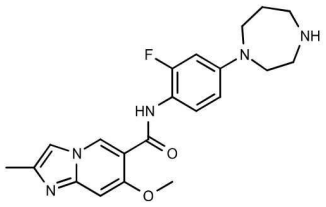
[0362]

161	
162	
163	
164	
165	

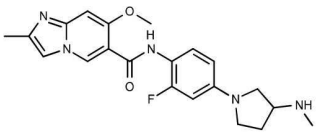
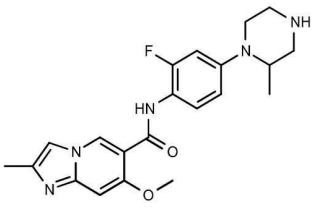
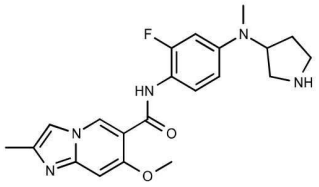
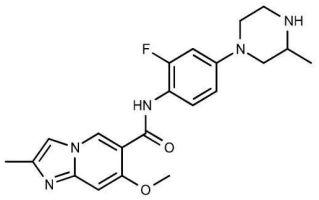
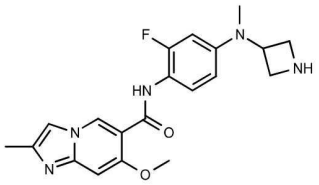
[0363]

166	
167	
168	
169	
170	

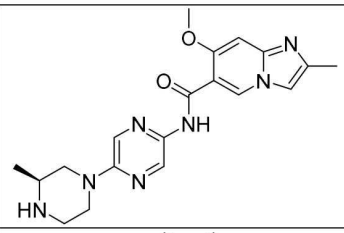
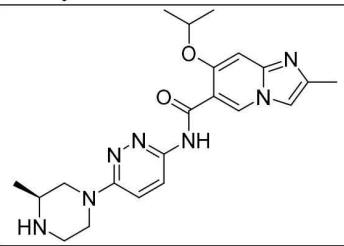
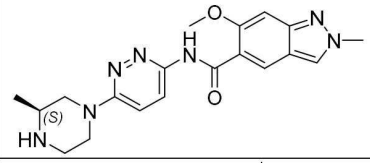
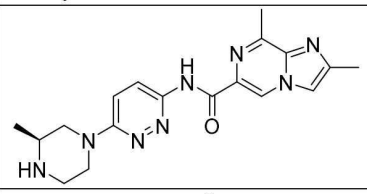
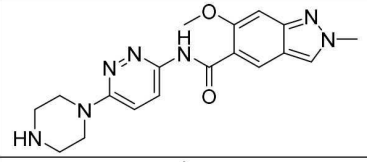
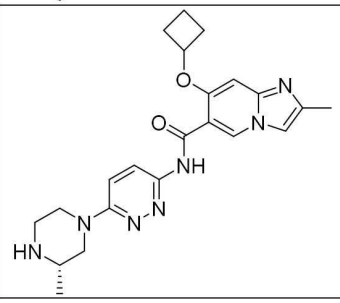
[0364]

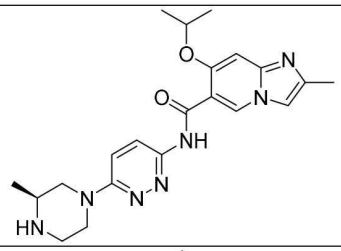
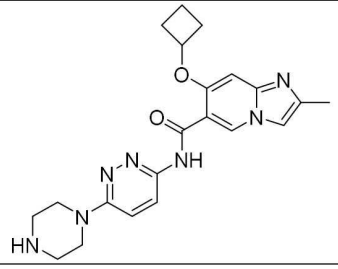
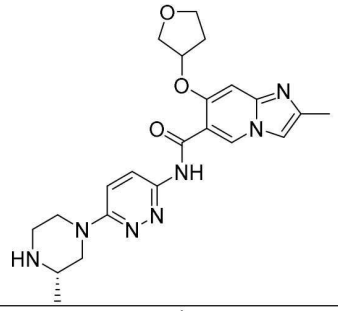
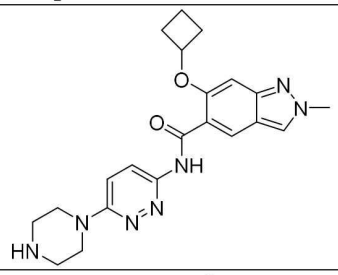
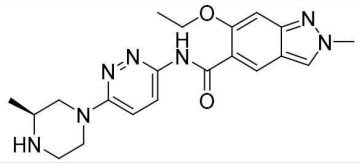
171	
172	
173	
174	
175	

[0365]

176	
177	
178	
179	
180	

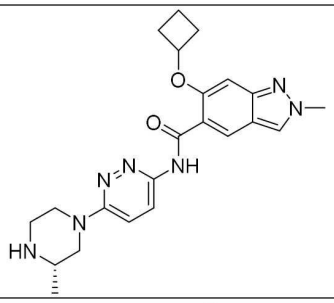
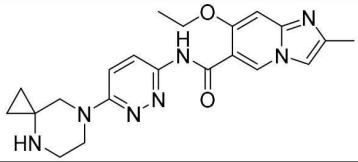
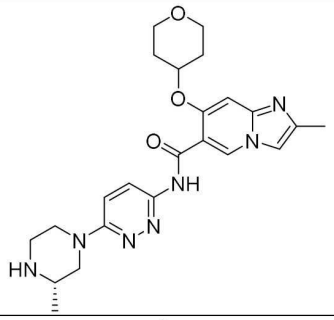
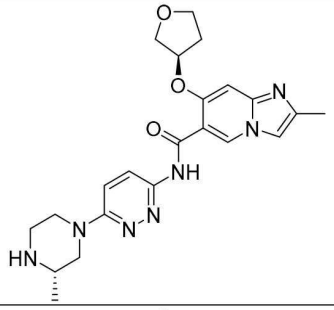
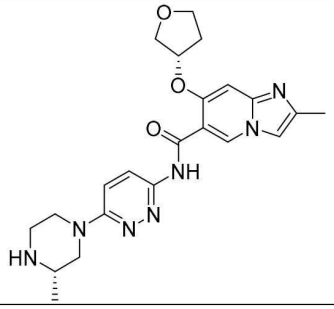
[0366]

198	
199	
200	
201	
202	
203	

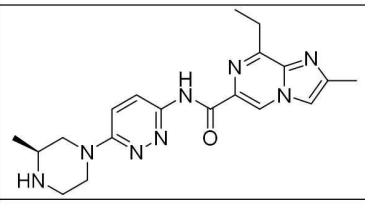
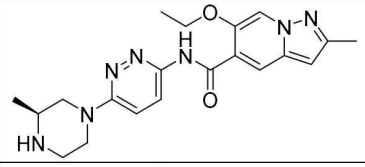
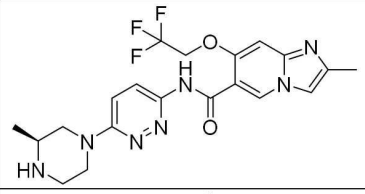
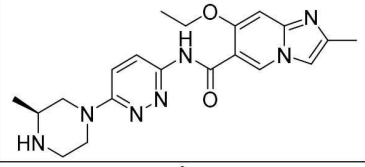
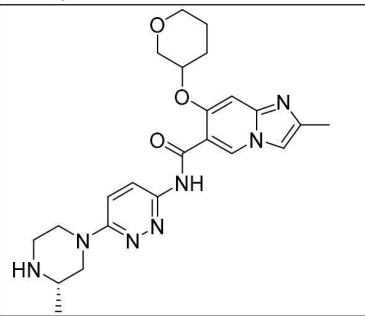
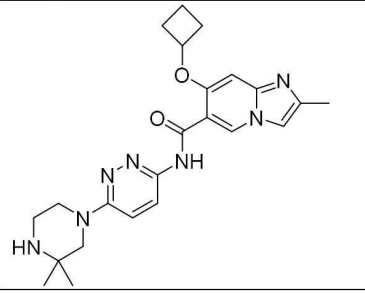
204	
205	
206	
207	
208	

[0367]

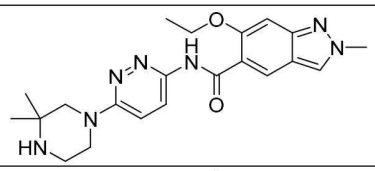
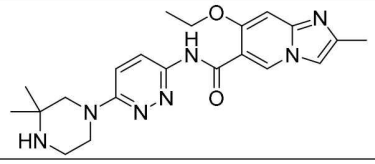
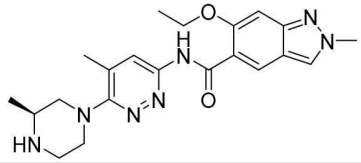
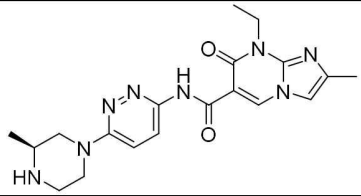
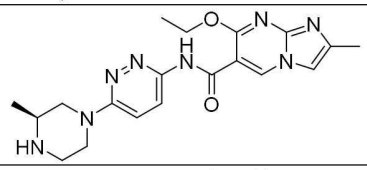
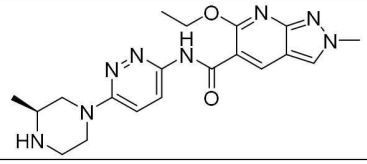
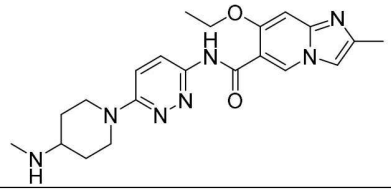
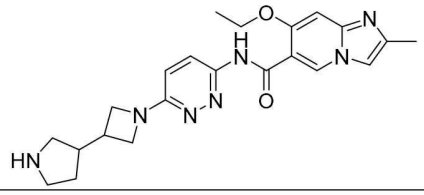
[0368]

209	
210	
211	
212	
213	

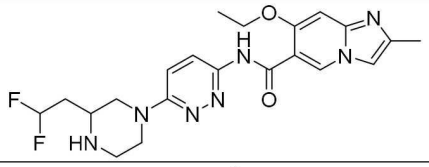
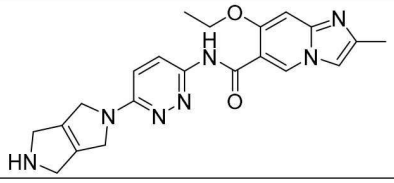
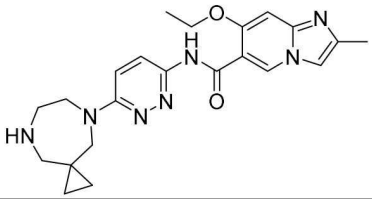
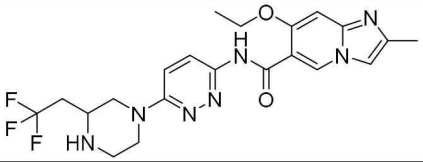
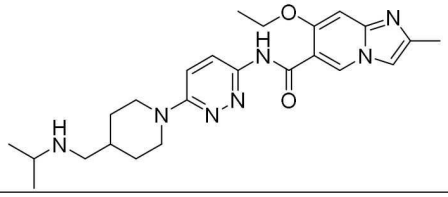
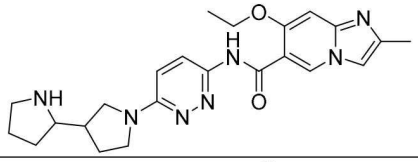
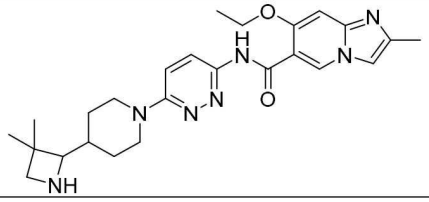
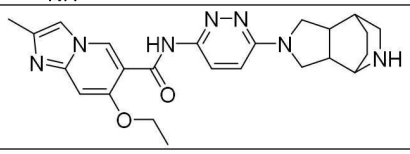
[0369]

214	
215	
216	
217	
218	
219	

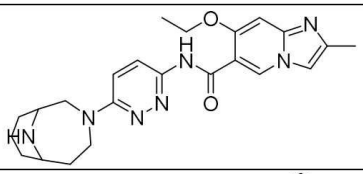
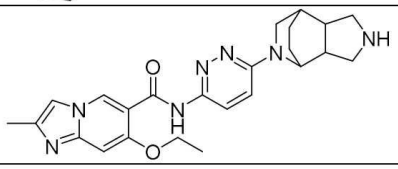
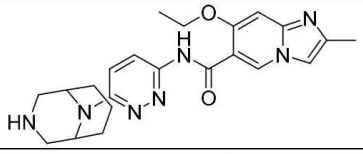
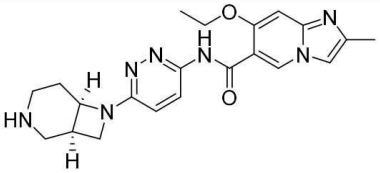
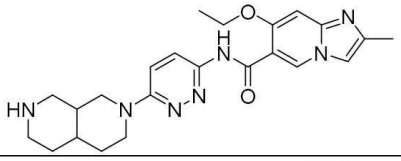
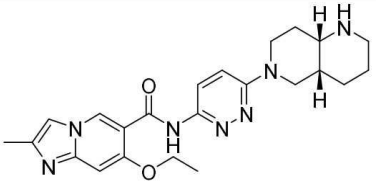
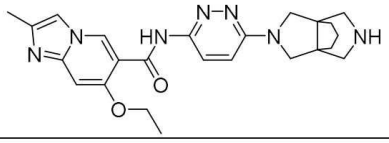
[0370]

220	
221	
222	
223	
224	
225	
226	
227	

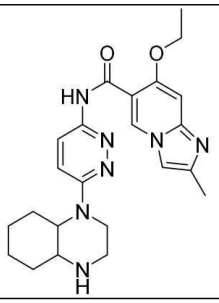
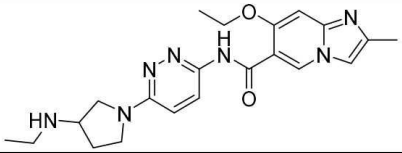
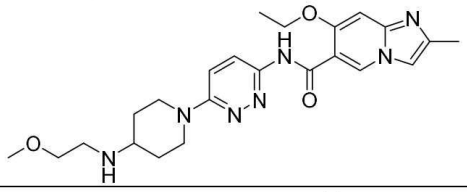
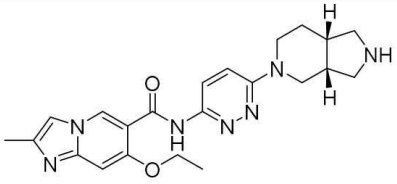
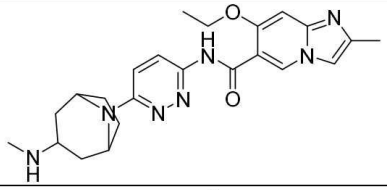
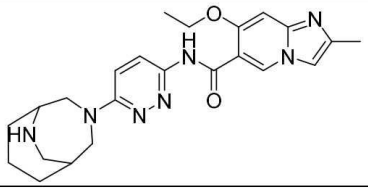
[0371]

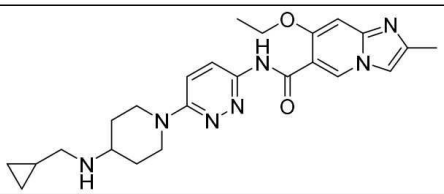
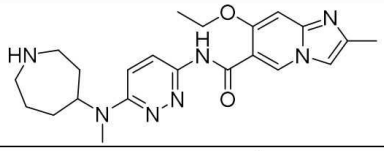
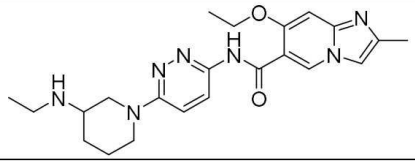
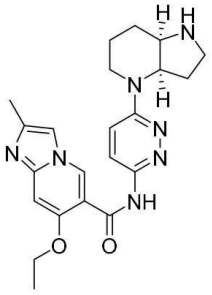
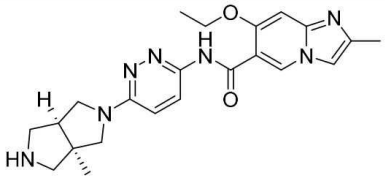
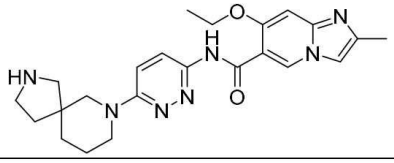
228	
229	
230	
231	
232	
233	
234	
235	

[0372]

236	
237	
238	
239	 라세메이트
240	
241	 라세메이트
242	

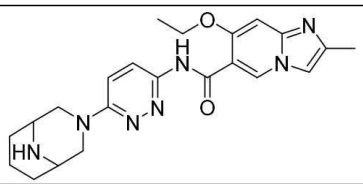
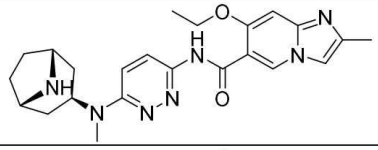
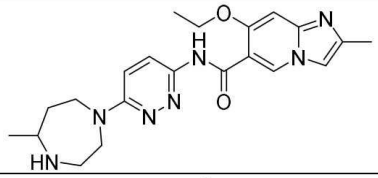
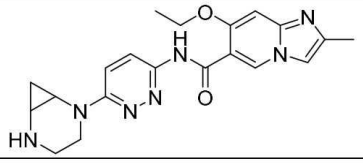
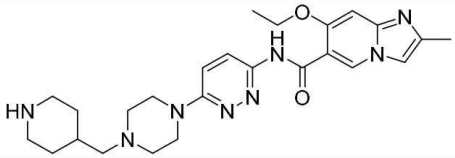
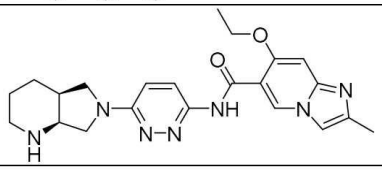
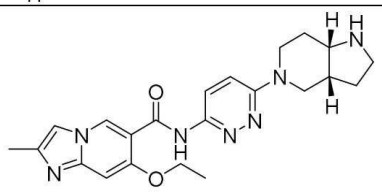
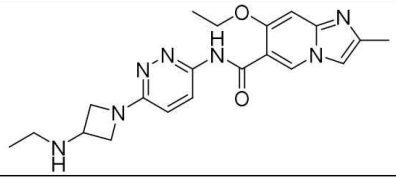
[0373]

243	
244	
245	
246	 라세메이트
247	
248	

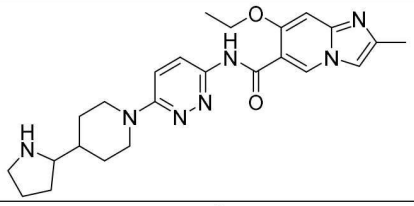
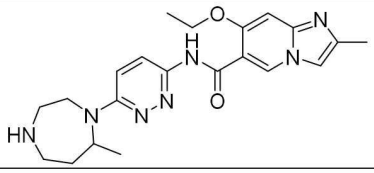
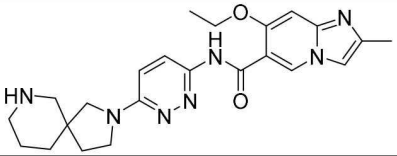
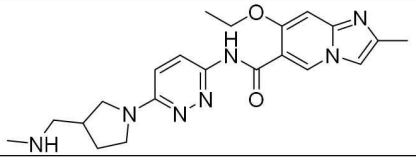
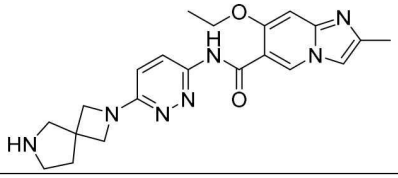
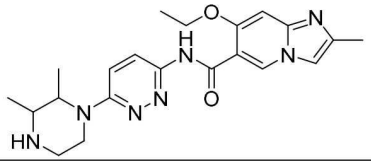
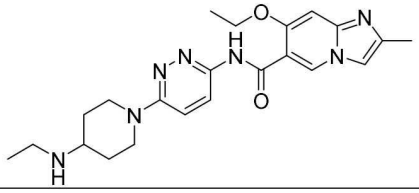
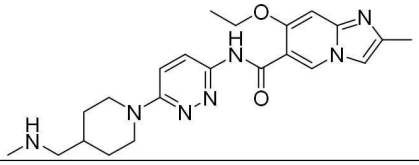
249	
250	
251	
252	 라세메이트
253	 라세메이트
254	

[0374]

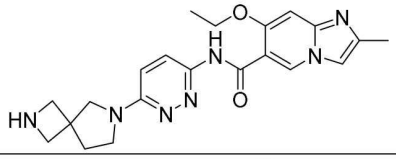
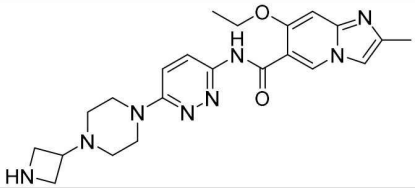
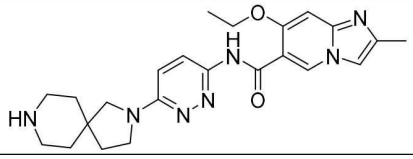
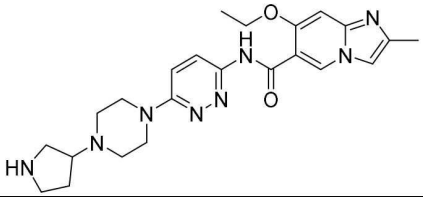
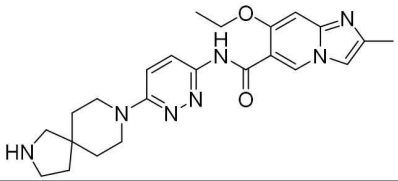
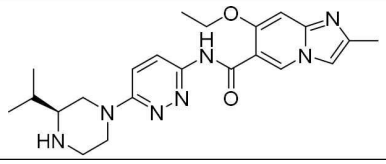
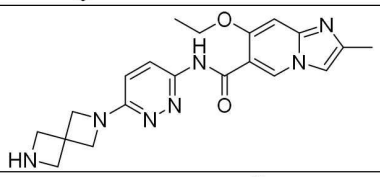
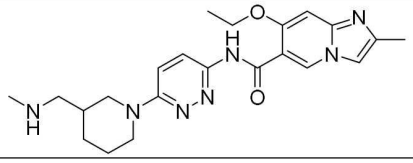
[0375]

255	
256	
257	
258	
259	
260	
261	 라세메이트
262	

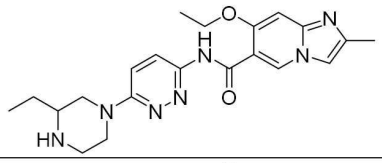
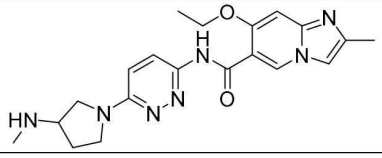
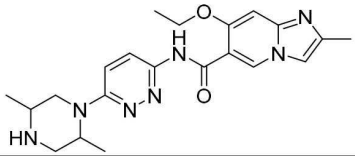
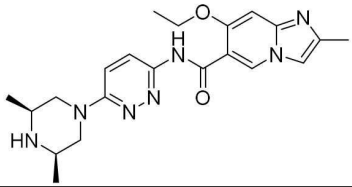
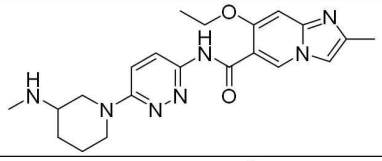
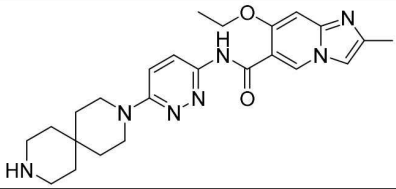
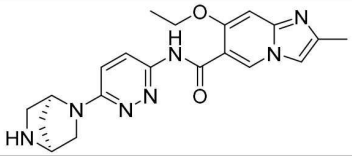
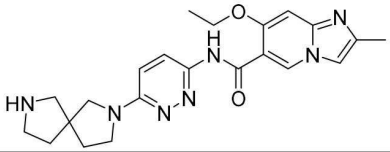
[0376]

263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	
270	

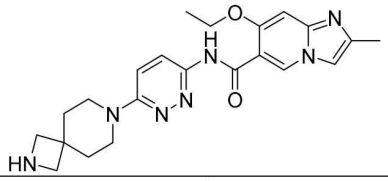
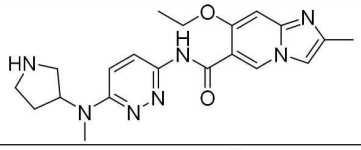
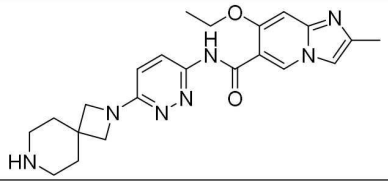
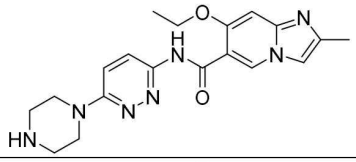
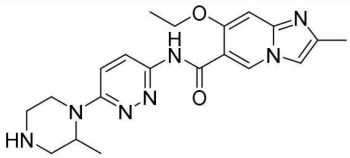
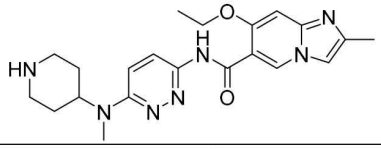
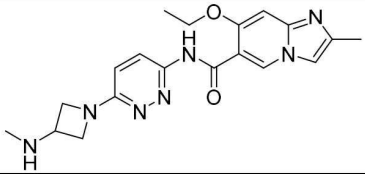
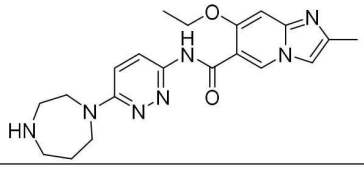
[0377]

271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	

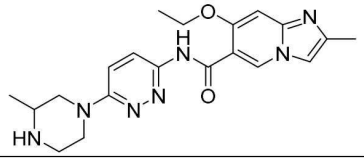
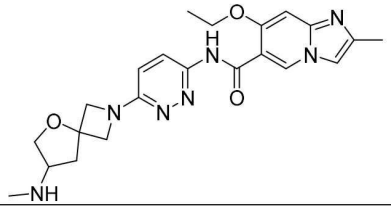
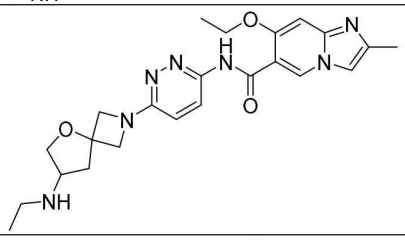
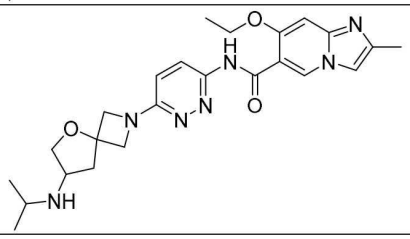
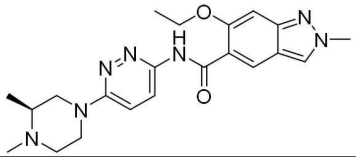
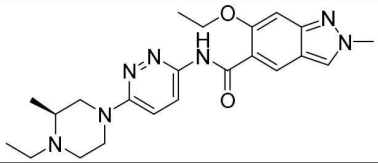
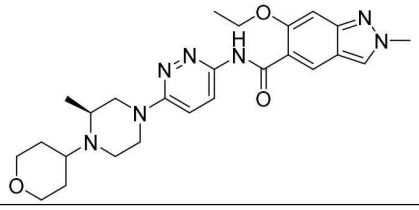
[0378]

279	
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	

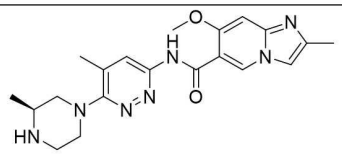
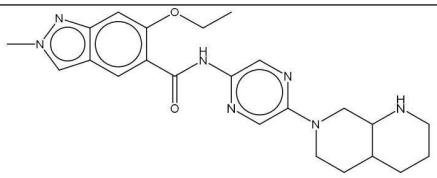
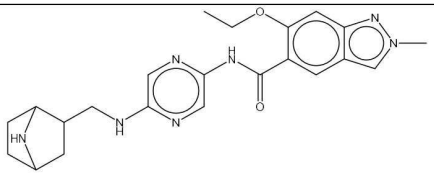
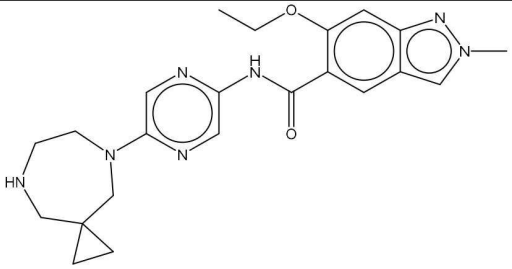
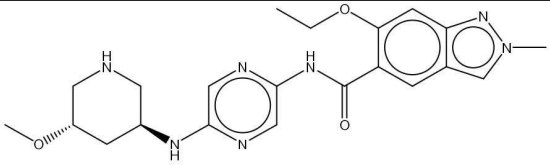
[0379]

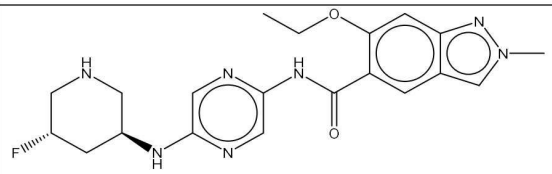
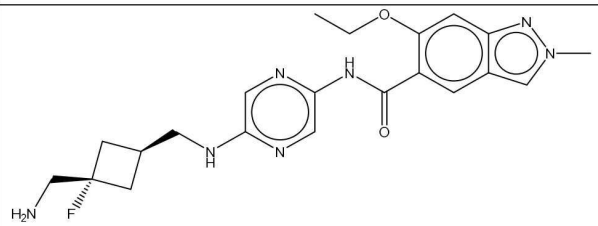
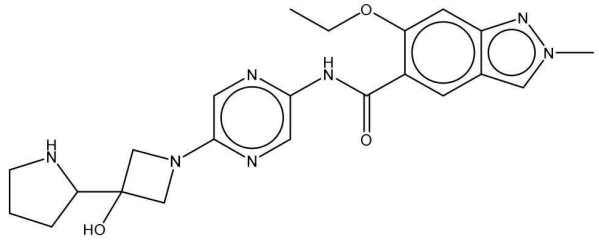
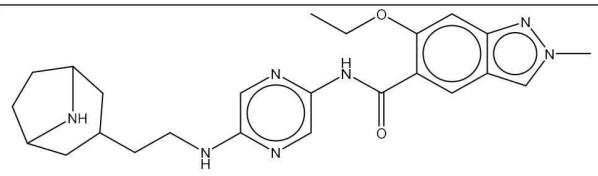
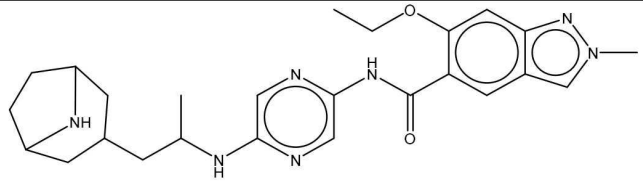
287	
288	
289	
290	
291	
292	
293	
294	

[0380]

295	
296	
297	
298	
299	
300	
301	

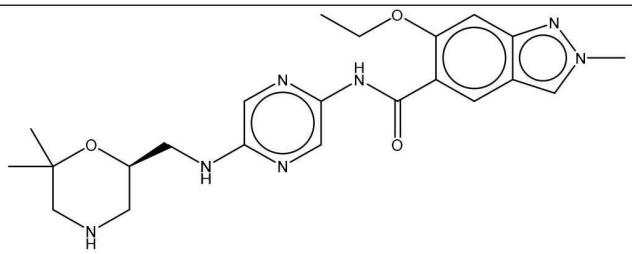
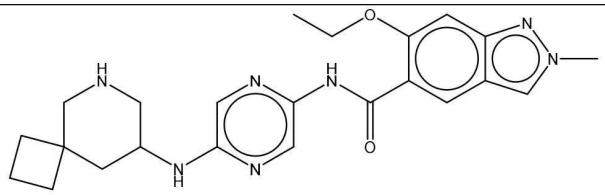
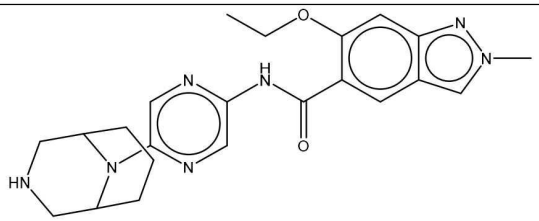
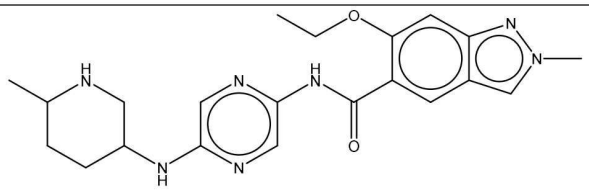
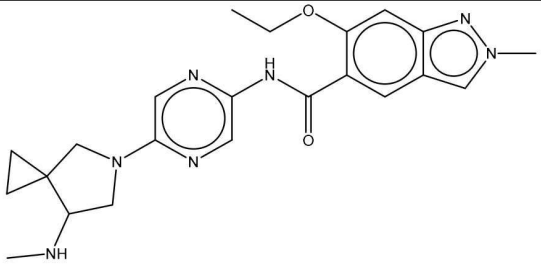
[0381]

302	
303	
304	
305	
306	

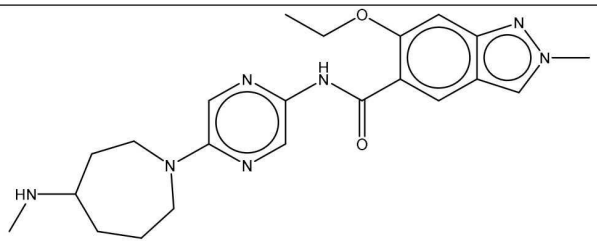
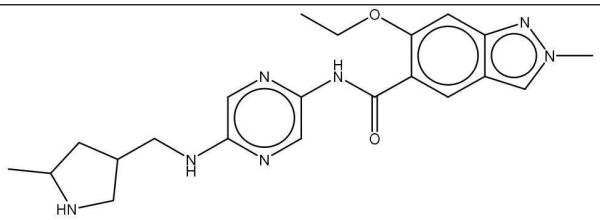
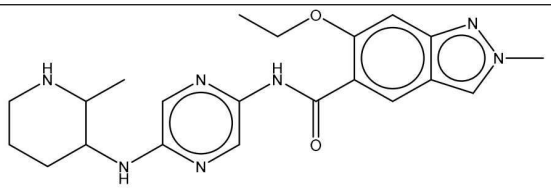
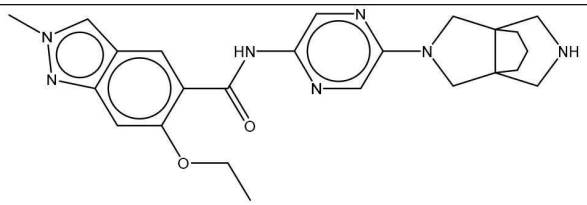
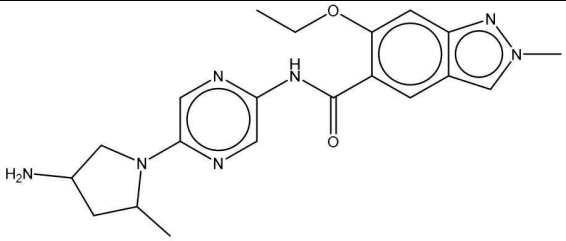
307	
308	
309	
310	
311	

[0382]

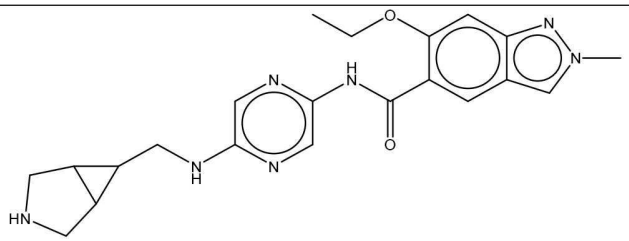
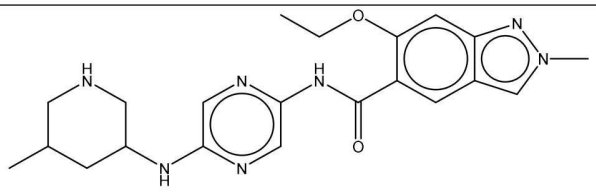
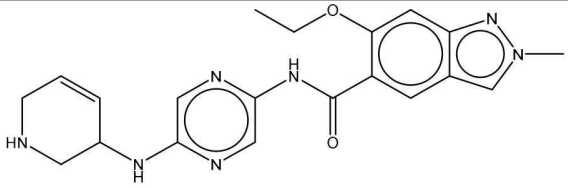
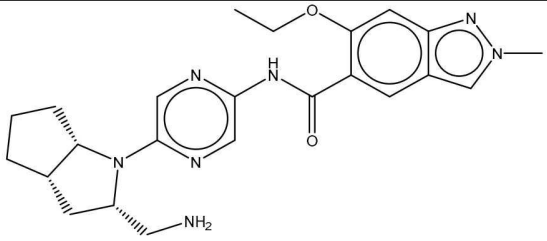
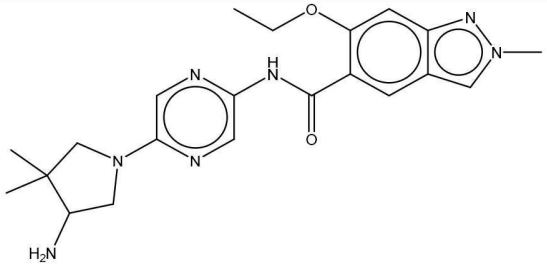
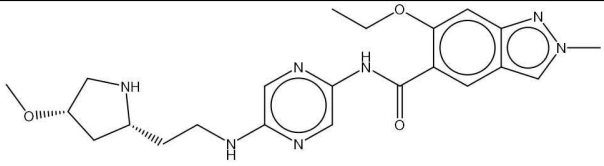
[0383]

312	
313	
314	
315	
316	

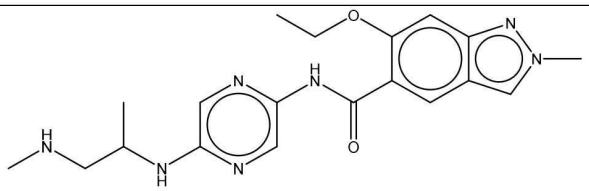
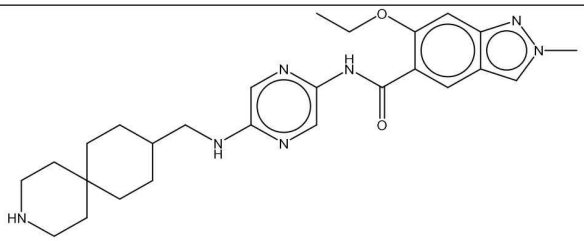
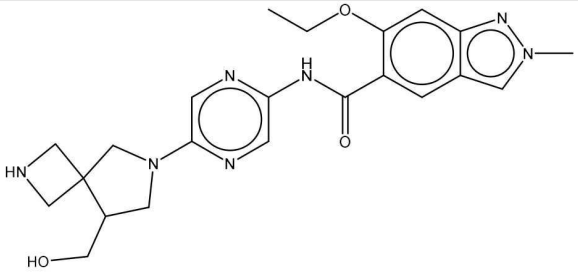
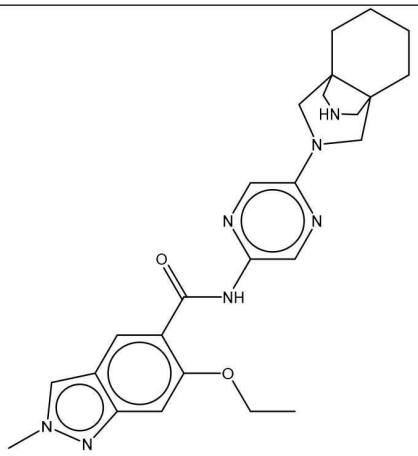
[0384]

317	
318	
319	
320	
321	

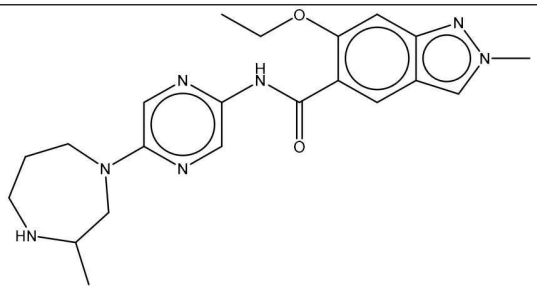
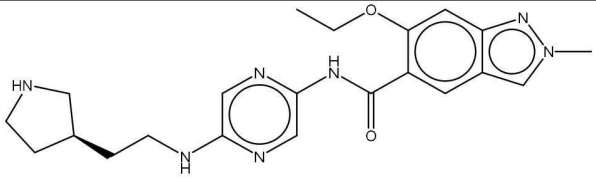
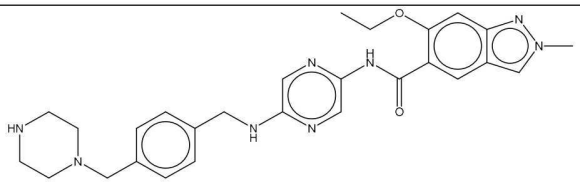
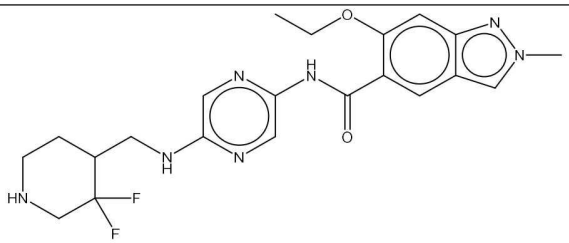
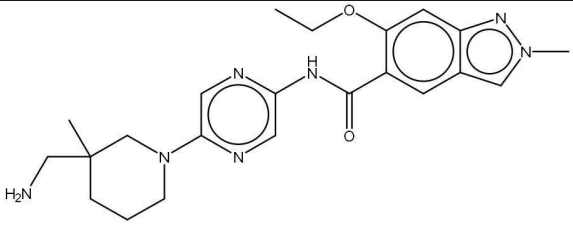
[0385]

322	
323	
324	
325	
326	
327	

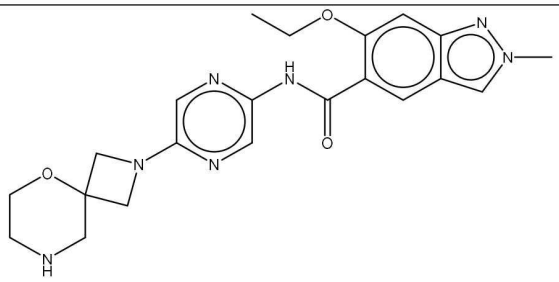
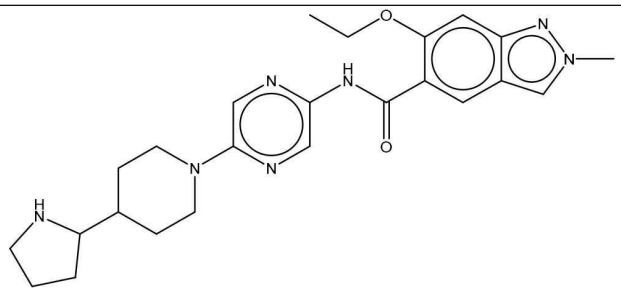
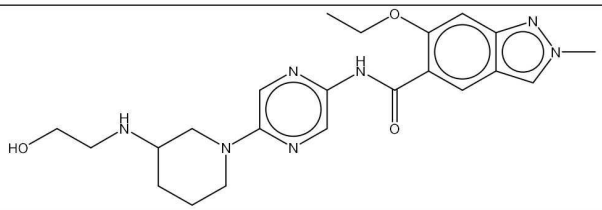
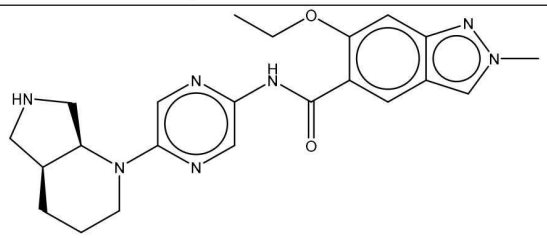
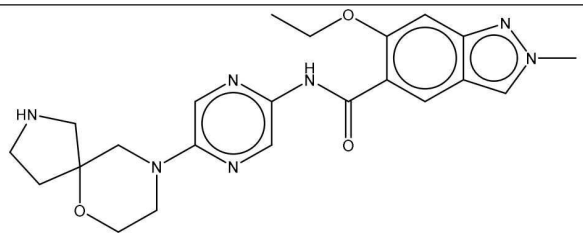
[0386]

328	
329	
330	
331	

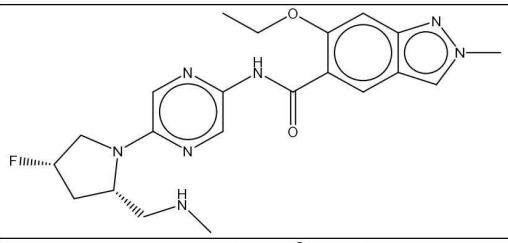
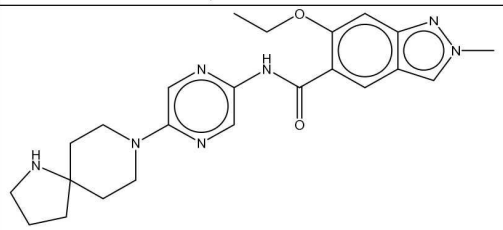
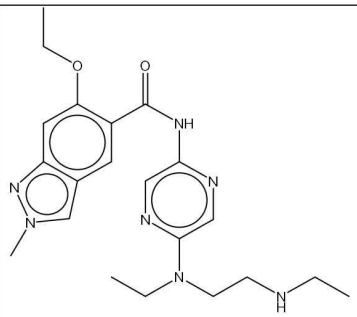
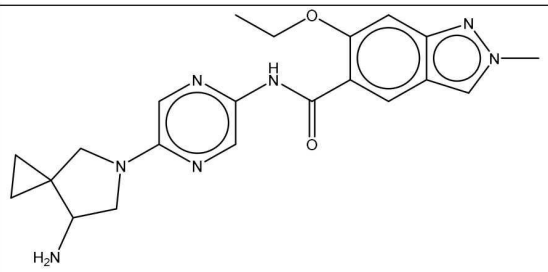
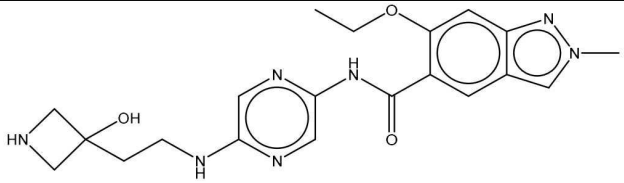
[0387]

332	
333	
334	
335	
336	

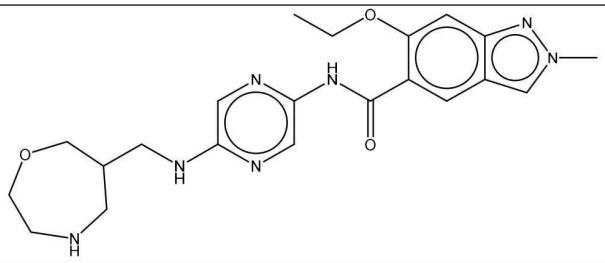
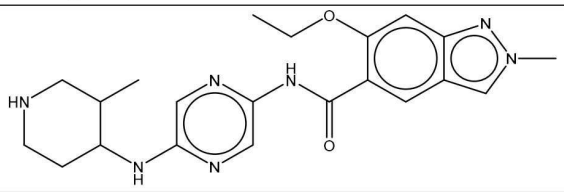
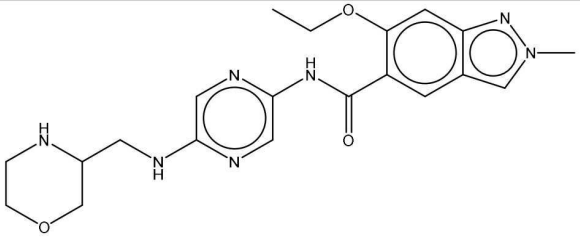
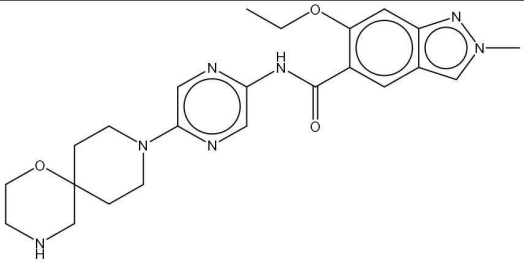
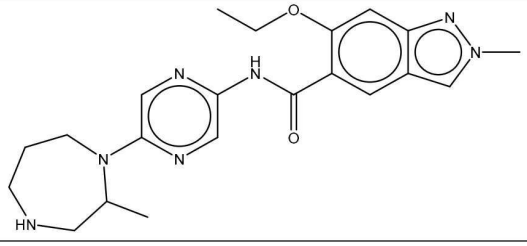
[0388]

337	
338	
339	
340	
341	

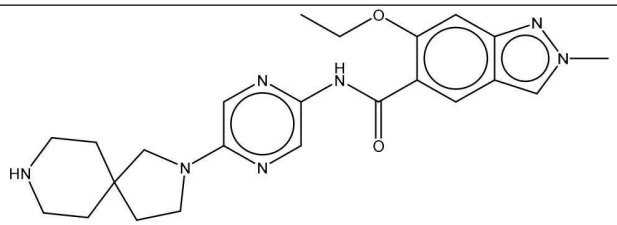
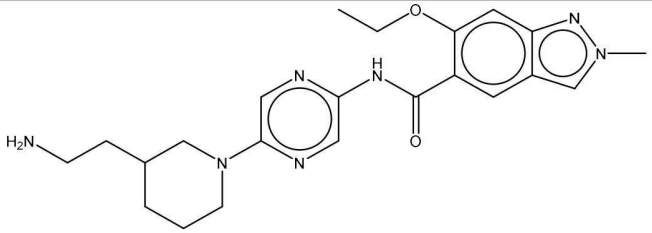
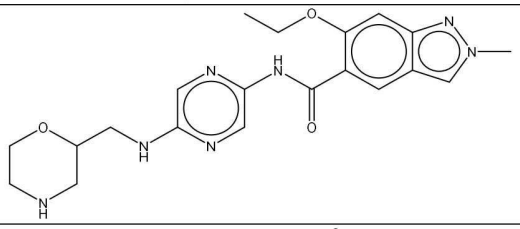
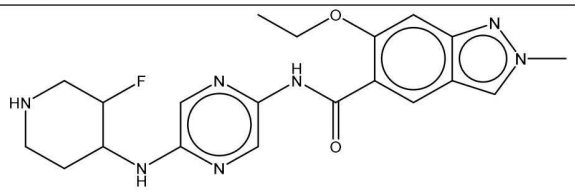
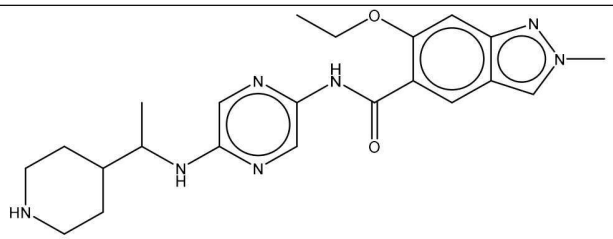
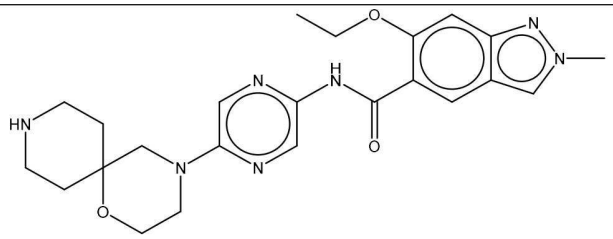
[0389]

342	
343	
344	
345	
346	

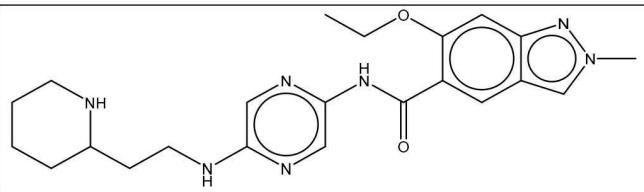
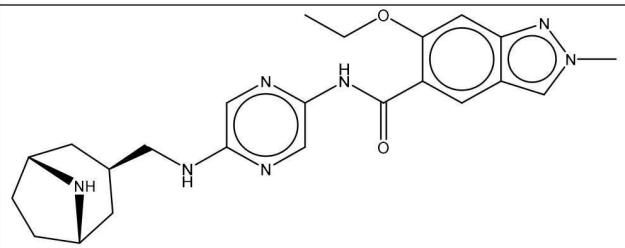
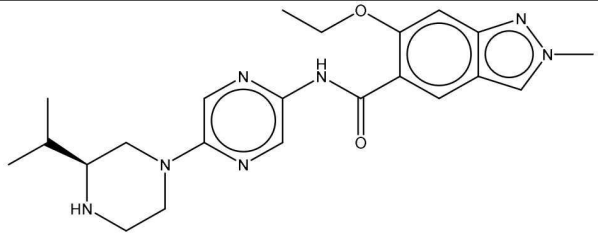
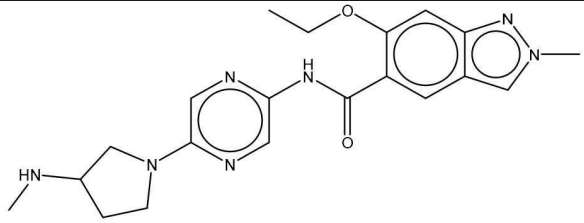
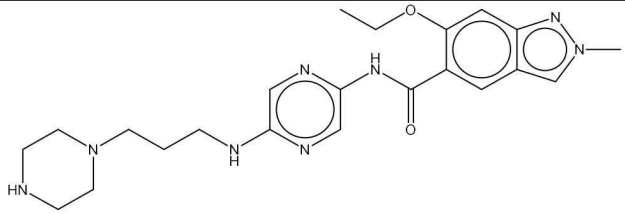
[0390]

347	
348	
349	
350	
351	

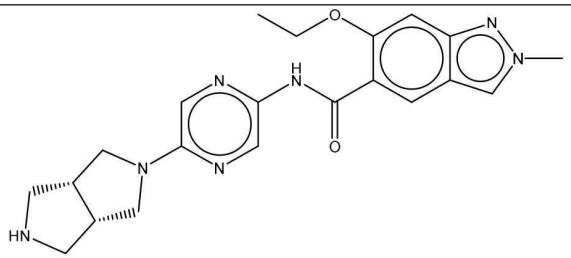
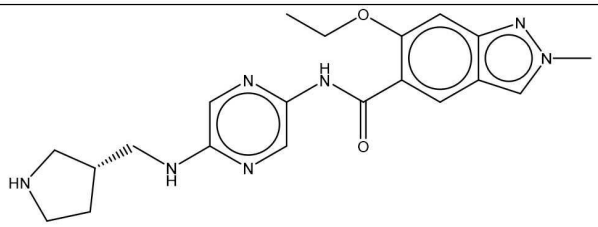
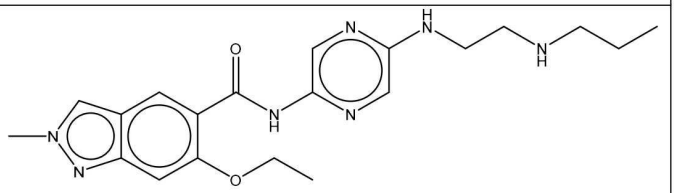
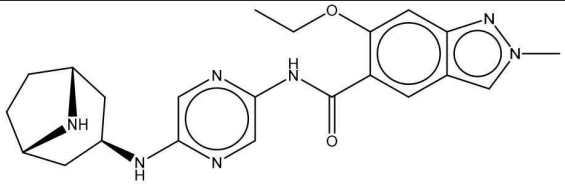
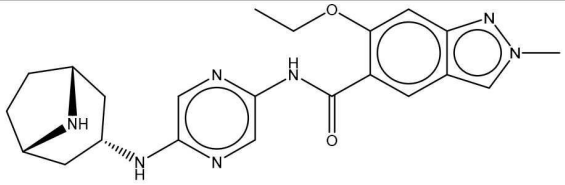
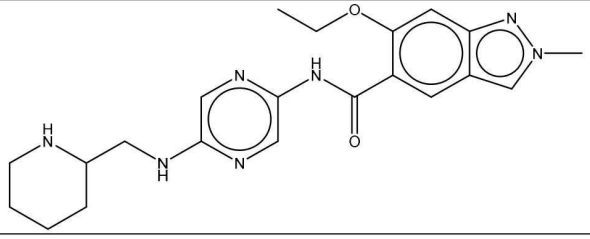
[0391]

352	
353	
354	
355	
356	
357	

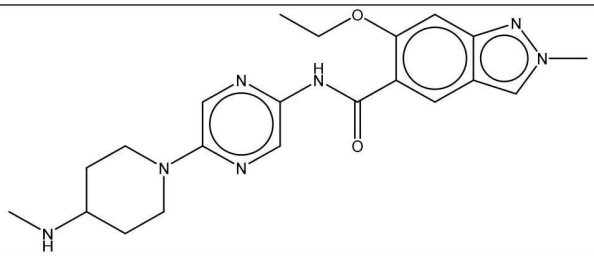
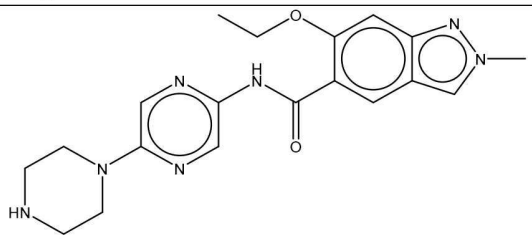
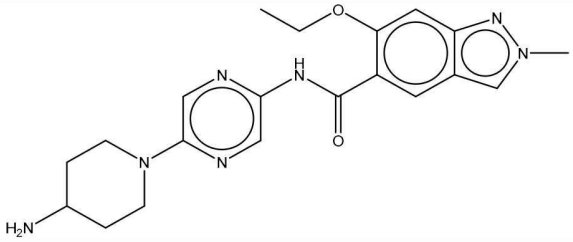
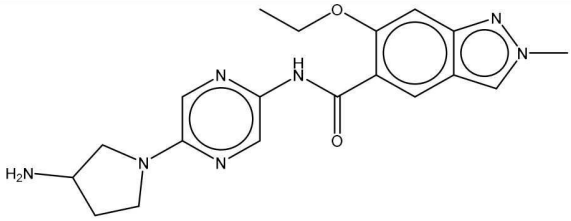
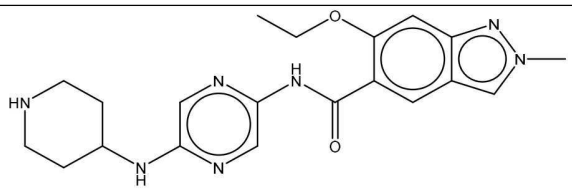
[0392]

358	
359	
360	
361	
362	

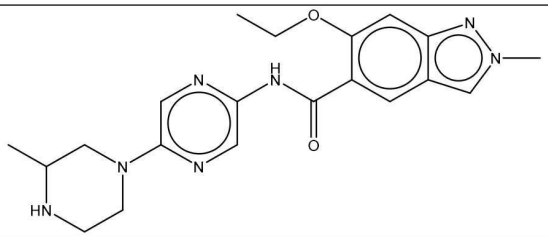
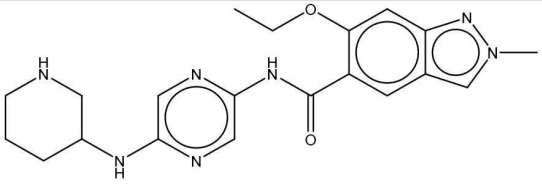
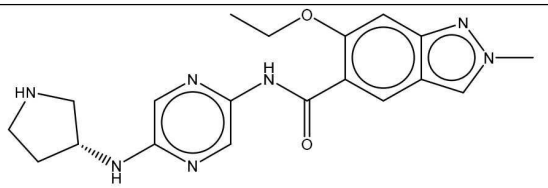
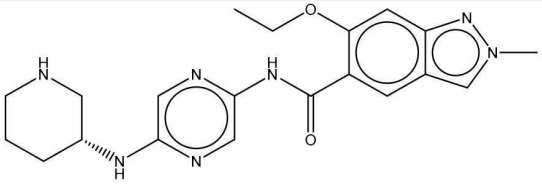
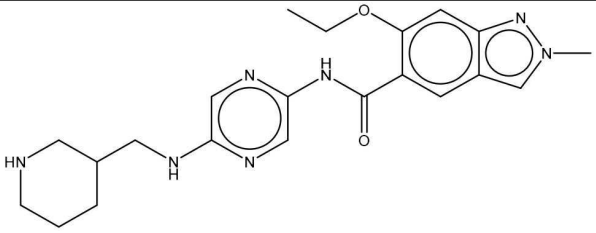
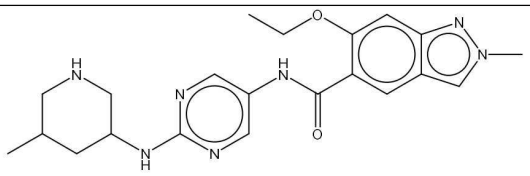
[0393]

363	
364	
365	
366	
367	
368	

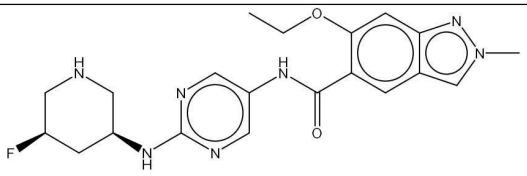
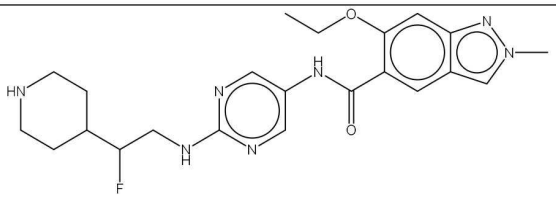
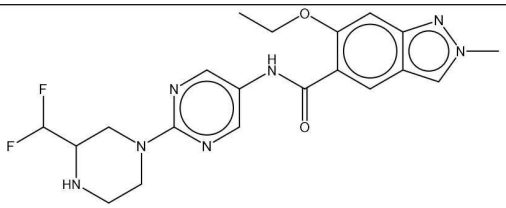
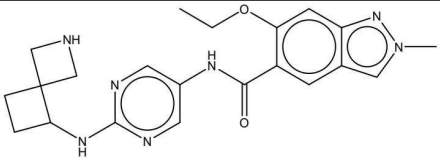
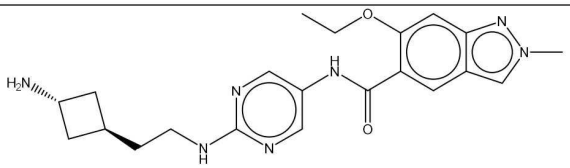
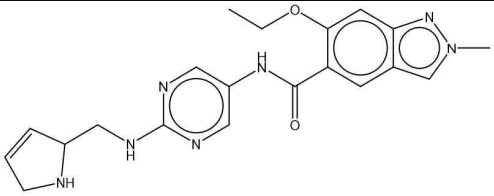
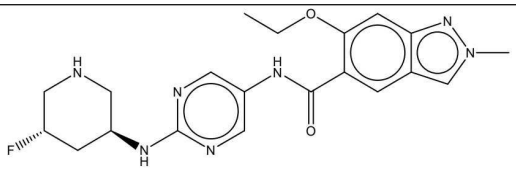
[0394]

369	
370	
371	
372	
373	

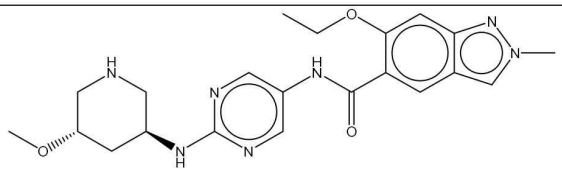
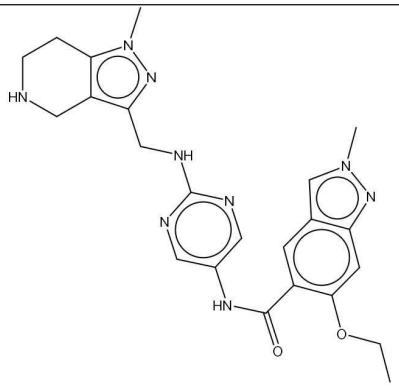
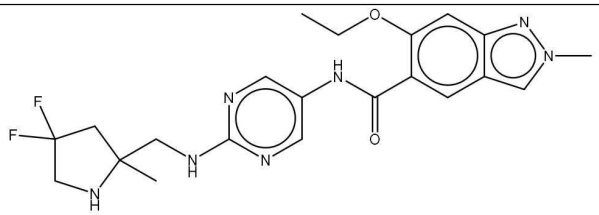
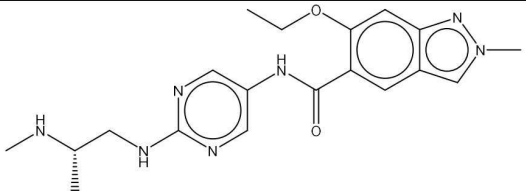
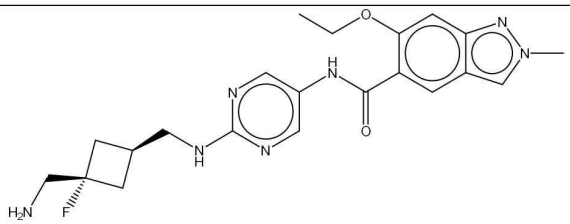
[0395]

374	
375	
376	
377	
378	
379	

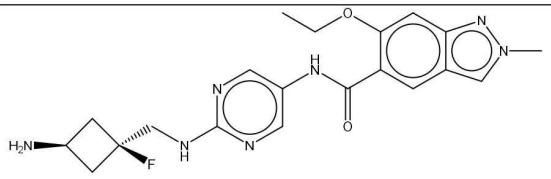
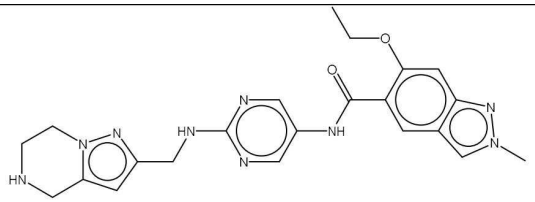
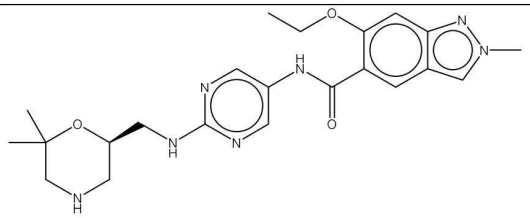
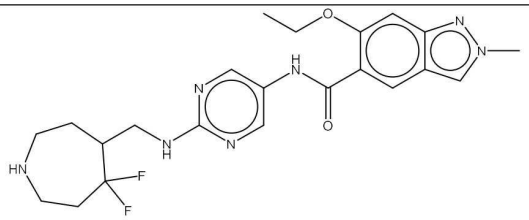
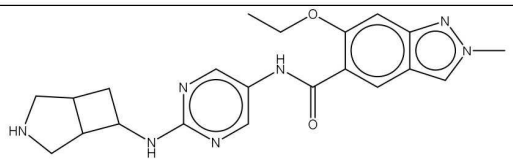
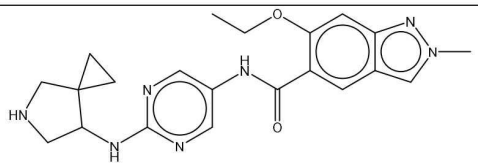
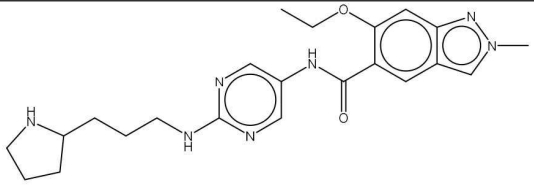
[0396]

380	
381	
382	
383	
384	
385	
386	

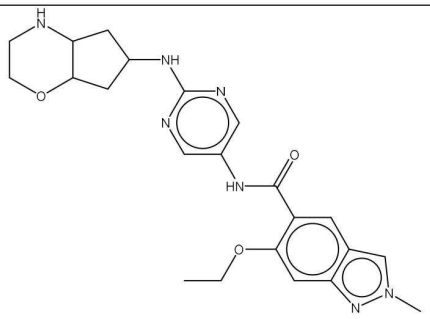
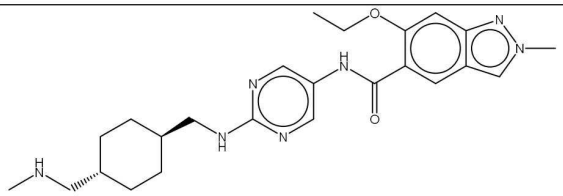
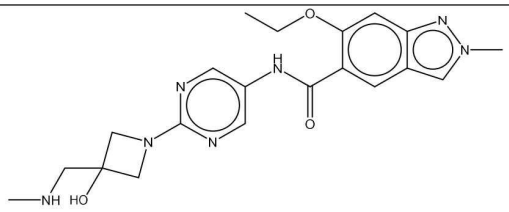
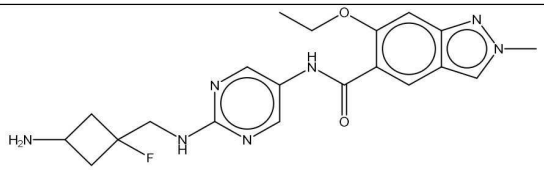
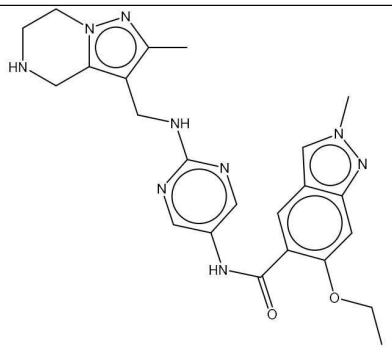
[0397]

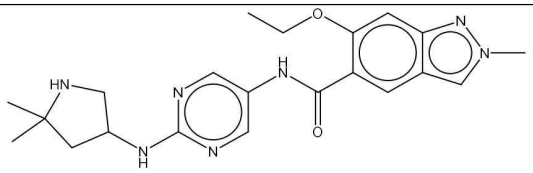
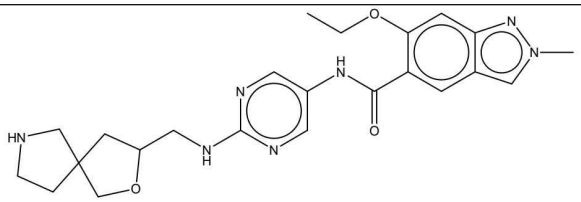
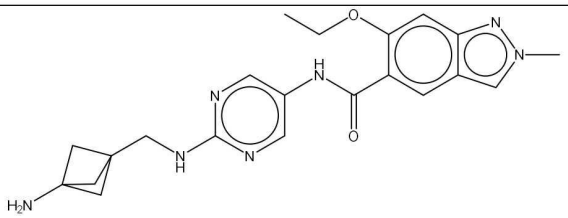
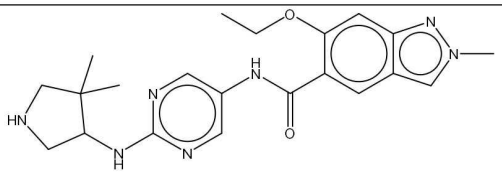
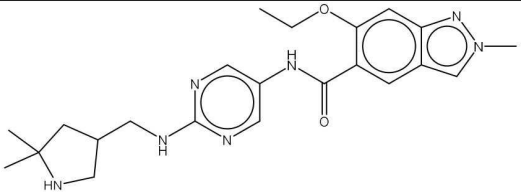
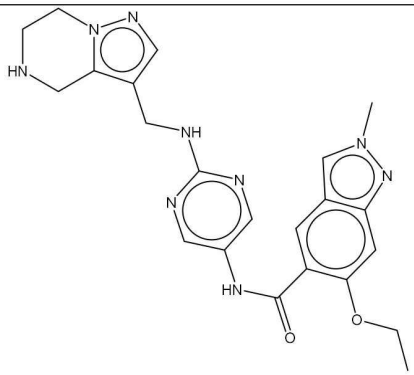
387	
388	
389	
390	
391	

[0398]

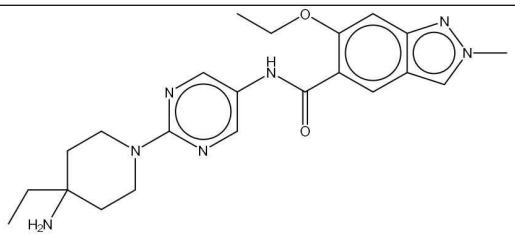
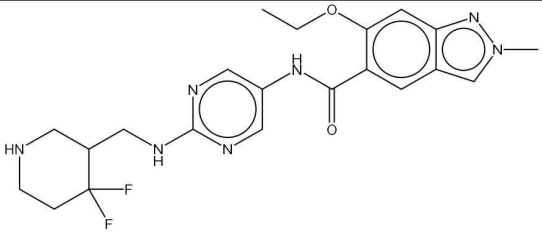
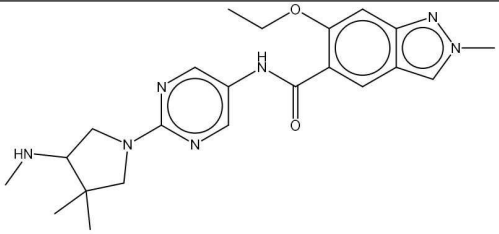
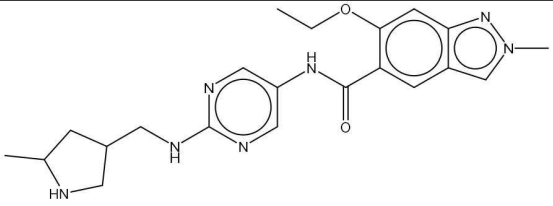
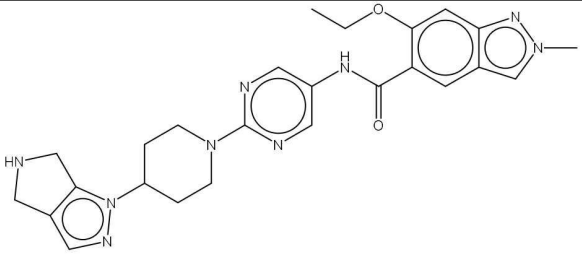
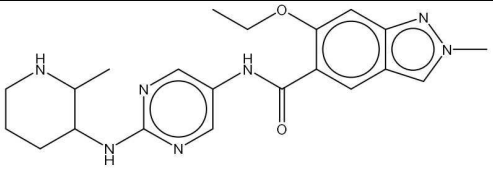
392	
393	
394	
395	
396	
397	
398	

[0399]

399	
400	
401	
402	
403	

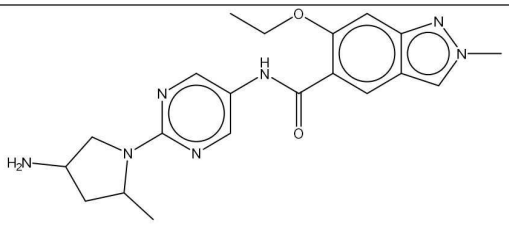
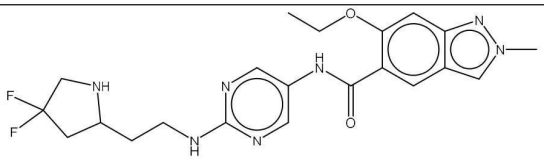
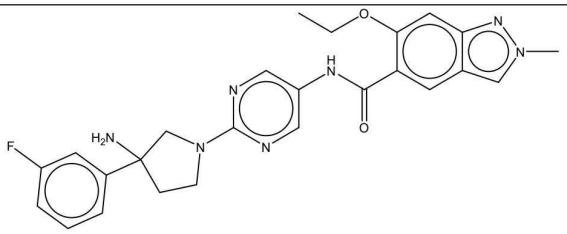
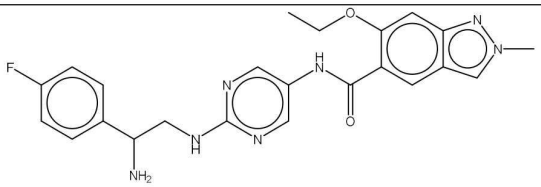
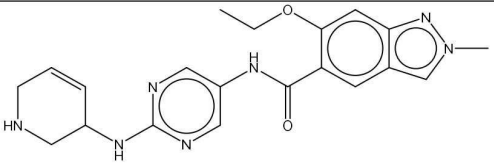
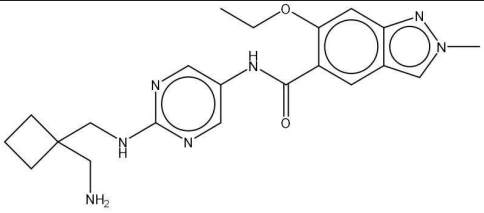
404	
405	
406	
407	
408	
409	

[0400]

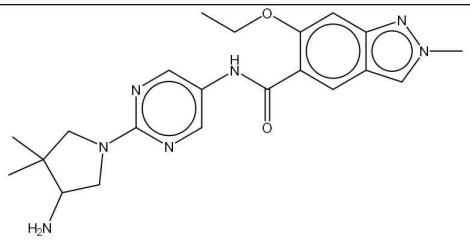
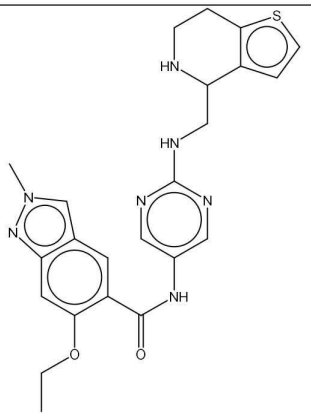
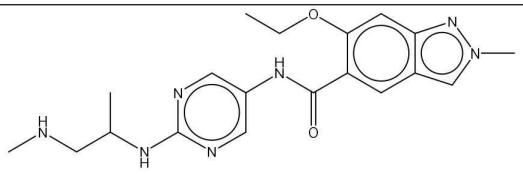
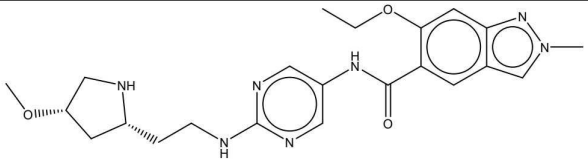
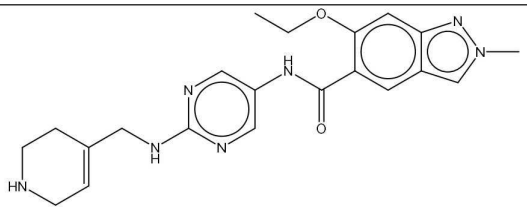
410	
411	
412	
413	
414	
415	

[0401]

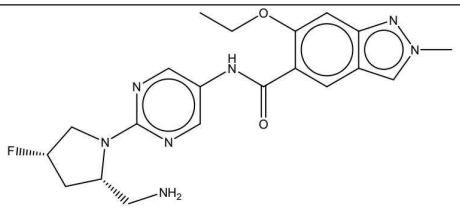
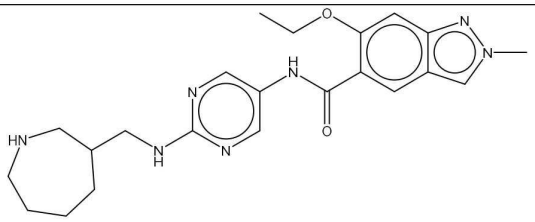
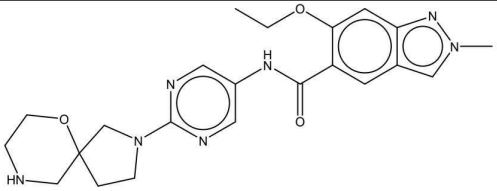
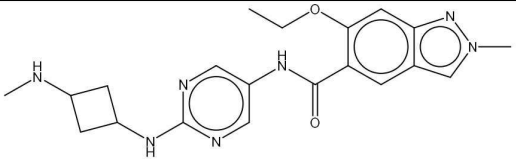
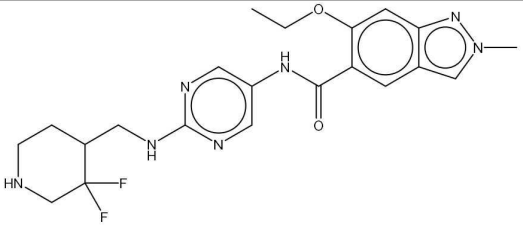
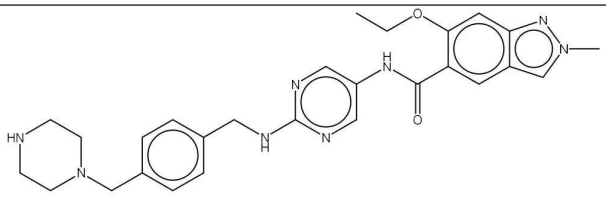
[0402]

416	
417	
418	
419	
420	
421	

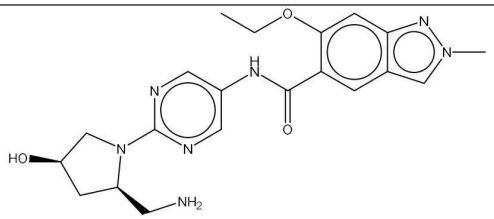
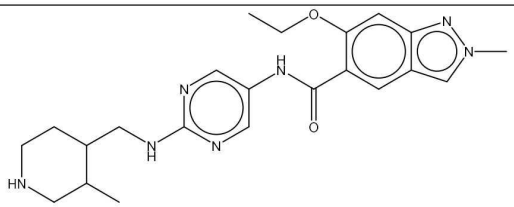
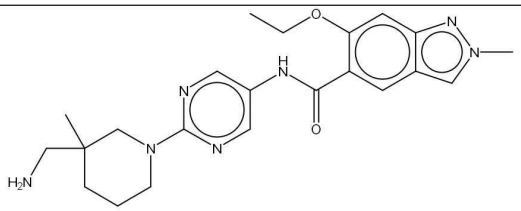
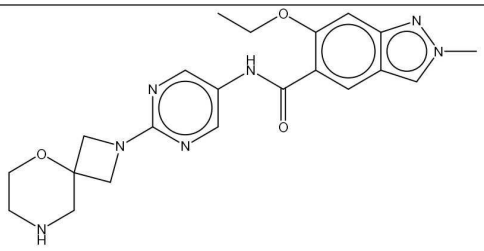
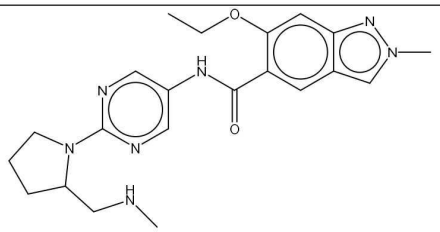
[0403]

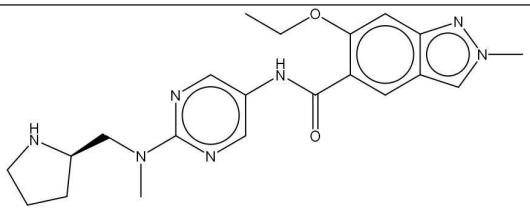
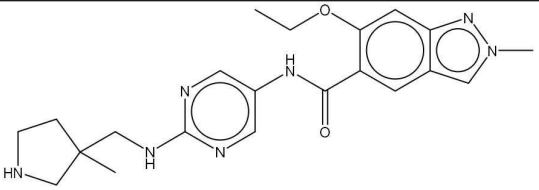
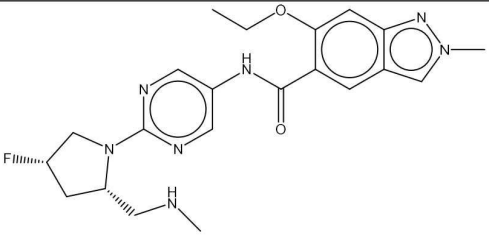
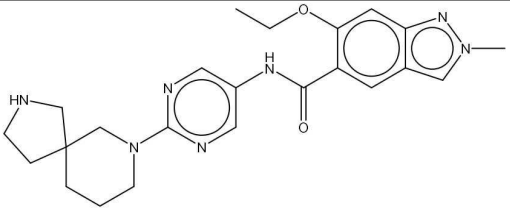
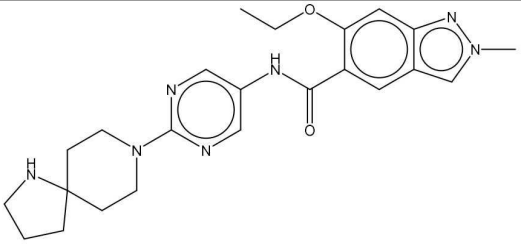
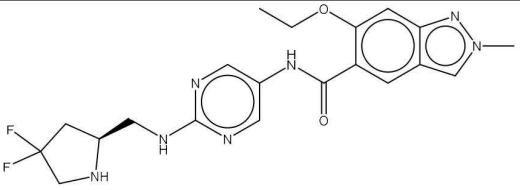
422	
423	
424	
425	
426	

[0404]

427	
428	
429	
430	
431	
432	

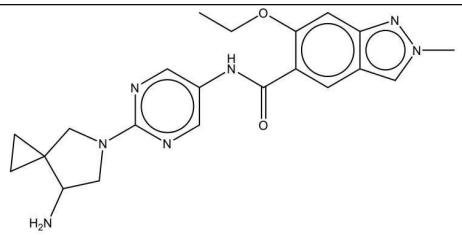
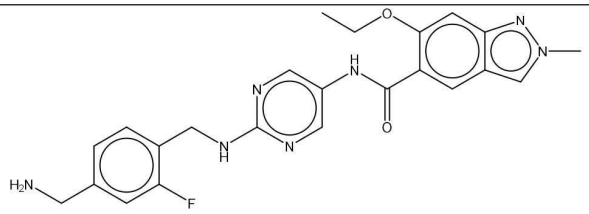
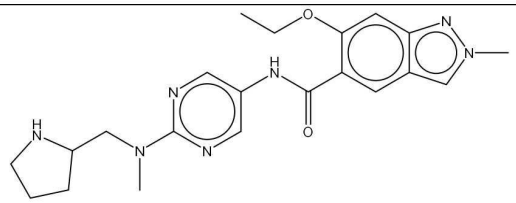
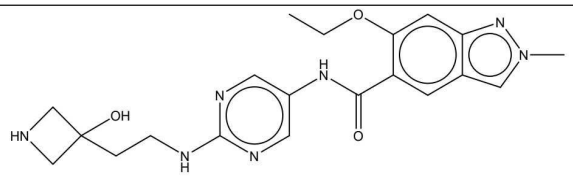
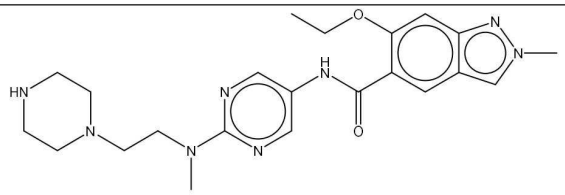
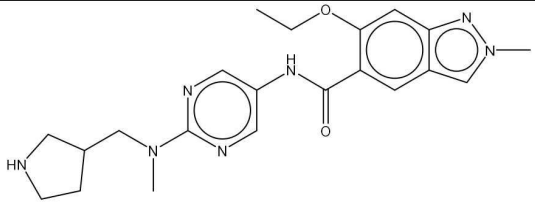
[0405]

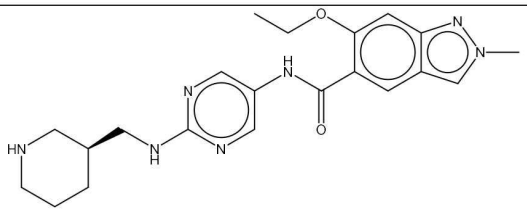
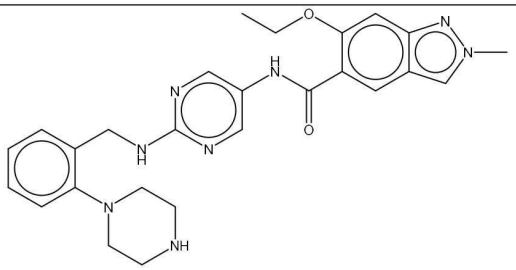
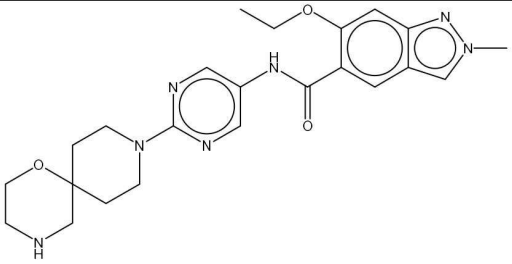
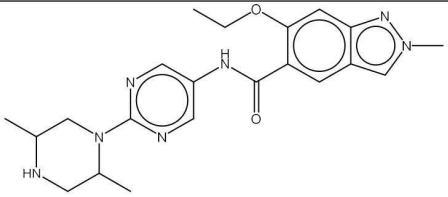
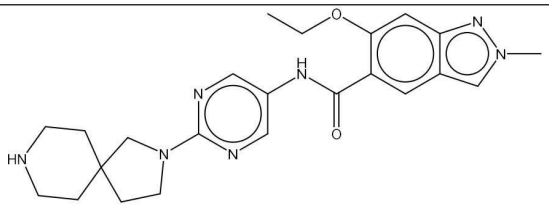
433	
434	
435	
436	
437	

438	
439	
440	
441	
442	
443	

[0406]

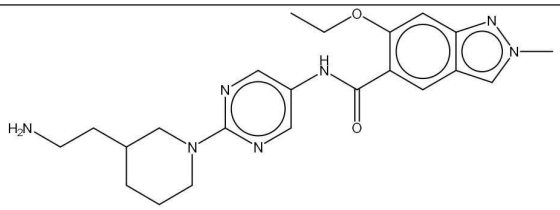
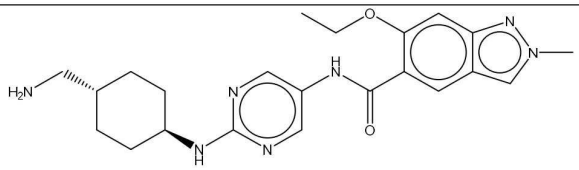
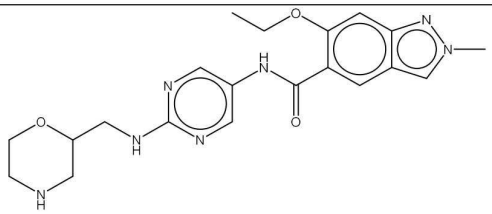
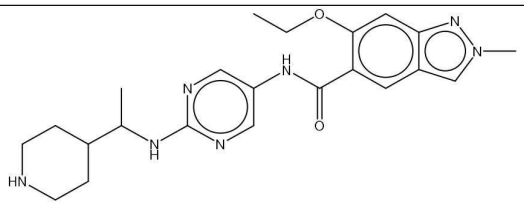
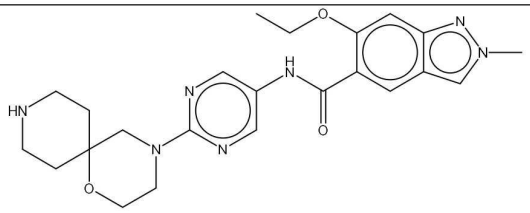
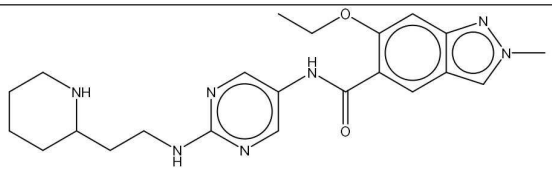
[0407]

444	
445	
446	
447	
448	
449	

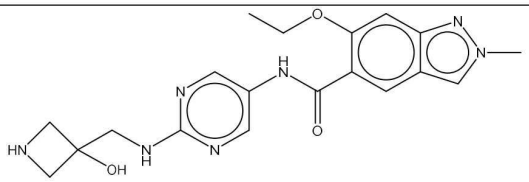
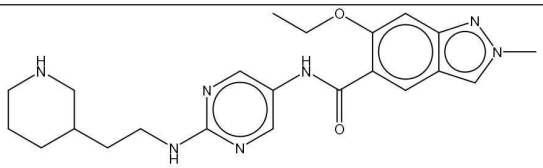
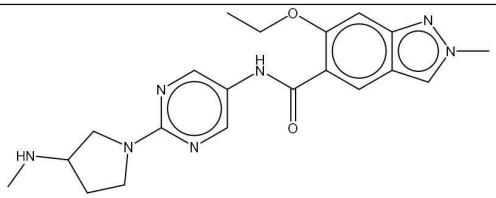
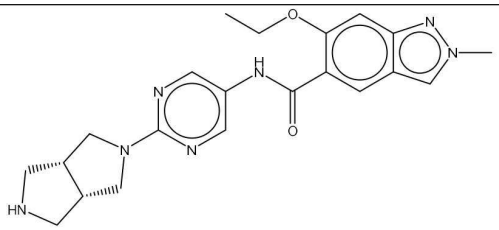
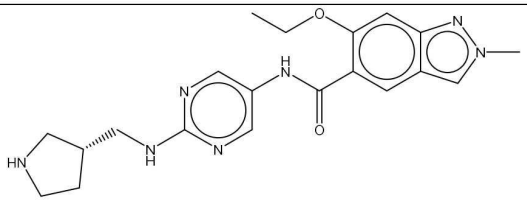
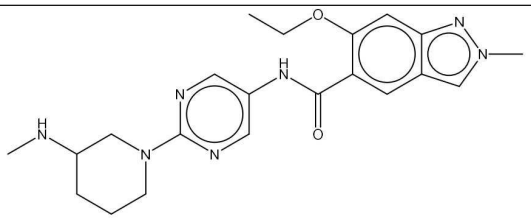
450	
451	
452	
453	
454	

[0408]

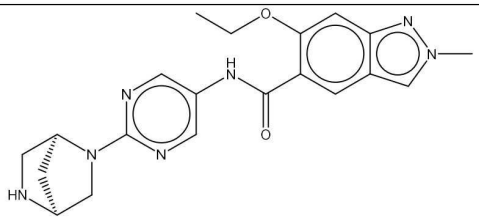
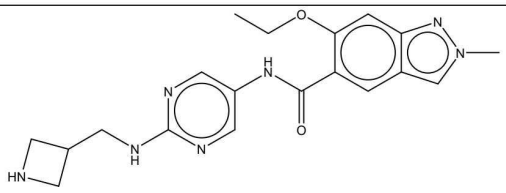
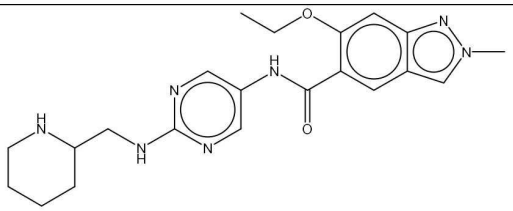
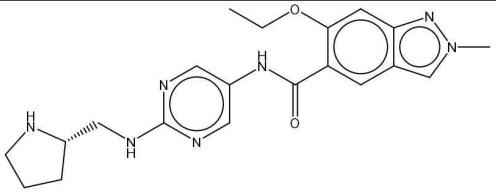
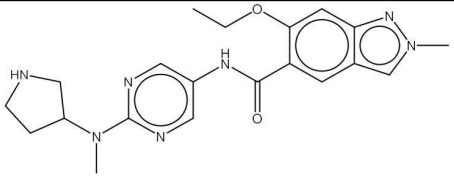
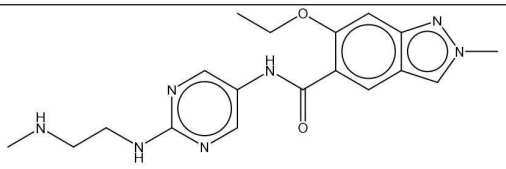
[0409]

455	
456	
457	
458	
459	
460	

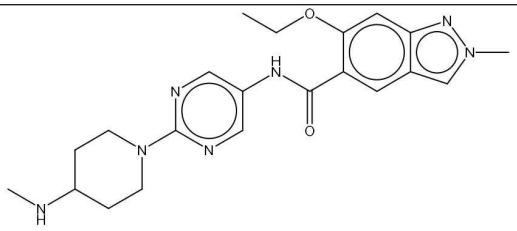
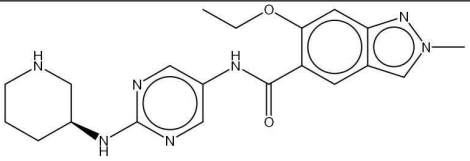
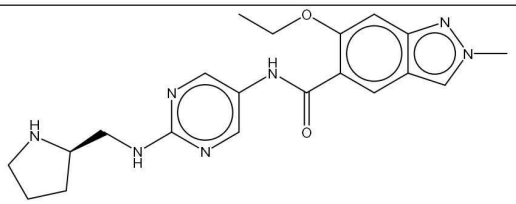
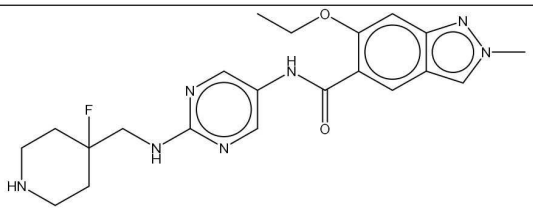
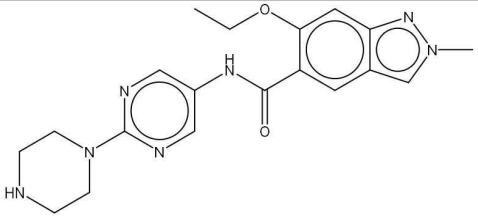
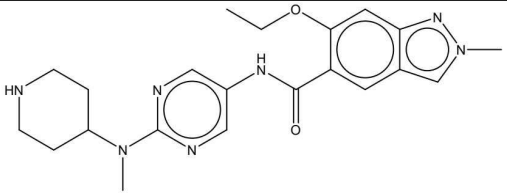
[0410]

461	
462	
463	
464	
465	
466	

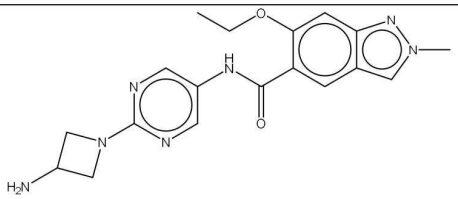
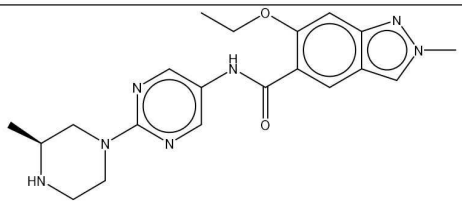
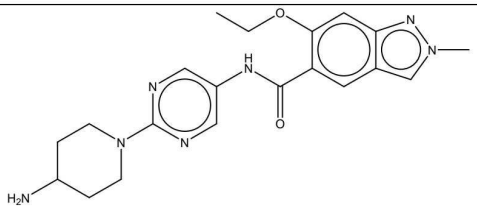
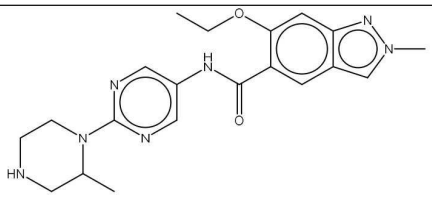
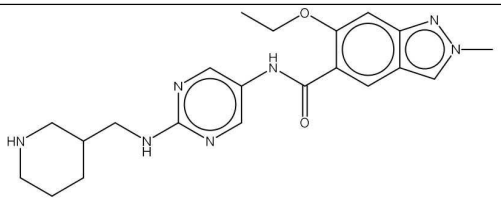
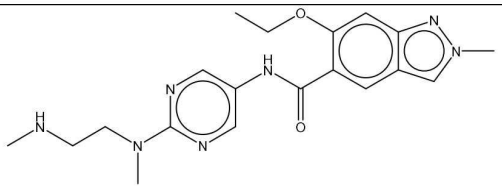
[0411]

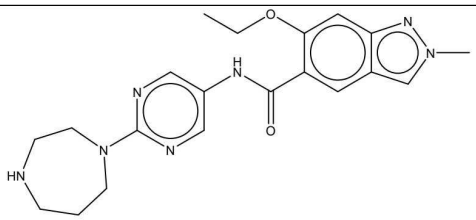
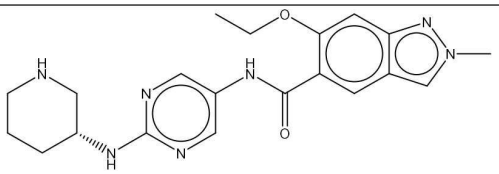
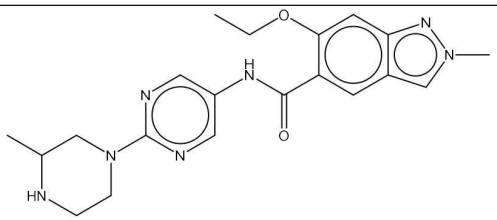
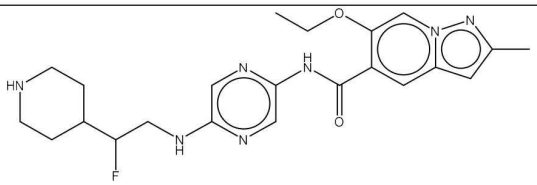
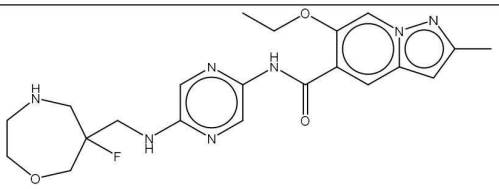
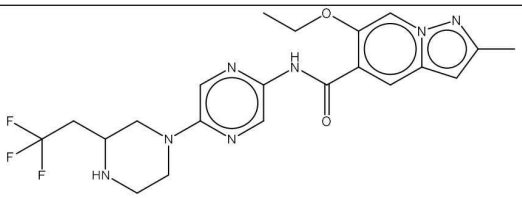
467	
468	
469	
470	
471	
472	

[0412]

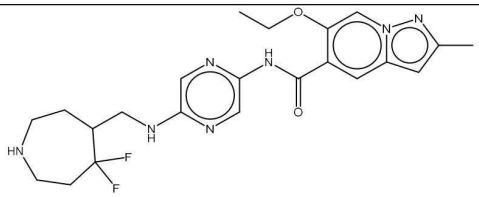
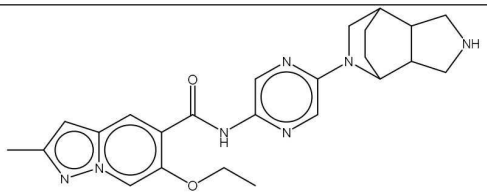
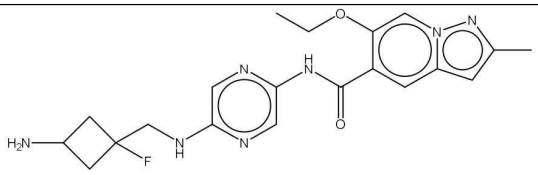
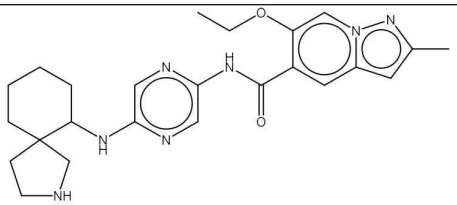
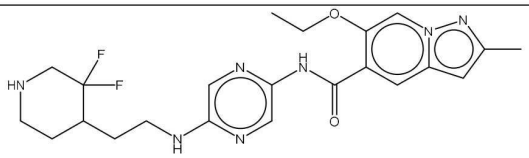
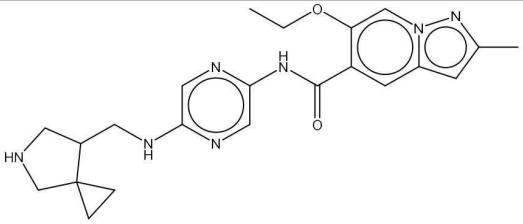
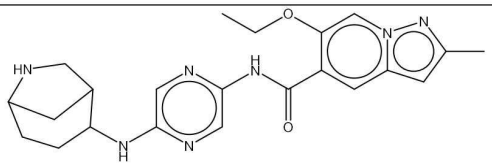
473	
474	
475	
476	
477	
478	

[0413]

479	
480	
481	
482	
483	
484	

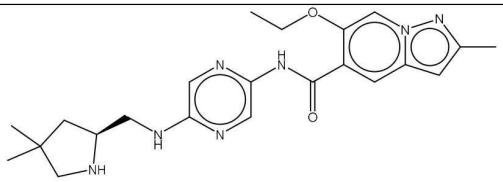
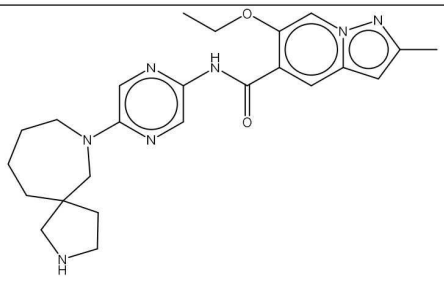
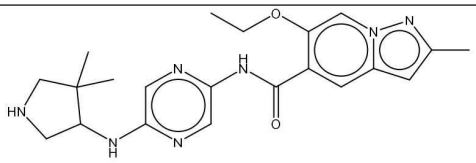
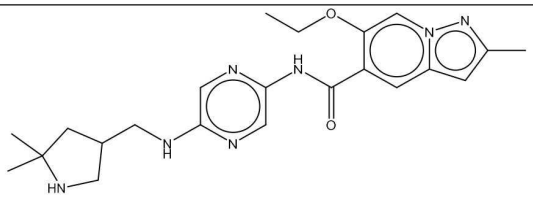
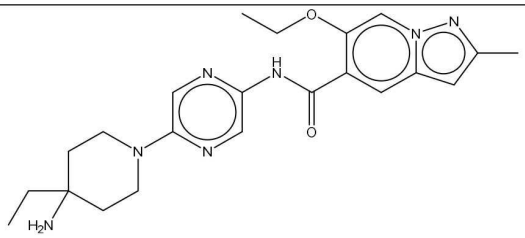
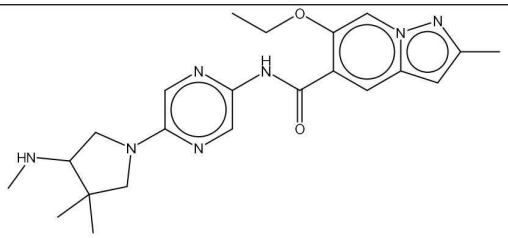
485	
486	
487	
488	
489	
490	

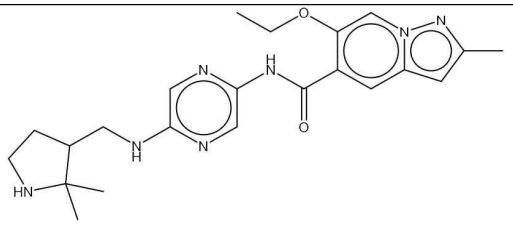
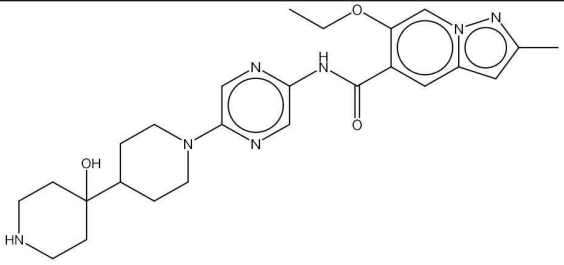
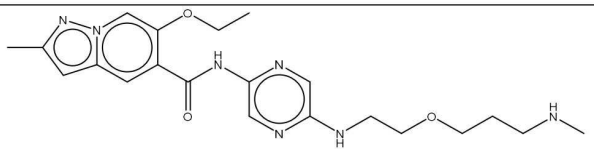
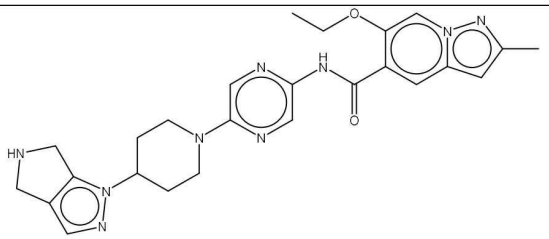
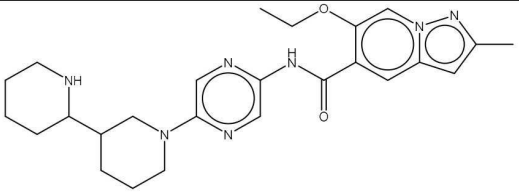
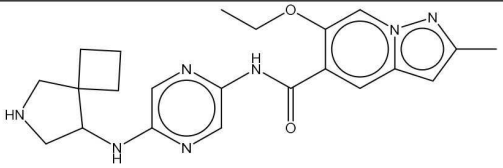
[0414]

491	
492	
493	
494	
495	
496	
497	

[0415]

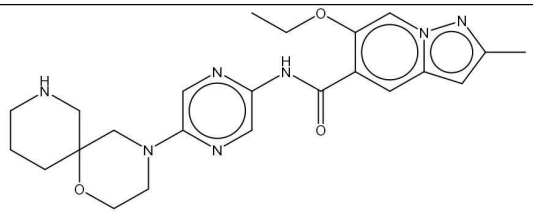
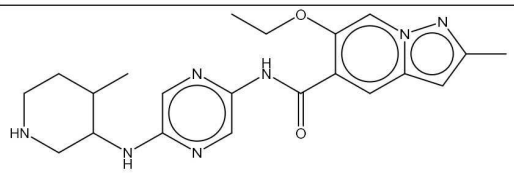
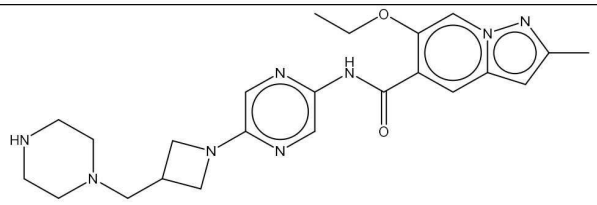
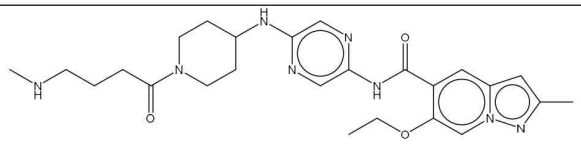
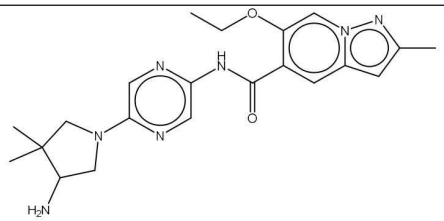
[0416]

498	
499	
500	
501	
502	
503	

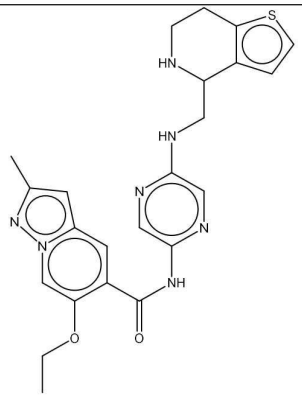
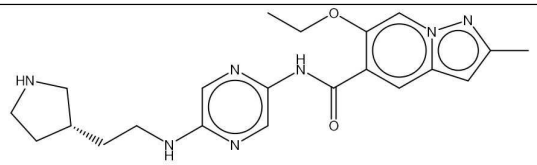
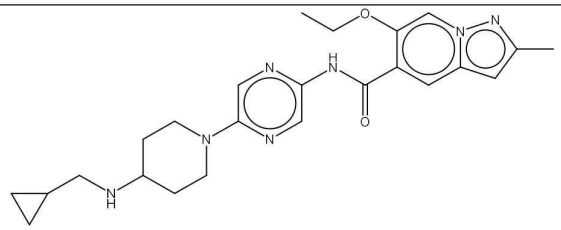
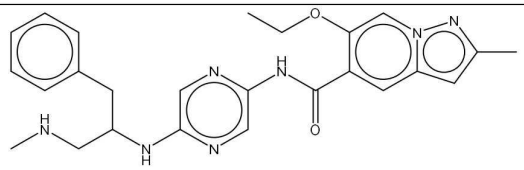
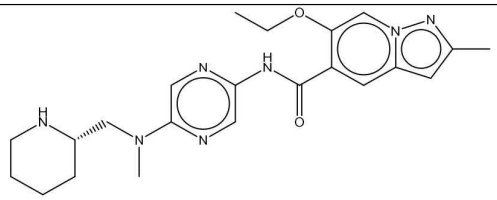
504	
505	
506	
507	
508	
509	

[0417]

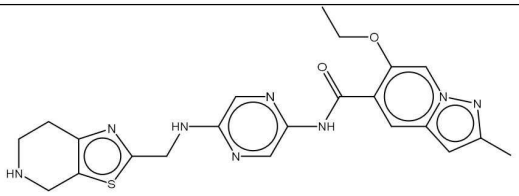
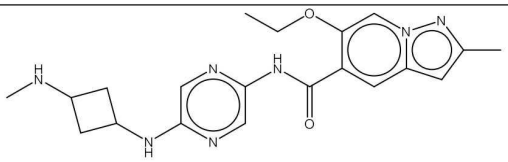
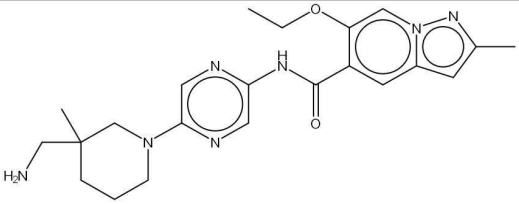
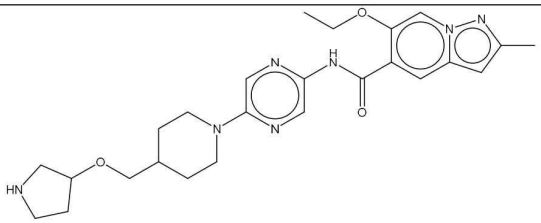
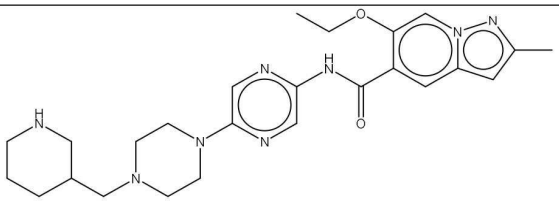
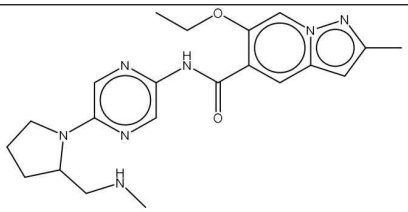
[0418]

510	
511	
512	
513	
514	

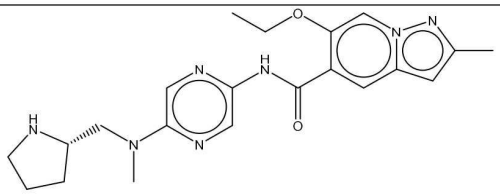
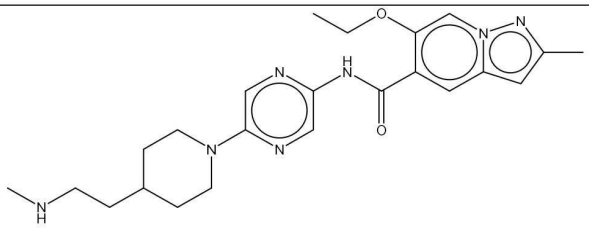
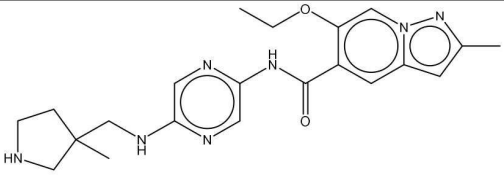
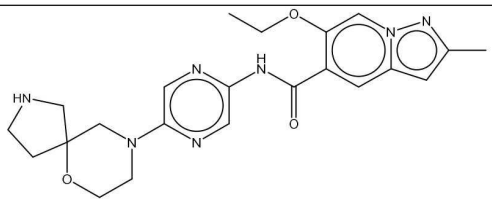
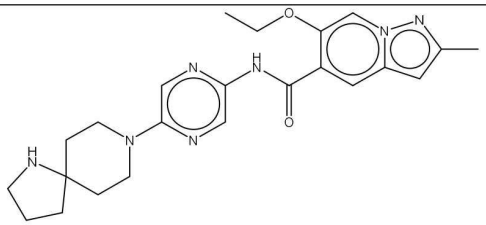
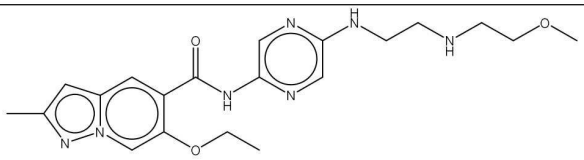
[0419]

515	
516	
517	
518	
519	

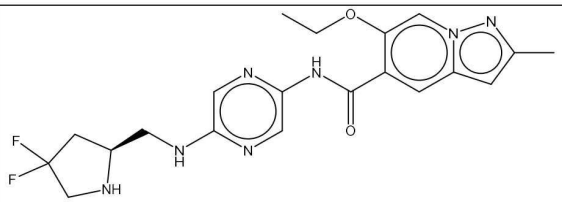
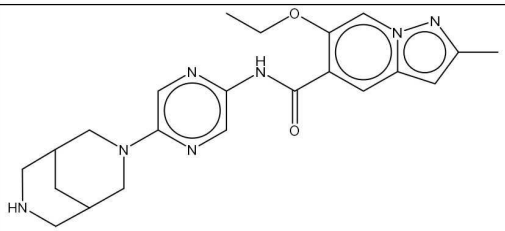
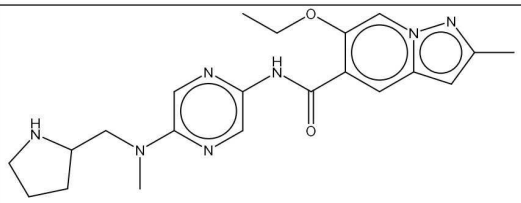
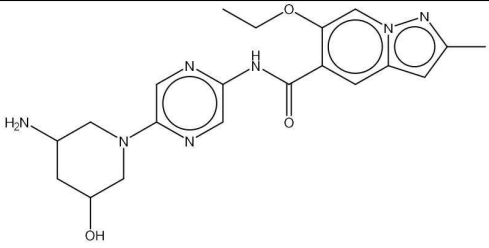
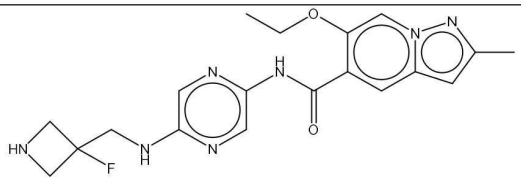
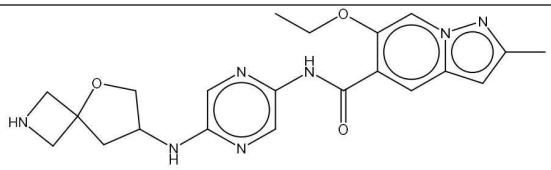
[0420]

520	
521	
522	
523	
524	
525	

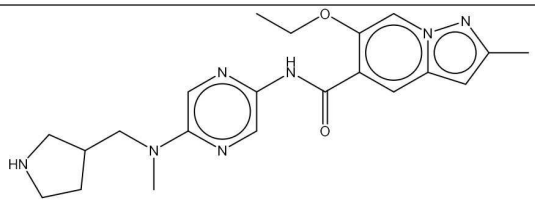
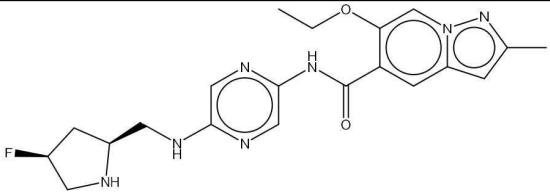
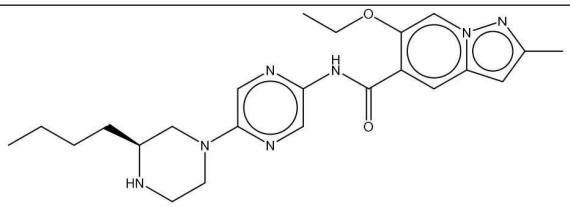
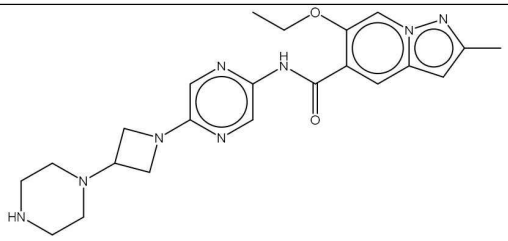
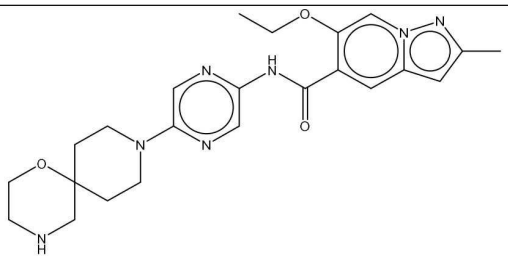
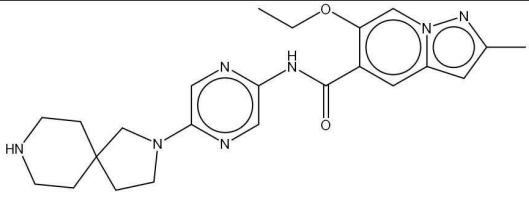
[0421]

526	
527	
528	
529	
530	
531	

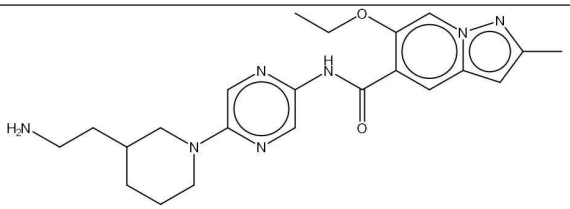
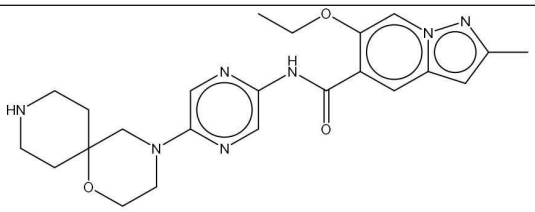
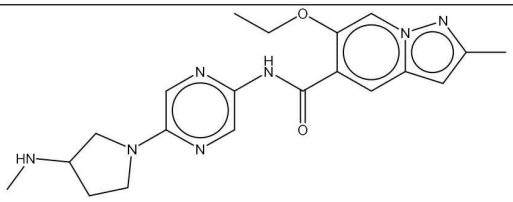
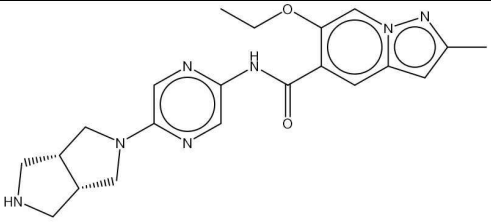
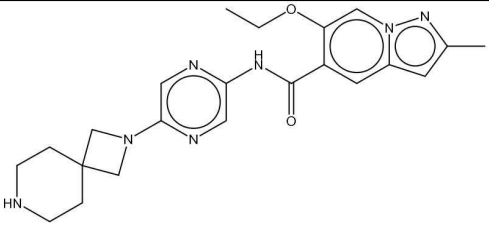
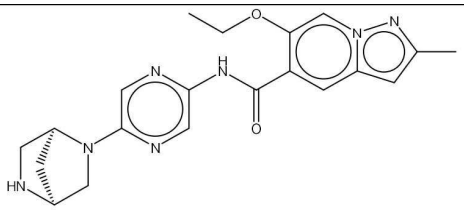
[0422]

532	
533	
534	
535	
536	
537	

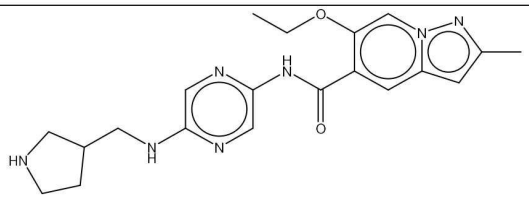
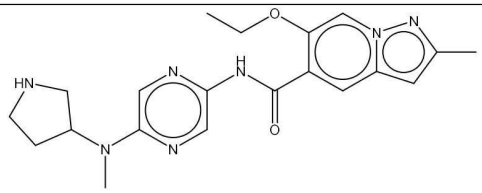
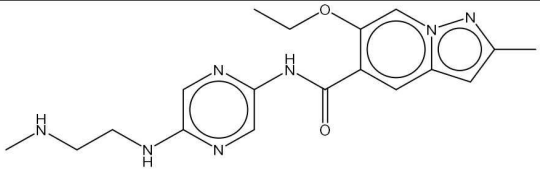
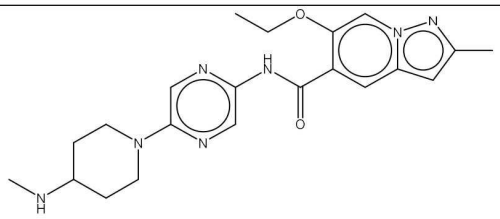
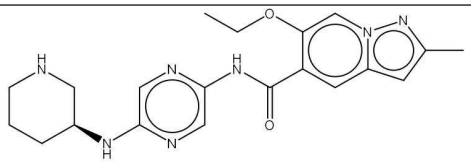
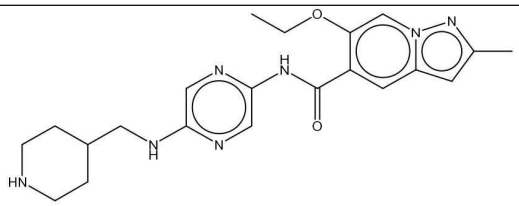
[0423]

538	
539	
540	
541	
542	
543	

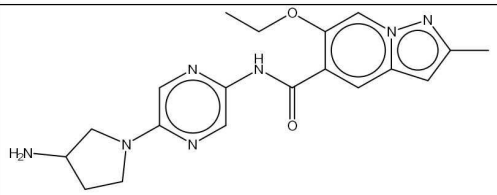
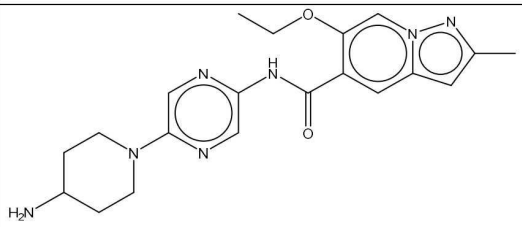
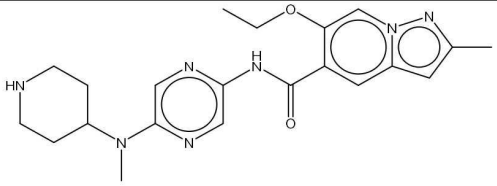
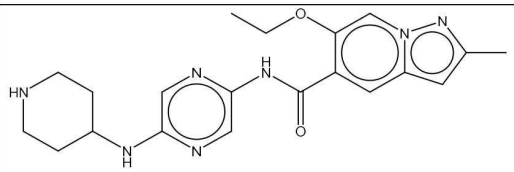
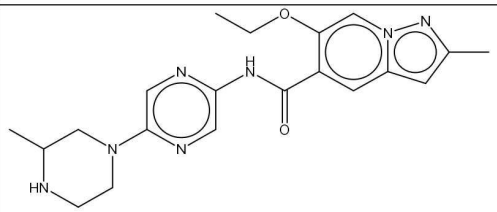
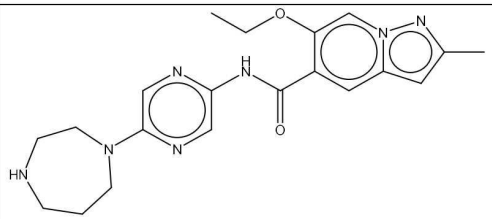
[0424]

544	
545	
546	
547	
548	
549	

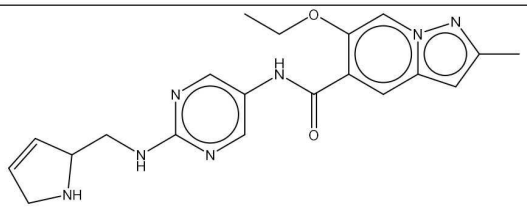
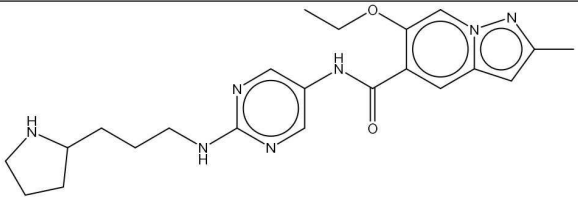
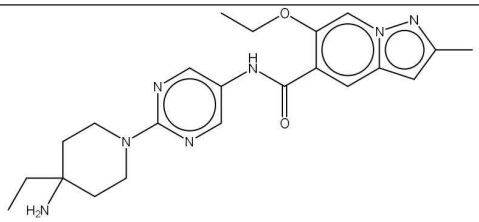
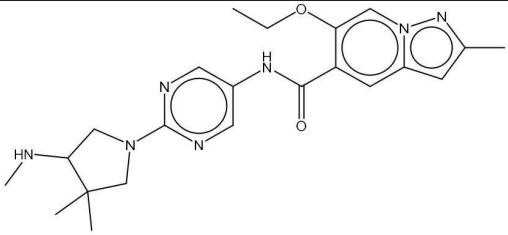
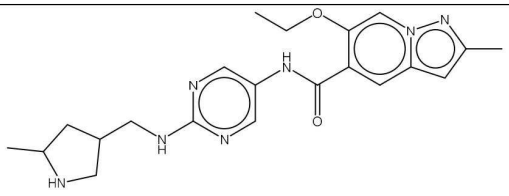
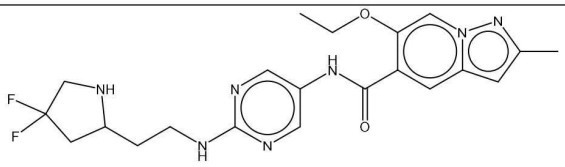
[0425]

550	
551	
552	
553	
554	
555	

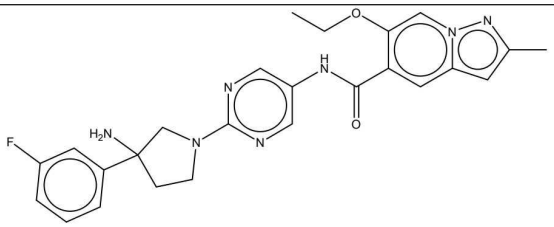
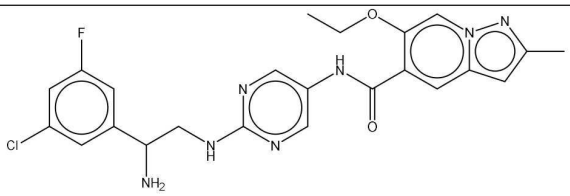
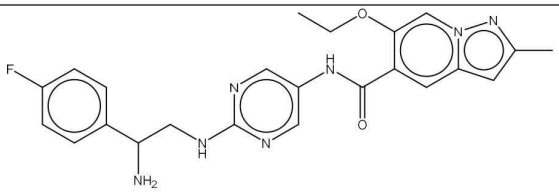
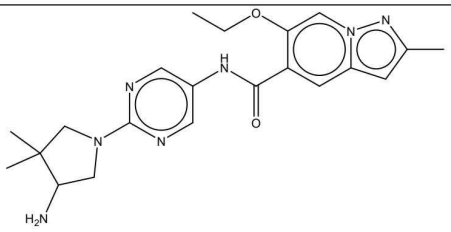
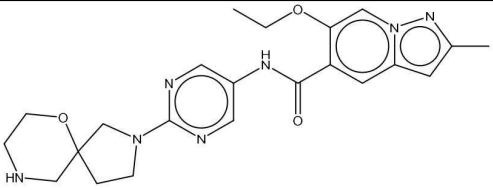
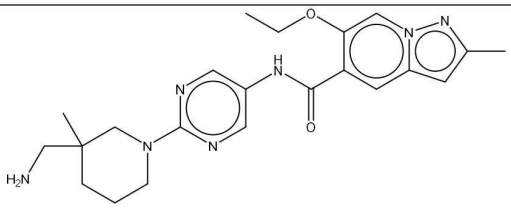
[0426]

556	
557	
558	
559	
560	
561	

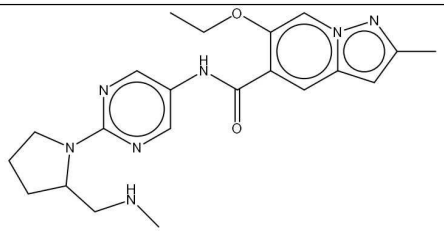
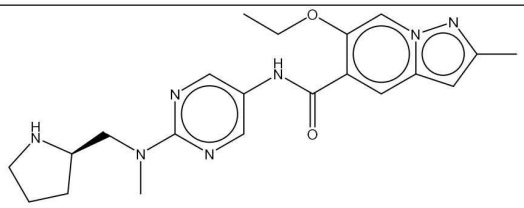
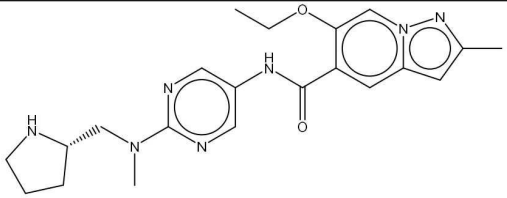
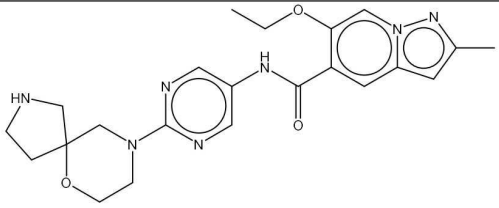
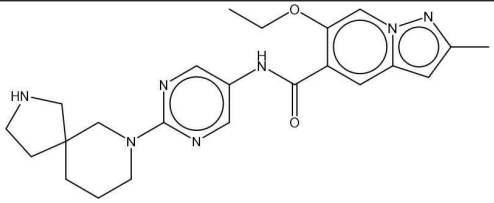
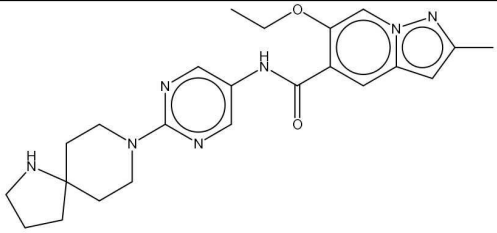
[0427]

562	
563	
564	
565	
566	
567	

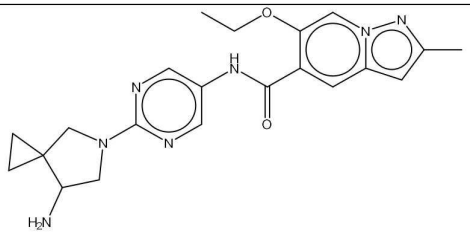
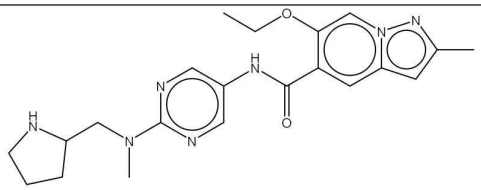
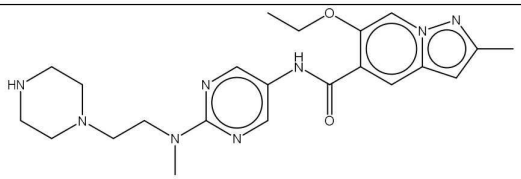
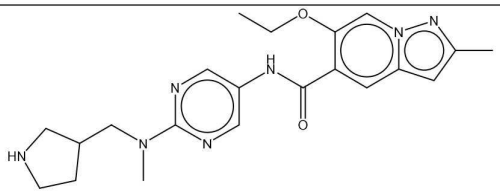
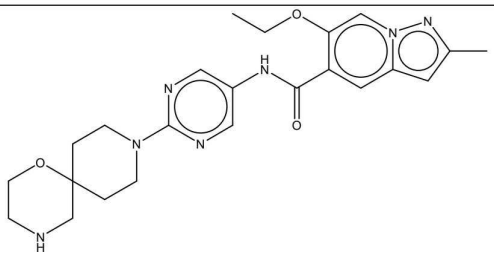
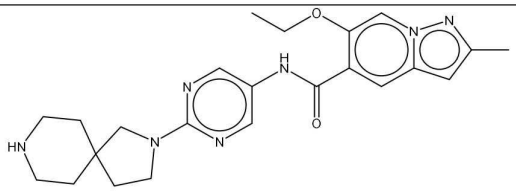
[0428]

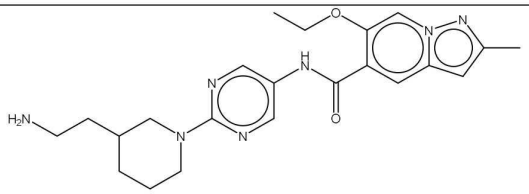
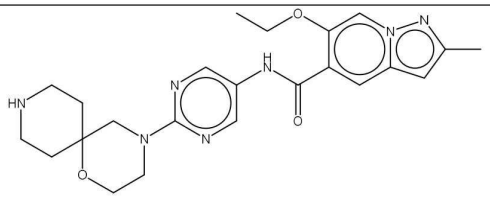
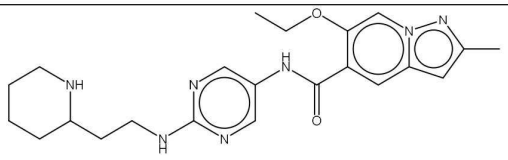
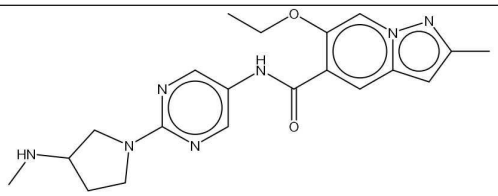
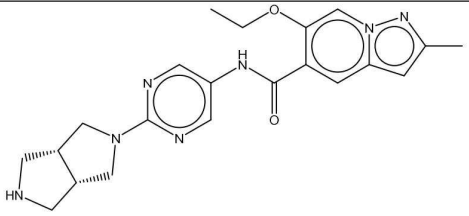
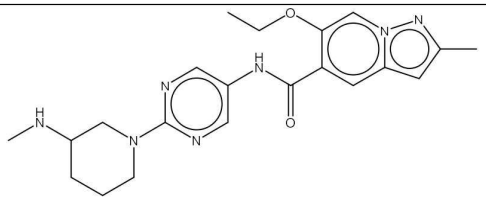
568	
569	
570	
571	
572	
573	

[0429]

574	
575	
576	
577	
578	
579	

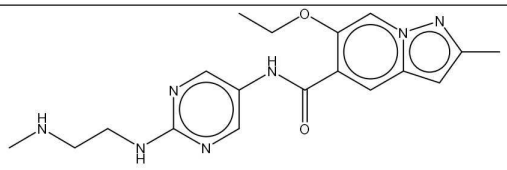
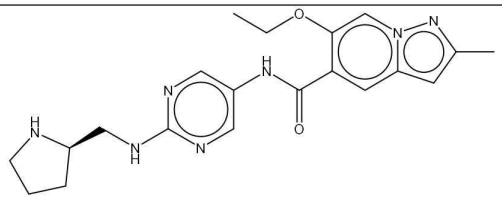
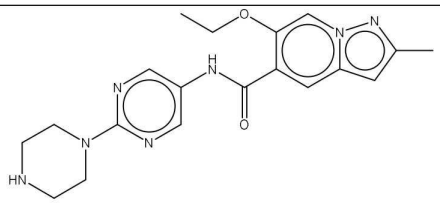
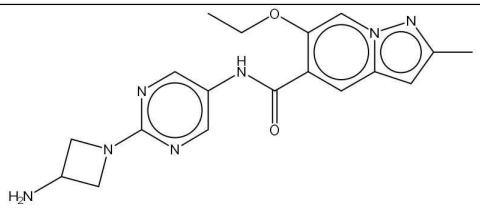
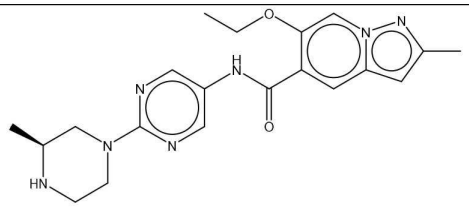
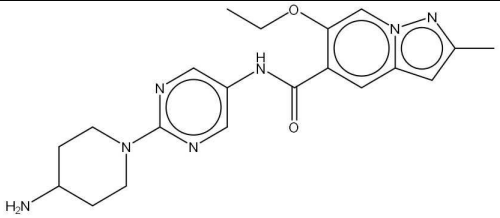
[0430]

580	
581	
582	
583	
584	
585	

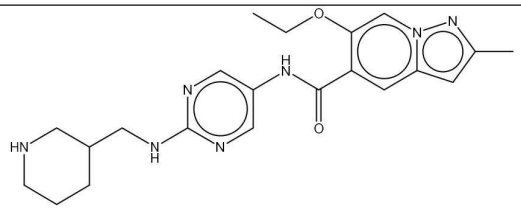
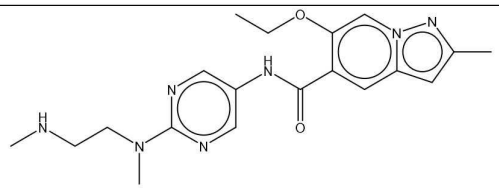
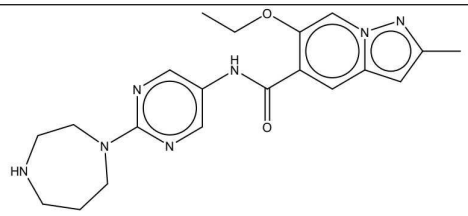
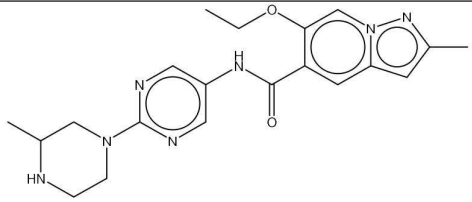
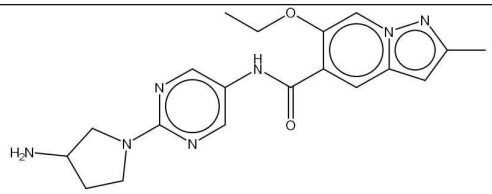
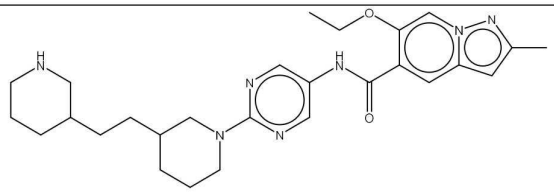
586	
587	
588	
589	
590	
591	

[0431]

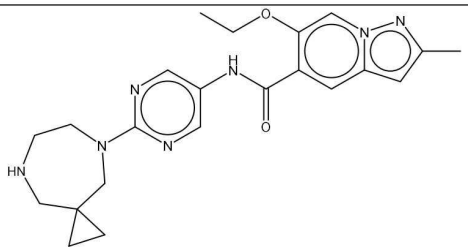
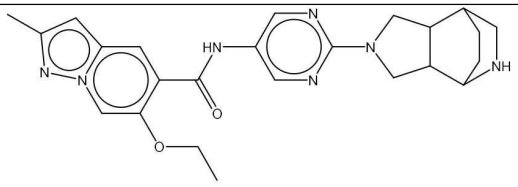
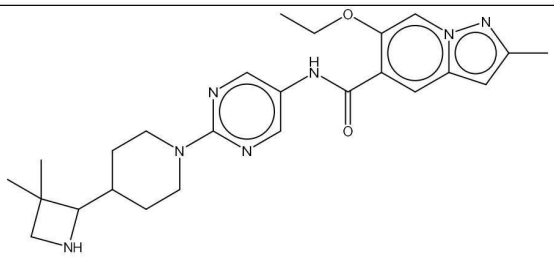
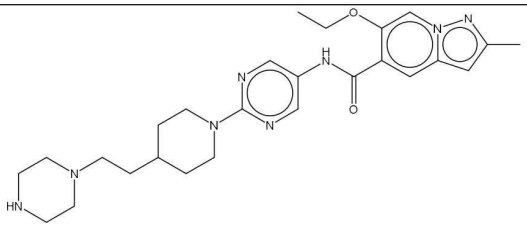
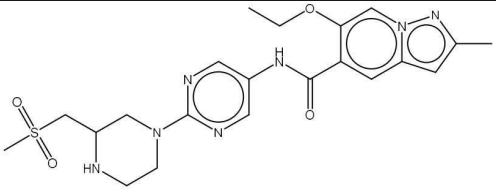
[0432]

592	
593	
594	
595	
596	
597	

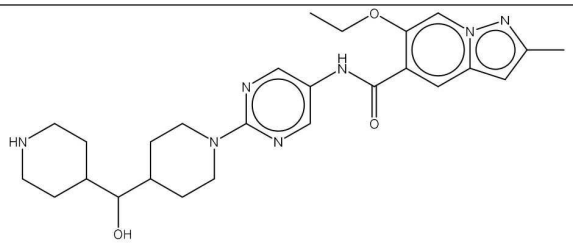
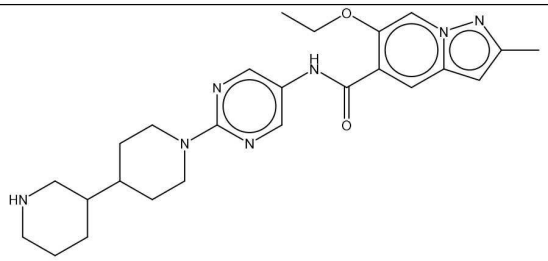
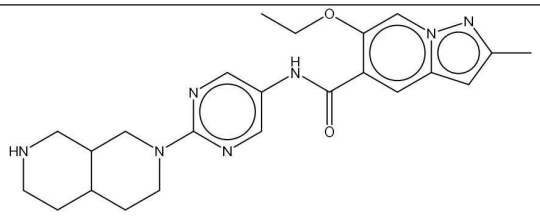
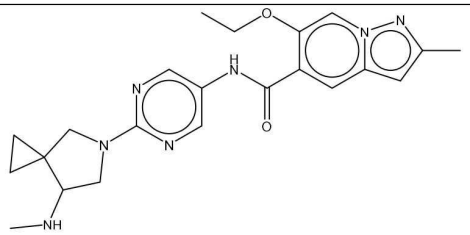
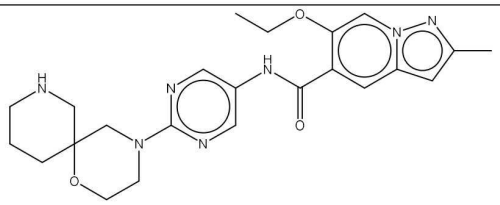
[0433]

598	
599	
600	
601	
602	
603	

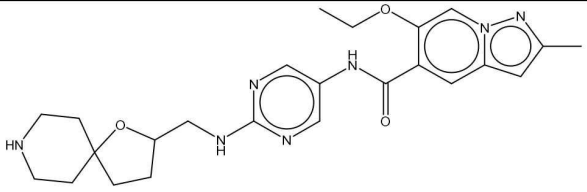
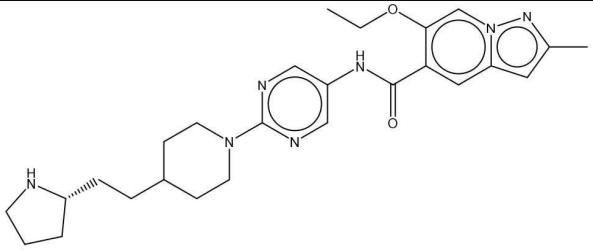
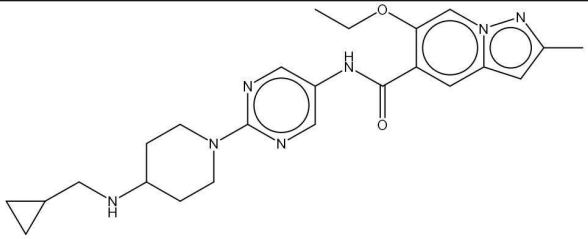
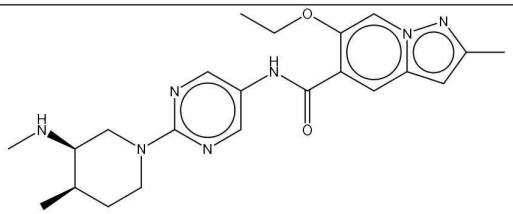
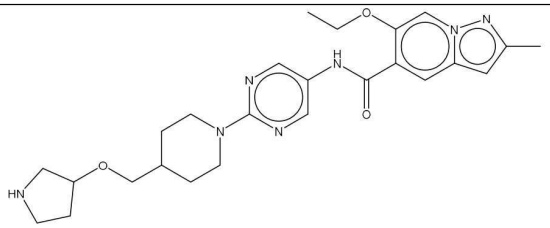
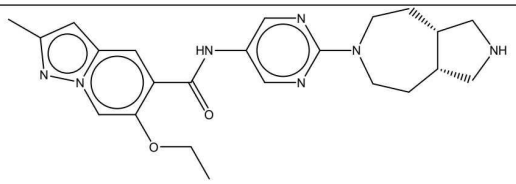
[0434]

604	
605	
606	
607	
608	

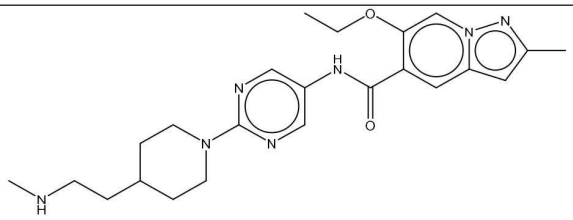
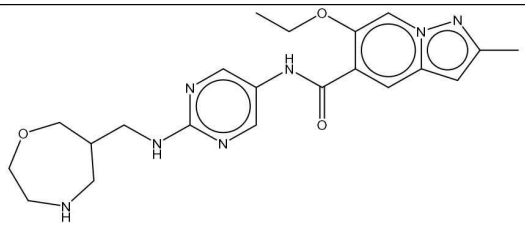
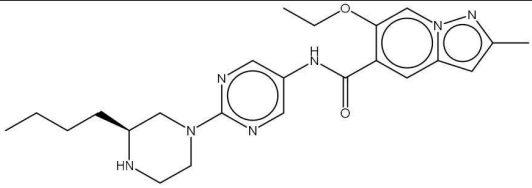
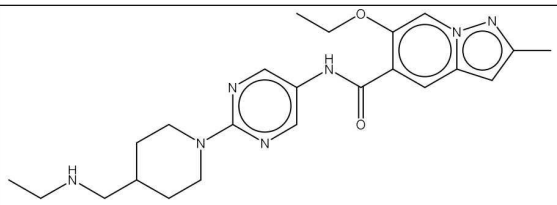
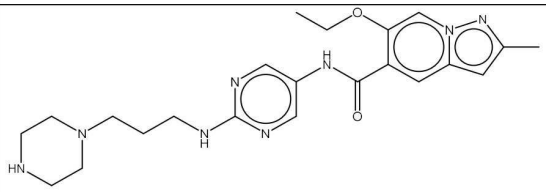
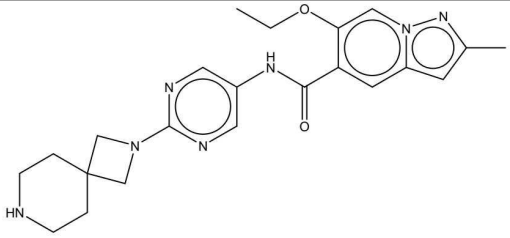
[0435]

609	
610	
611	
612	
613	

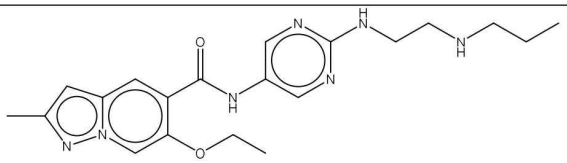
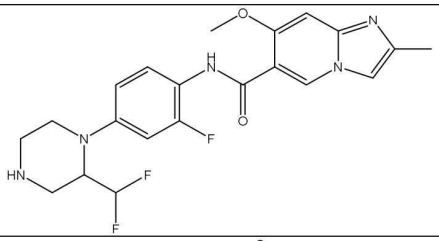
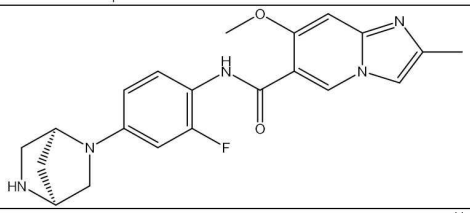
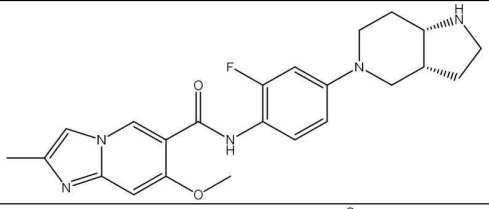
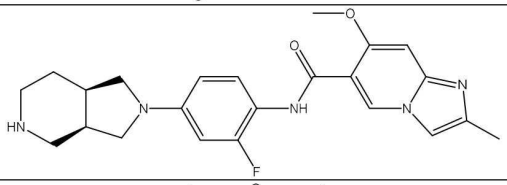
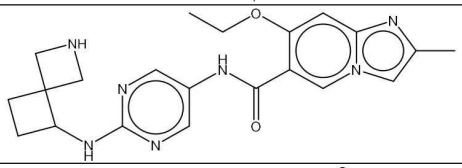
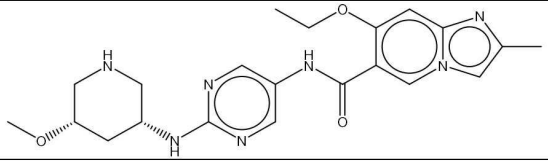
[0436]

614	
615	
616	
617	
618	
619	

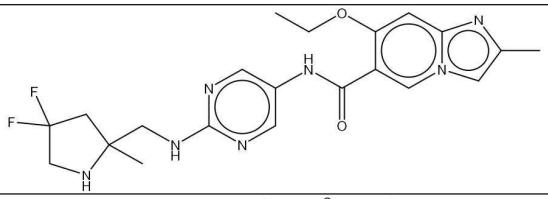
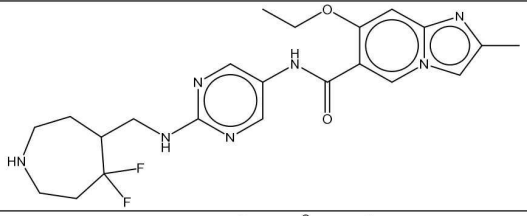
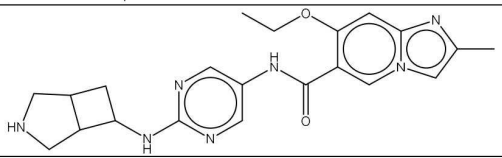
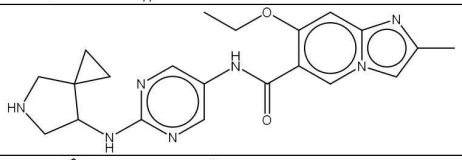
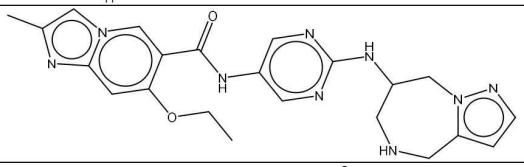
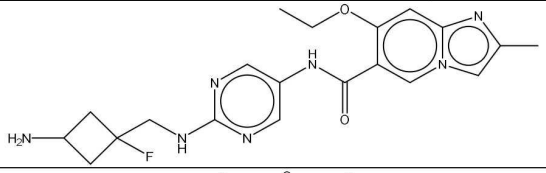
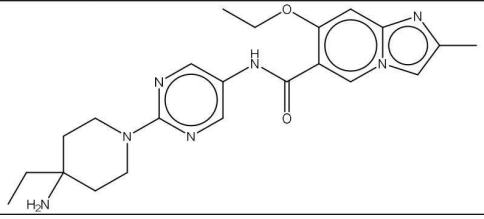
[0437]

620	
621	
622	
623	
624	
625	

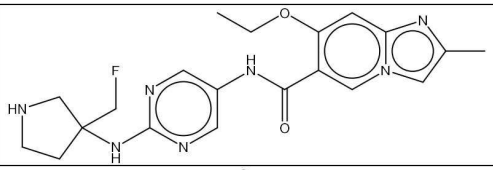
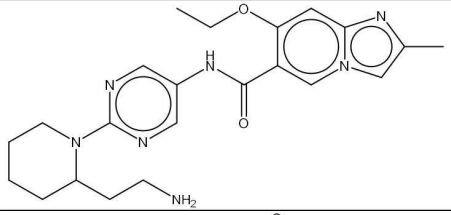
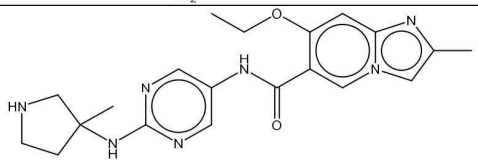
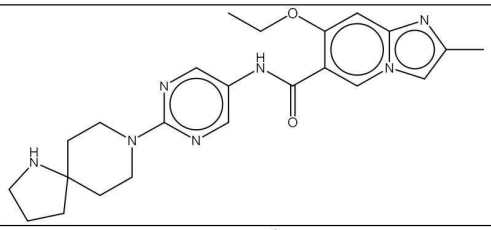
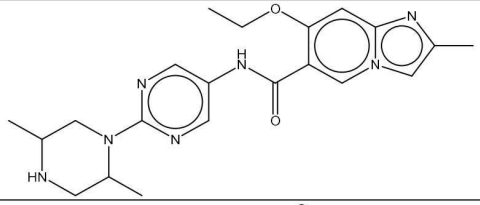
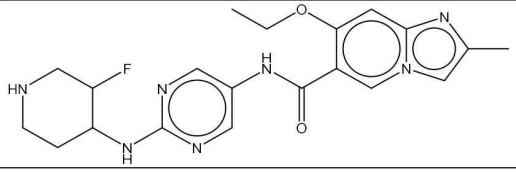
[0438]

626	
627	
628	
629	
630	
631	
632	

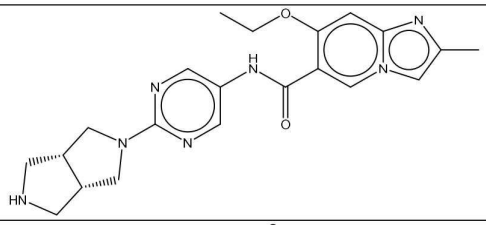
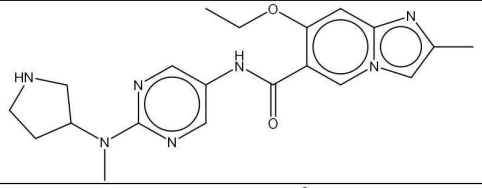
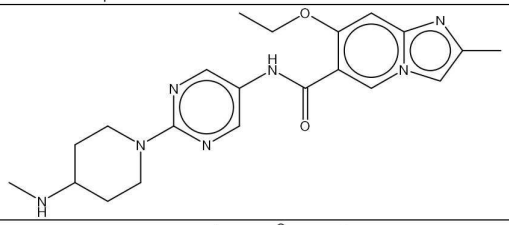
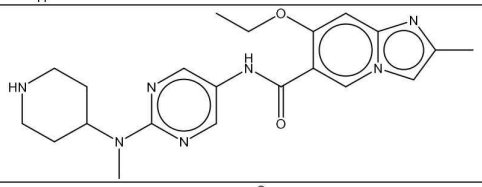
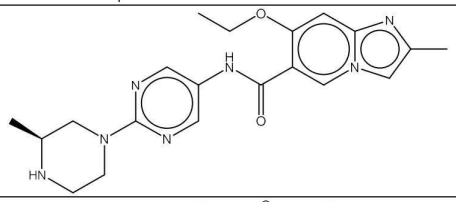
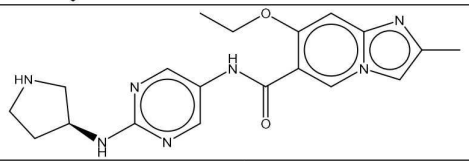
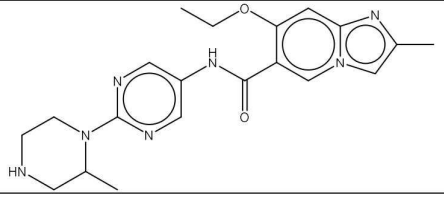
[0439]

633	
634	
635	
636	
637	
638	
639	

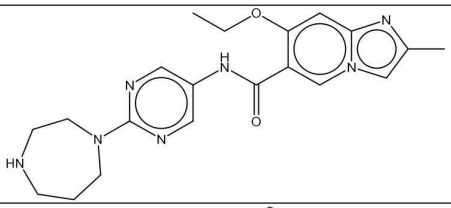
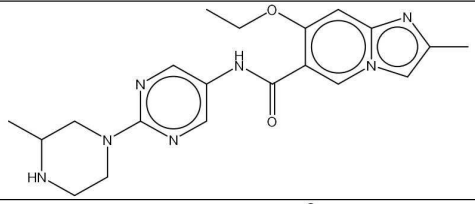
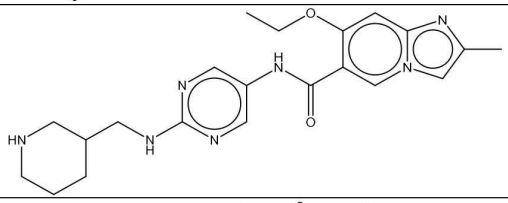
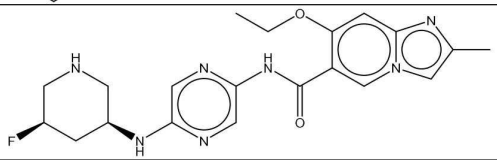
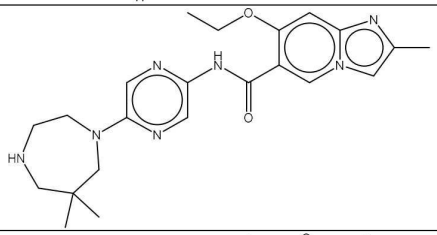
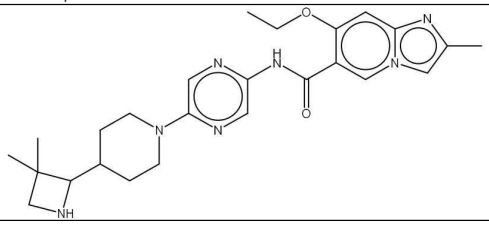
[0440]

640	
641	
642	
643	
644	
645	

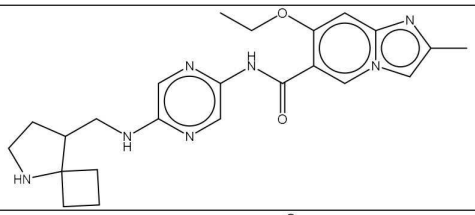
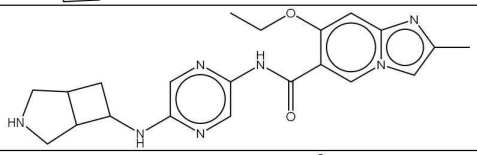
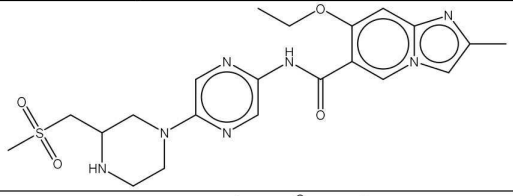
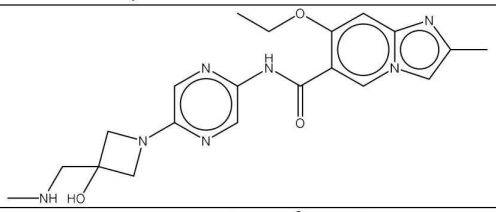
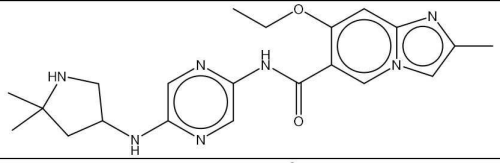
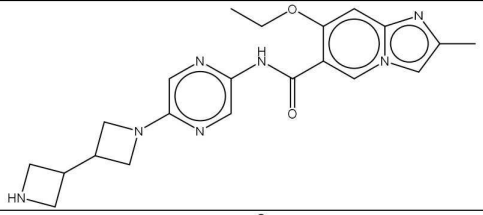
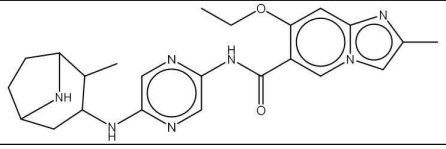
[0441]

646	
647	
648	
649	
650	
651	
652	

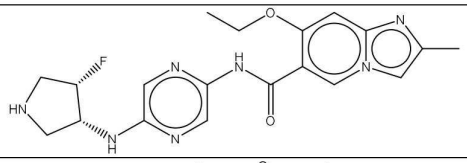
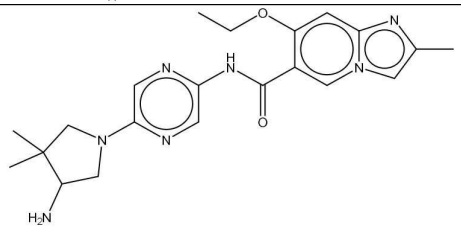
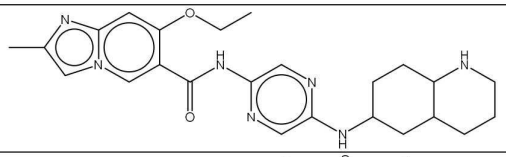
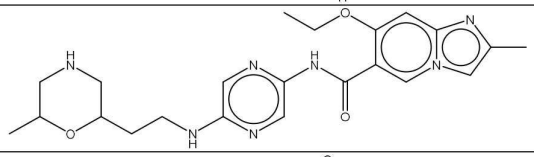
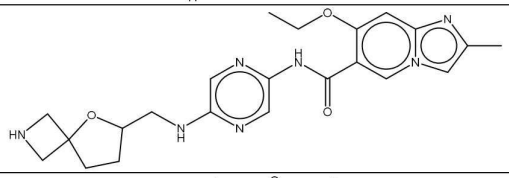
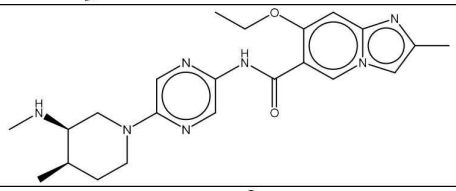
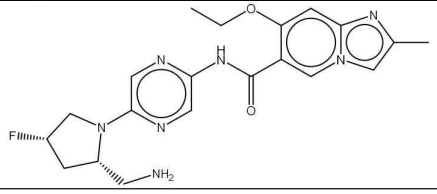
[0442]

653	
654	
655	
656	
657	
658	

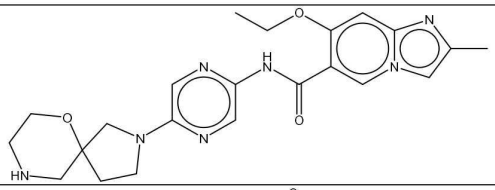
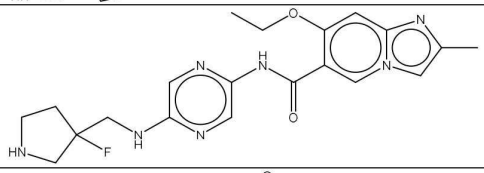
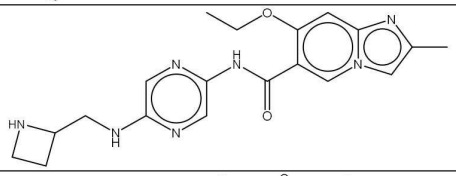
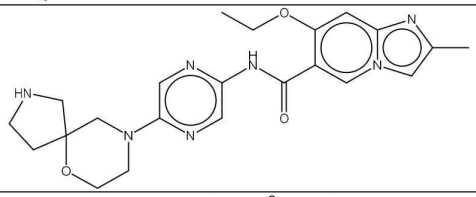
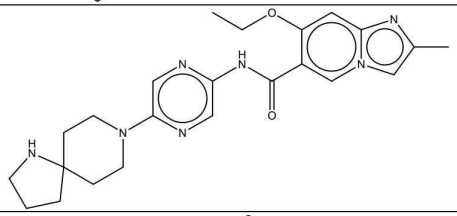
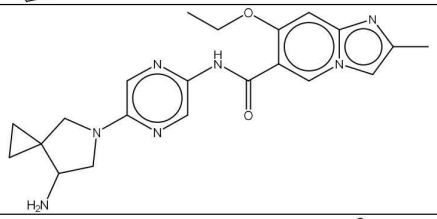
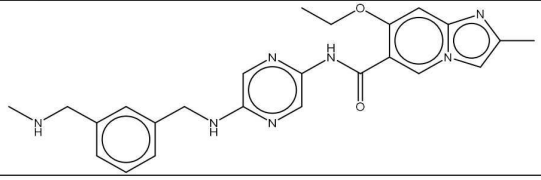
[0443]

659	
660	
661	
662	
663	
664	
665	

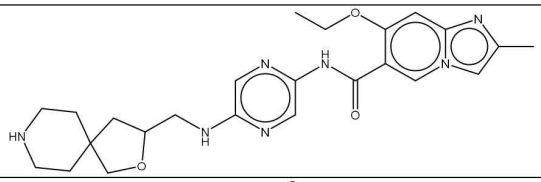
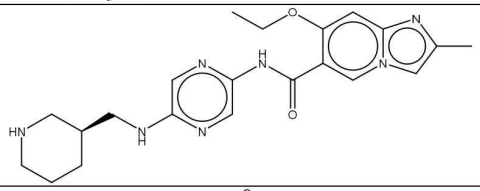
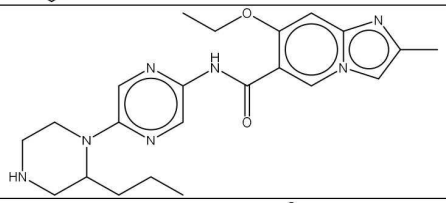
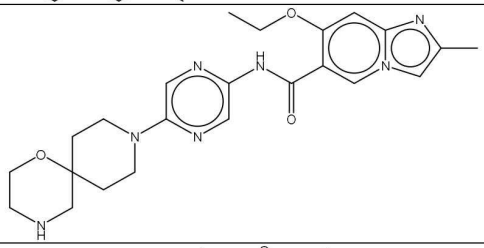
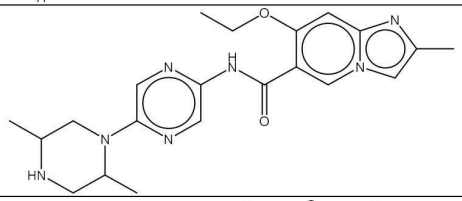
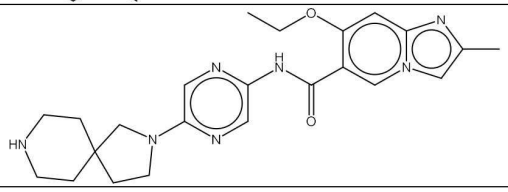
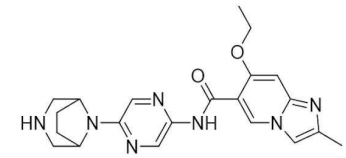
[0444]

666	
667	
668	
669	
670	
671	
672	

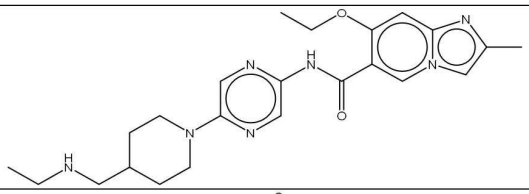
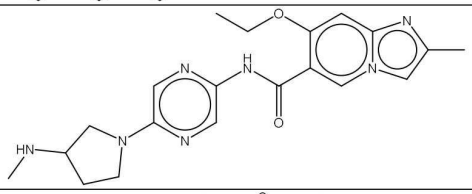
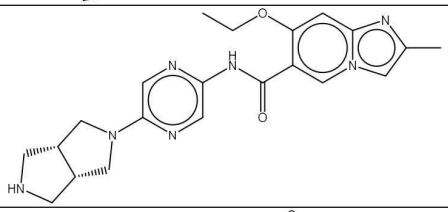
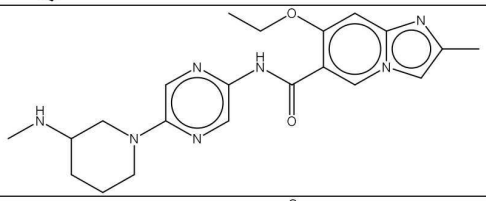
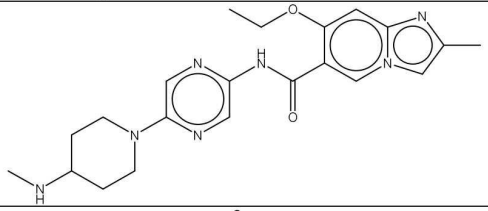
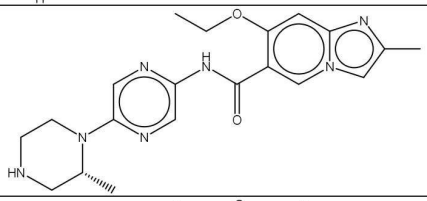
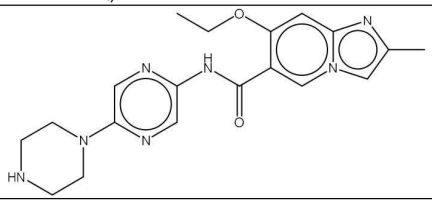
[0445]

673	
674	
675	
676	
677	
678	
679	

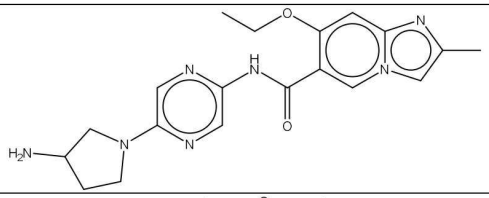
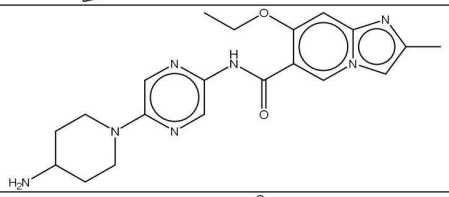
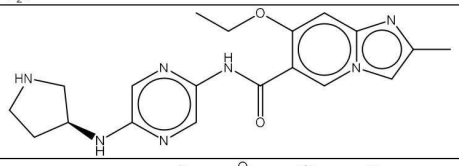
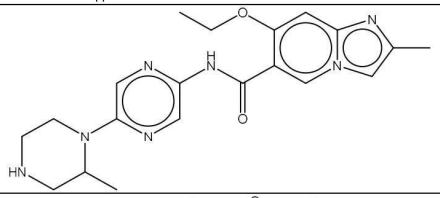
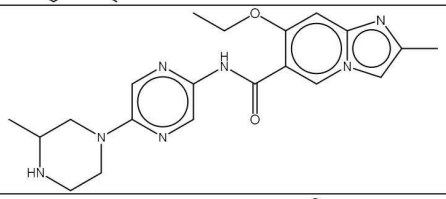
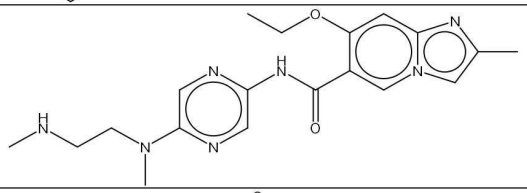
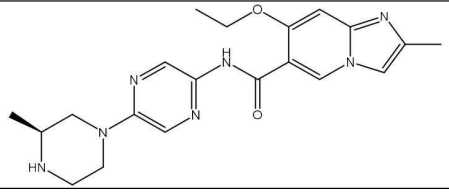
[0446]

680	
681	
682	
683	
684	
685	
686	

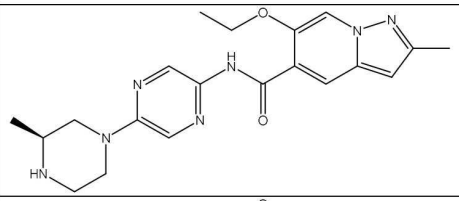
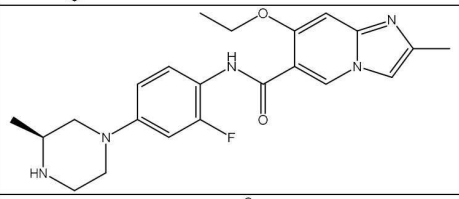
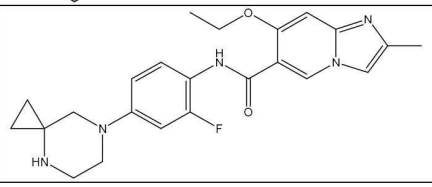
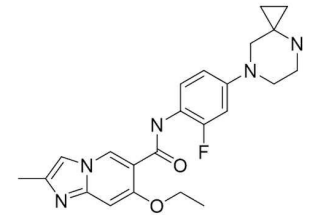
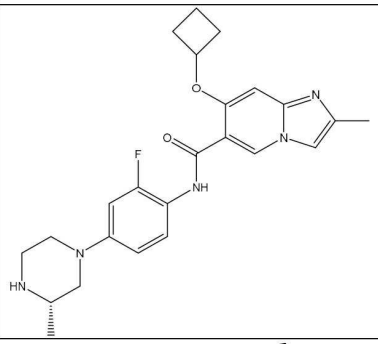
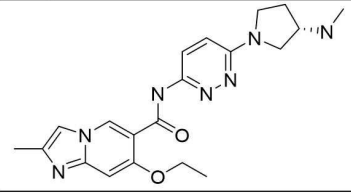
[0447]

687	
688	
689	
690	
691	
692	
693	

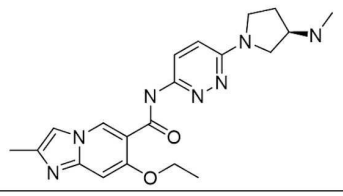
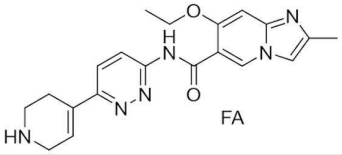
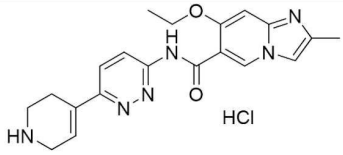
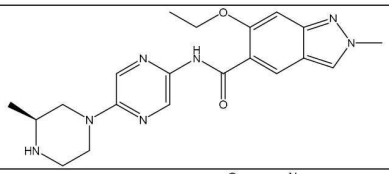
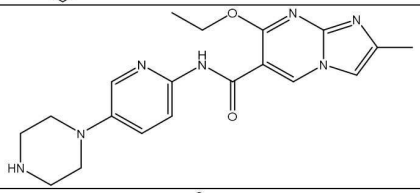
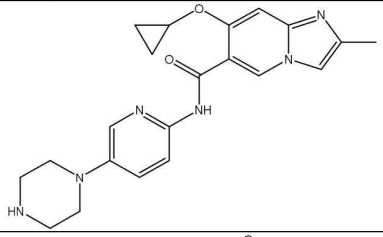
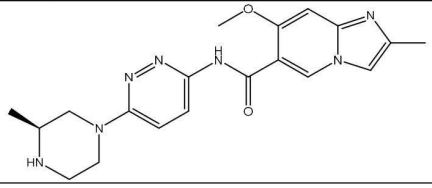
[0448]

694	
695	
696	
697	
698	
699	
700	

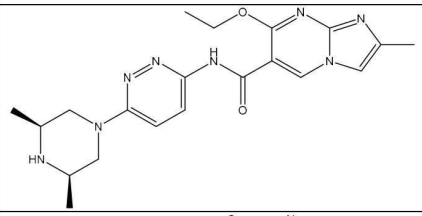
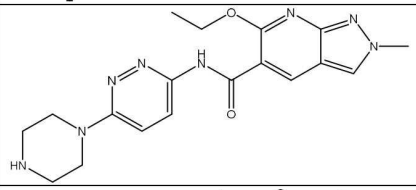
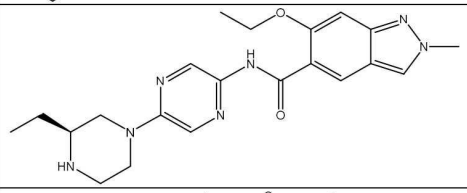
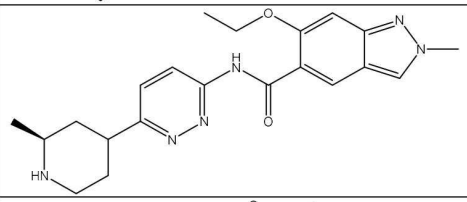
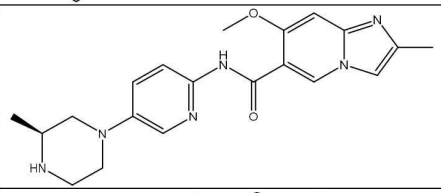
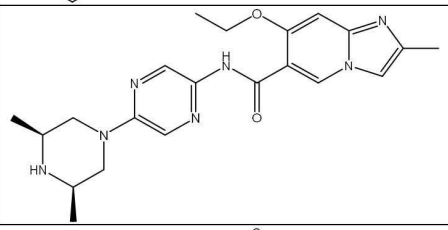
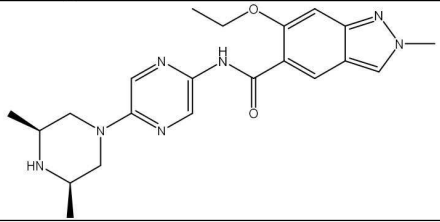
[0449]

701	
702	
703	
704	
705	
706	

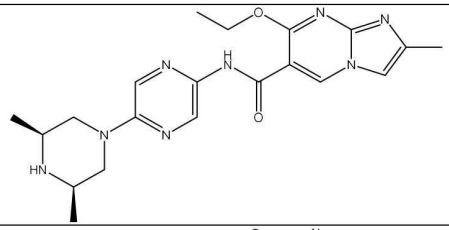
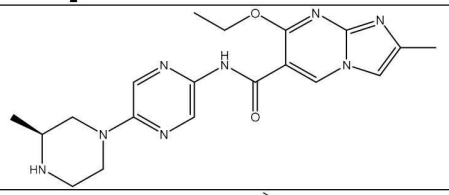
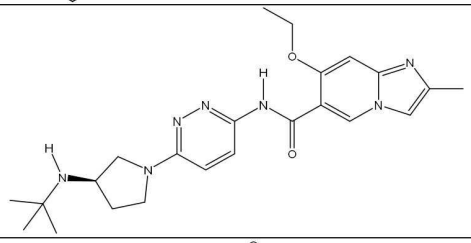
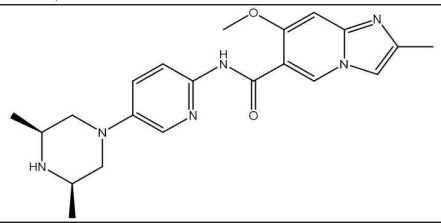
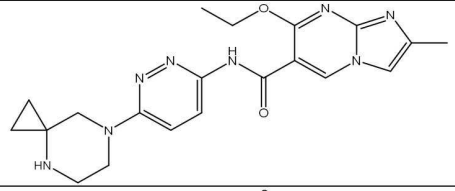
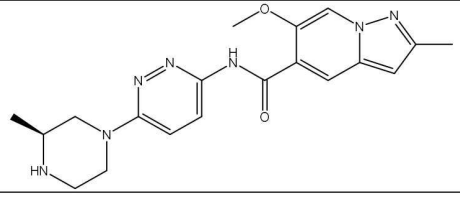
[0450]

707	
708	 FA
709	 HCl
710	
711	
712	
713	

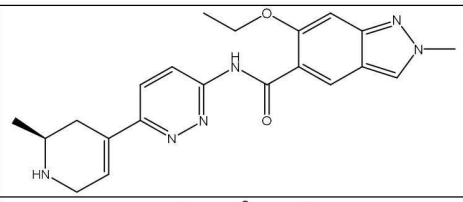
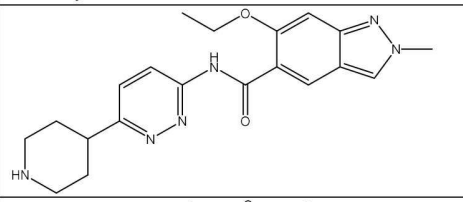
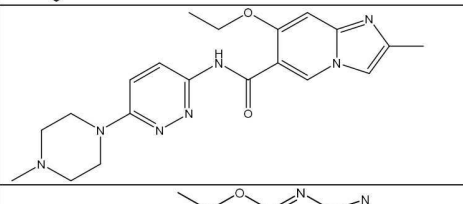
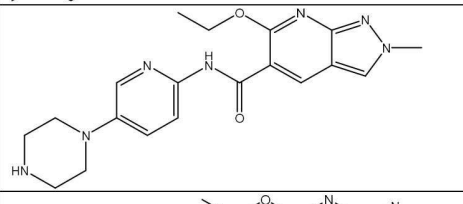
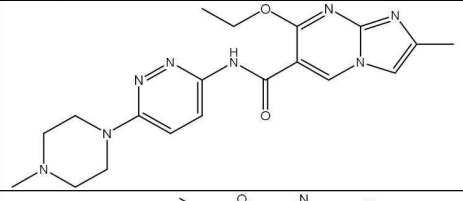
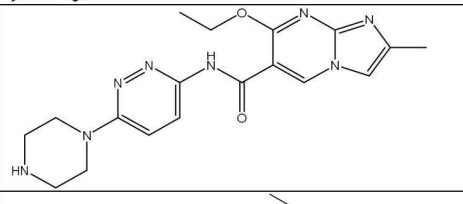
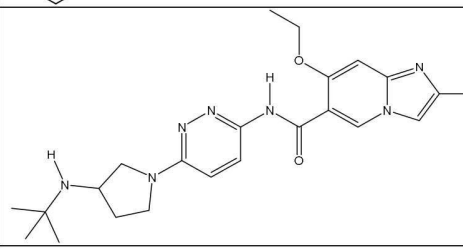
[0451]

714	
715	
716	
717	
718	
719	
720	

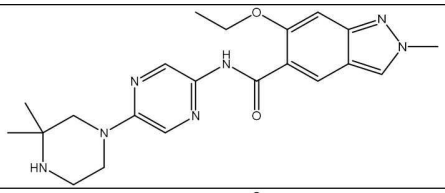
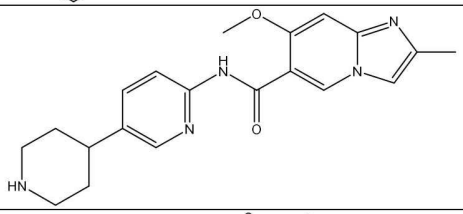
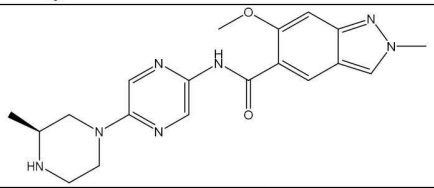
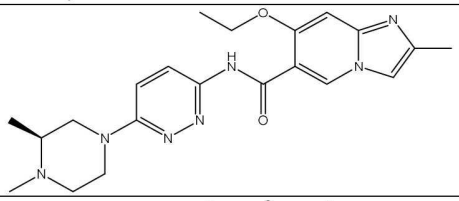
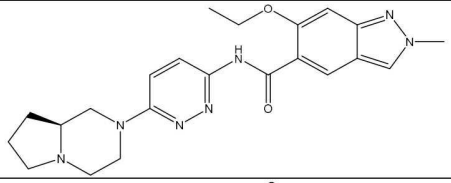
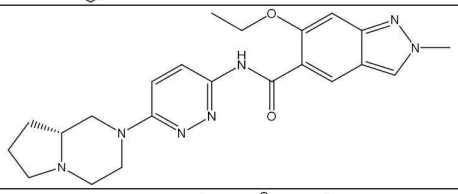
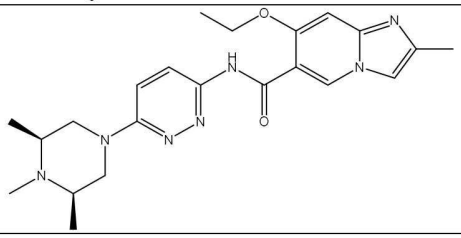
[0452]

721	
722	
723	
724	
725	
726	

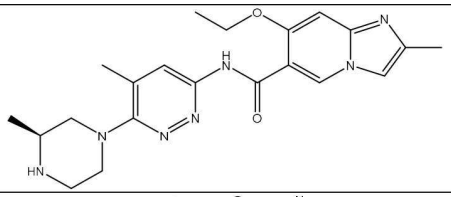
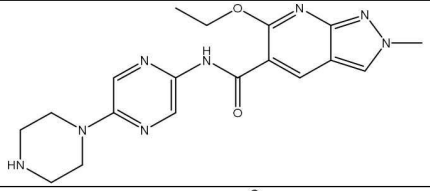
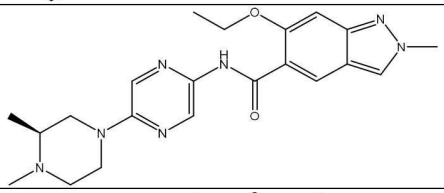
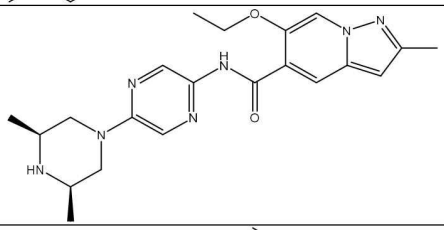
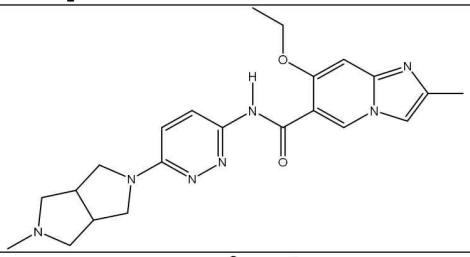
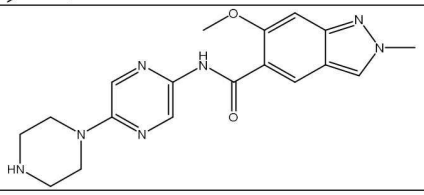
[0453]

727	
728	
729	
730	
731	
732	
733	

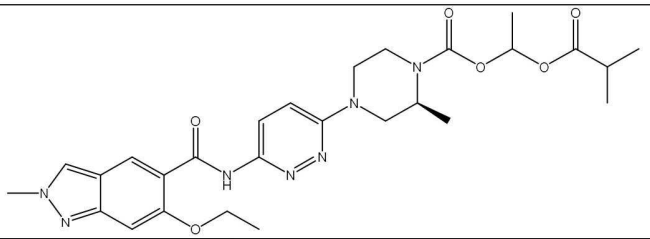
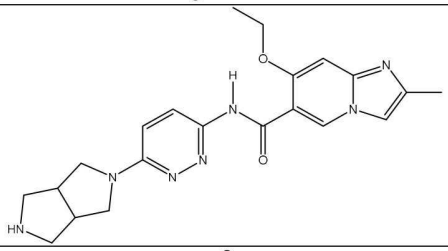
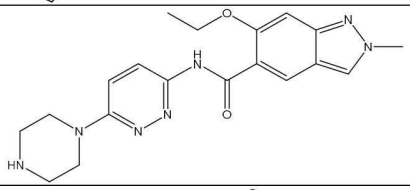
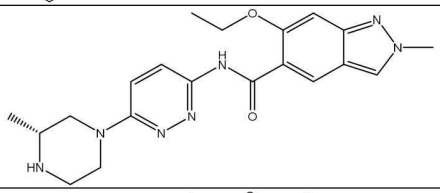
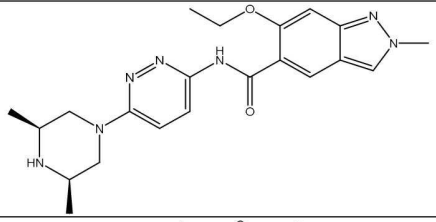
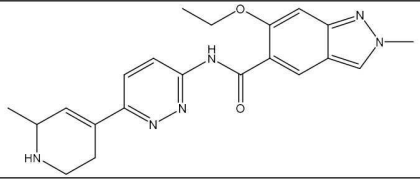
[0454]

734	
735	
736	
737	
738	
739	
740	

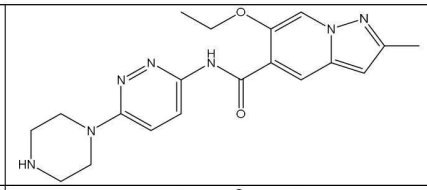
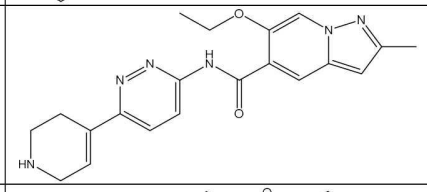
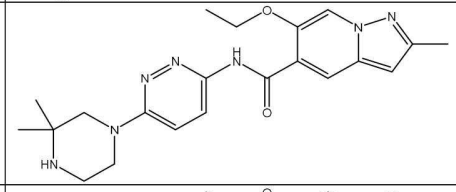
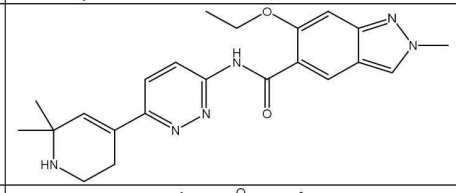
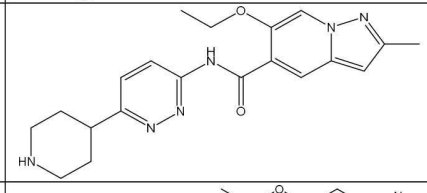
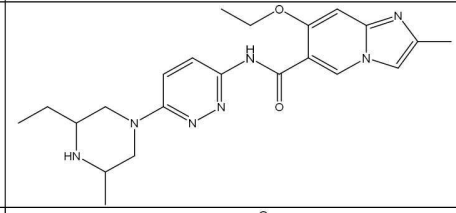
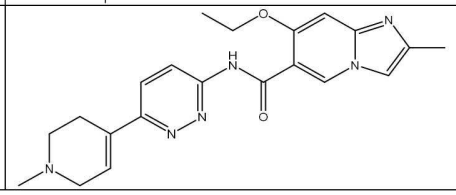
[0455]

741	
742	
743	
744	
745	
746	

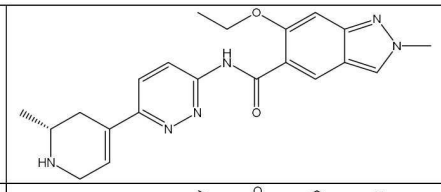
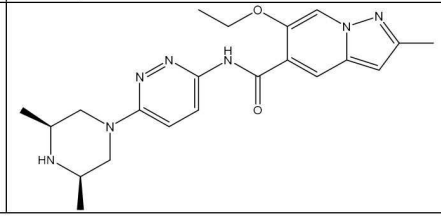
[0456]

747	
748	
749	
750	
751	
752	

[0457]

753	
754	
755	
756	
757	
758	
759	

[0458]

760	
761	

[0459] 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염.

[0460] 의심의 여지를 피하기 위해, 본 명세서에서 기가 "본원에 설명된"으로 한정되는 경우, 상기 기는 해당 기에 대한 특정 정의 각각 및 모든 것뿐만 아니라 가장 먼저 발생하고 가장 광범위한 정의를 포함한다는 것을 이해해야

한다.

[0461] 화학식 (I)의 화합물을 구성하는 다양한 작용기 및 치환체는 일반적으로 화합물의 분자량이 1000 달톤을 초과하지 않도록 선택된다. 보다 일반적으로, 화합물의 분자량은 900 미만, 예를 들어 800 미만, 또는 750 미만, 또는 700 미만, 또는 650 달톤 미만일 것이다. 더욱 편리하게는 분자량이 600 미만이고, 예를 들어 550 달톤 이하이다.

[0462] 본원에 개시된 화학식 중 임의의 하나의 화합물 및 이들의 임의의 약학적으로 허용되는 염은 상기 화합물의 입체 이성질체 및 입체 이성질체의 혼합물을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

[0463] 본 명세서에 설명된 임의의 화학식의 화합물은 화합물 자체뿐만 아니라, 그 염, 및 해당되는 경우, 그 용매화물을 포함한다는 것을 이해해야 한다.

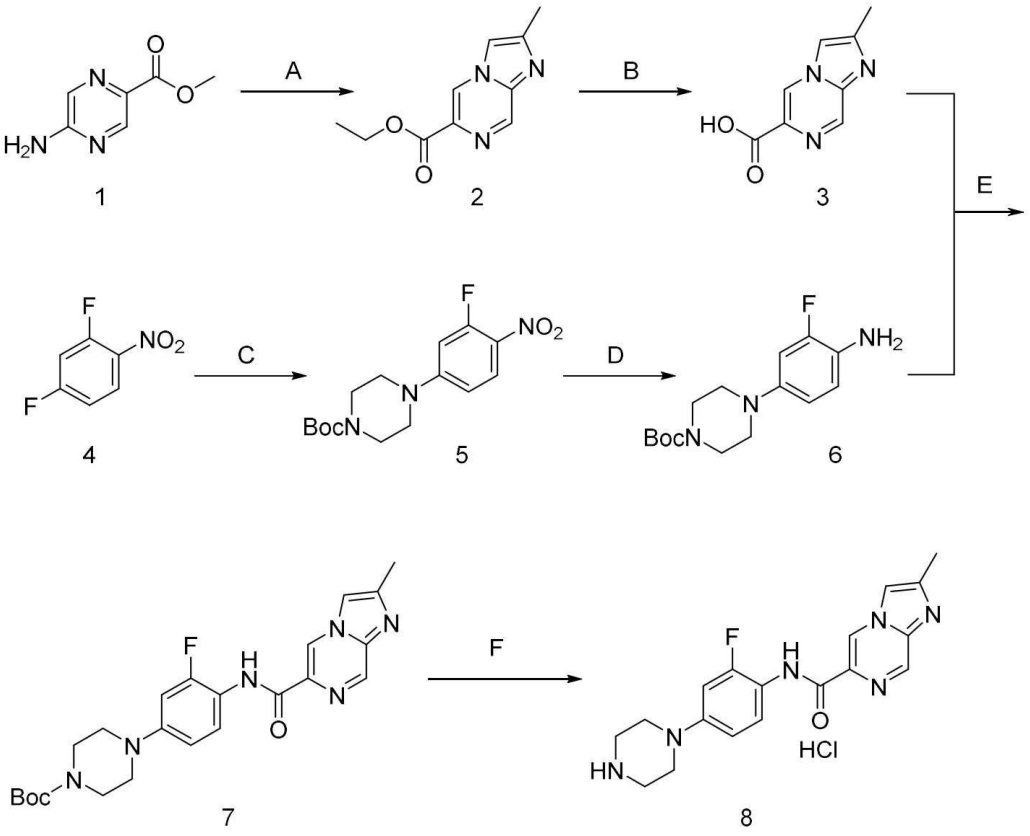
[0464] 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 생체 내 효과는 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물을 투여한 후 인간 또는 동물 체내에서 형성되는 하나 이상의 대사산물에 의해 부분적으로 발휘될 수 있다. 전술한 바와 같이, 본원에 개시된 화학식 중 어느 하나의 화합물의 생체 내 효과는 전구체 화합물 (전구약물)의 대사를 통해서도 발휘될 수 있다.

[0465] 적절하게, 본 개시는 본원에 정의된 생물학적 활성을 갖지 않는 임의의 개별 화합물을 제외한다.

[0466] **합성 방법**

[0467] 예시로서만, 본원에 설명된 소분자 스플라이싱 조절제 (SMSM)를 제조하는 방식이 제공된다.

[0468] 일부 실시양태에서, SMSM을 제조하는 반응식은 본원의 반응식 1에 설명되어 있다:



[0469]

[0470] 일부 측면에서, 본 개시는 본 개시의 화합물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0471] 일부 측면에서, 본 개시는 본원에 설명된 바와 같이 하나 이상의 단계를 포함하는 화합물의 제조 방법을 제공한다.

[0472] 일부 측면에서, 본 개시는 본원에 설명된 화합물을 제조하는 방법에 의해 얻을 수 있거나, 얻게 되거나, 또는 직접 얻게 되는 화합물을 제공한다.

[0473] 일부 측면에서, 본 개시는 본원에 설명된 바와 같은 화합물을 제조하는 방법에 사용하기에 적합한, 본원에 설명

된 바와 같은 중간체를 제공한다.

[0474] 본 개시의 화합물은 당업자에게 공지된 임의의 적절한 기술에 의해 제조될 수 있다. 이러한 화합물의 제조를 위한 구체적인 공정은 첨부된 실시예에서 추가로 설명된다.

[0475] 본원에 기재된 합성 방법의 설명 및 출발 물질을 제조하는 데 사용되는 임의의 참조된 합성 방법에서, 용매의 선택, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 기간 및 워크업 절차를 포함하여 제안된 모든 반응 조건은 당업자에 의해 선택될 수 있음을 이해해야 한다.

[0476] 유기 합성의 당업자에게는 분자의 다양한 부분에 존재하는 기능성이 사용되는 시약 및 반응 조건과 양립할 수 있어야 한다는 것이 이해된다.

[0477] 본원에 정의된 공정에서 본 개시의 화합물을 합성하는 동안, 또는 특정 출발 물질을 합성하는 동안, 원하지 않는 반응을 방지하기 위해 특정 치환체 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다는 것이 숙련된 화학자에게 인식될 것이다. 숙련된 화학자는 그러한 보호가 필요한 시기와 그러한 보호 기를 배치하고 나중에 제거할 수 있는 방법을 인식할 것이다. 보호기의 예는 이 주제에 대한 많은 일반 텍스트 중 하나, 예를 들어 Theodora Green의 'Protective Groups in Organic Synthesis' (출판사: John Wiley & Sons)를 참조한다. 보호기는 문헌에 설명되어 있거나 숙련된 화학자에게 해당 보호기의 제거에 적절하다고 알려진 편리한 방법으로 제거할 수 있으며, 이러한 방법은 분자 내 다른 기의 방해를 최소화하면서 보호기를 제거하는 효과를 내도록 선택된다. 따라서, 반응물이 예를 들어 아미노, 카르복시 또는 하이드록시와 같은 기를 포함하는 경우, 여기에 언급된 일부 반응에서 해당 기를 보호하는 것이 바람직할 수 있다.

[0478] 예로서, 아미노 또는 알킬아미노 기의 적절한 보호기는 예를 들어, 아실기, 예를 들어 아세틸과 같은 알카노일기, 알콕시카르보닐 기, 예를 들어 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 또는 t-부톡시카르보닐 기, 아릴메톡시카르보닐 기, 예를 들어 벤질옥시카르보닐, 또는 아로일 기, 예를 들어 벤조일이다. 상기 보호기의 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 반드시 달라진다. 따라서, 예를 들어, 알카노일 또는 알콕시카르보닐기 또는 아로일기와 같은 아실기는 예를 들어 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 리튬 또는 나트륨 수산화물과 같은 적절한 염기로 가수분해하여 제거할 수 있다. 대안적으로, tert-부톡시카르보닐기와 같은 아실기는 예를 들어 염산, 황산 또는 인산 또는 트리플루오로아세트산과 같은 적절한 산으로 처리하여 제거할 수 있고, 벤질옥시카르보닐기와 같은 아릴메톡시카르보닐기는 예를 들어, 탄소 상 팔라듐과 같은 촉매 상에서 수소화 또는 루이스 산, 예를 들어 붕소 트리스(트리플루오로아세테이트)로 처리하여 제거할 수 있다. 일차 아미노기에 대한 적절한 대체 보호기는 예를 들어, 알킬아민, 예를 들어 디메틸아미노프로필아민 또는 히드라진으로 처리하여 제거할 수 있는 프탈로일기이다.

[0479] 하이드록시기에 적합한 보호기는 예를 들어, 아실기, 예를 들어 아세틸과 같은 알카노일기, 아로일기, 예를 들어 벤조일, 또는 아릴메틸기, 예를 들어 벤질이다. 상기 보호기의 탈보호 조건은 보호기의 선택에 따라 반드시 달라질 수 있다. 따라서, 예를 들어 알카노일 또는 아로일기와 같은 아실기는 예를 들어 알칼리 금속 수산화물, 예를 들어 리튬, 나트륨 수산화물 또는 암모니아와 같은 적절한 염기로 가수분해하여 제거할 수 있다. 대안적으로 벤질기와 같은 아릴메틸기는 예를 들어 탄소 상 팔라듐과 같은 촉매 상에서 수소화에 의해 제거될 수 있다.

[0480] 카르복시기에 대한 적절한 보호기는 예를 들어, 에스테르화기, 예를 들어, 수산화나트륨과 같은 염기로 가수분해로 제거될 수 있는, 예를 들어 메틸기 또는 에틸기, 또는 예를 들어, 산, 예를 들어 트리플루오로아세트산과 같은 유기산으로 처리하여 제거될 수 있는, 예를 들어 3차 부틸기, 또는 예를 들어 탄소상 팔라듐과 같은 촉매 상에서의 수소화에 의해 제거될 수 있는, 예를 들어 벤질기이다.

[0481] 화학식 (I)의 화합물이 본 명세서에 정의된 공정 중 어느 하나에 의해 합성되면, 그 공정은 다음 추가 단계를 더 포함할 수 있다: (i) 존재하는 임의의 보호기를 제거하는 단계; (ii) 화학식 (I)의 화합물을 화학식 (I)의 다른 화합물로 전환하는 단계; 및/또는 (iii) 그의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 형성하는 단계.

[0482] 화학식 (I)의 생성된 화합물은 당업자에게 잘 알려진 기술을 사용하여 단리 및 정제될 수 있다.

[0483] 편리하게, 화합물의 반응은 바람직하게는 각각의 반응 조건 하에서 불활성인 적절한 용매의 존재 하에서 수행된다. 적절한 용매의 예로는 탄화수소, 예컨대, 헥산, 석유 에테르, 벤젠, 톨루엔 또는 자일렌; 클로린화된 탄화수소, 예컨대 트리클로르에틸렌, 1,2-디클로로에탄, 테트라클로로메탄, 클로로포름 또는 디클로로메탄; 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올; 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 테트라하이드로푸란 (THF), 2-메틸테트라하이드로푸란, 사이클로펜틸메틸 에테르

(CPME), 메틸 tert-부틸 에테르 (MTBE) 또는 디옥산; 글리콜 에테르, 예컨대 에틸렌 그리콜 모노메틸 또는 모노에틸 에테르 또는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 (디글라임); 케톤, 예컨대 아세톤, 메틸이소부틸케톤 (MIBK) 또는 부타논; 아미드, 예컨대 아스테아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드 (DMF) 또는 N-메틸피롤리디논 (NMP); 니트릴, 예컨대 아세토니트릴; 설폭시드, 예컨대 디메틸 설폭시드 (DMSO); 니트로 화합물, 예컨대 니트로메탄 또는 니트로벤젠; 에스테르, 예컨대 에틸 아세테이트 또는 메틸 아세테이트, 또는 상기 용매의 혼합물 또는 물과의 혼합물을 포함하나 이들로 한정되는 것은 아니다.

[0484] 반응 온도는 반응 단계 및 사용된 조건에 따라 약 -100℃에서 300℃ 사이가 적당하다.

[0485] 반응 시간은 일반적으로 각 화합물의 반응성 및 각 반응 조건에 따라 수 분에서 수 일 사이의 범위 내에 있다. 적절한 반응 시간은 당업자에게 공지된 방법, 예를 들어 반응 모니터링에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 위에 주어진 반응 온도에 기초하여, 적절한 반응 시간은 일반적으로 10분에서 48시간 사이의 범위에 있다.

[0486] 또한, 당업자의 통상의 기술과 함께 본 명세서에 기재된 절차를 활용함으로써, 본 개시의 추가적인 화합물을 용이하게 제조할 수 있다. 당업자는 다음의 제조 절차의 조건 및 공정의 알려진 변형이 이러한 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다는 것을 쉽게 이해할 것이다. 유기 합성 기술의 당업자에게 이해될 수 있듯이, 본 개시의 화합물은 다양한 합성 경로를 통해 쉽게 접근할 수 있으며, 그 중 일부는 첨부된 실시예에 예시되어 있다. 당업자는 본 개시의 화합물을 얻기 위해 어떤 종류의 시약 및 반응 조건이 사용되어야 하며, -필요하거나 유용한 경우- 임의의 특정 사례에서 어떻게 적용 및 조정되어야 하는지를 쉽게 인식할 것이다. 또한, 본 개시의 화합물 중 일부는 환원, 산화, 첨가 또는 치환 반응과 같은 표준 합성 방법을 적용하여, 예를 들어, 본 개시의 화합물 또는 이의 적절한 전구체 분자에 존재하는 하나의 특정 작용기를 다른 작용기로 전환시킴으로써, 적절한 조건 하에서 본 개시의 다른 화합물을 반응시켜 쉽게 합성할 수 있으며; 이러한 방법은 당업자에게 잘 알려져 있다. 마찬가지로, 당업자는 -필요하거나 유용할 때마다- 합성 보호(protectinng) (또는 보호(protective)) 기를 적용할 것이며; 적절한 보호 기와 이를 도입 및 제거하는 방법은 화학 합성 기술의 당업자에게 잘 알려져 있으며, 예를 들어, P.G.M. Wuts, T.W. Greene, "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th edition (2006) (John Wiley & Sons)에 더 자세히 설명되어 있다.

[0487] 본 출원의 화합물의 제조를 위한 일반적인 경로가 본원에 설명되어 있다.

[0488] **생물학적 검정**

[0489] 상술한 방법에 의해 설계, 선택 및/또는 최적화된 화합물은, 일단 생산되면, 당업자에게 공지된 다양한 검정법을 사용하여 특성화되어 그 화합물이 생물학적 활성을 갖는지 여부를 결정할 수 있다. 예를 들어, 분자는 예측된 활성, 결합 활성 및/또는 결합 특이성을 갖는지 여부를 결정하기 위해 아래에 설명된 검정법을 포함하되 이에 국한되지 않는 통상적인 검정법에 의해 특성화될 수 있다.

[0490] **약학적 조성물**

[0491] 일부 측면에서, 본 개시는 본 개시의 화합물을 활성 성분으로 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 본 개시에 기재된 각 화학식의 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물, 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 일부 실시양태에서, 본 개시는 표 1에서 선택된 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0492] 본원에서 사용되는 용어 "조성물"은 지정된 성분을 지정된 양만큼 포함하는 제품뿐만 아니라 지정된 성분을 지정된 양만큼 조합하여 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 제품을 포괄하도록 의도된다.

[0493] 본 개시의 화합물은 정제, 캡슐 (이들 각각 서방형 또는 시간 방출 제형을 포함), 알약, 분말, 과립, 엘릭서, 팅크(tincture), 현탁액, 시럽 및 에멀젼과 같은 형태로 경구 투여를 위해 제형화될 수 있다. 본 개시의 화합물은 또한 정맥 (볼루스 또는 주입), 복강 내, 국소, 피하, 근육 내 또는 경피 (예를 들어, 패치) 투여를 위해 제형화될 수 있으며, 모두 제약 기술 분야에서 통상의 당업자에게 잘 알려진 형태를 사용할 수 있다.

[0494] 본 개시의 제형은 수성 비히클을 포함하는 수용액의 형태일 수 있다. 수성 비히클 성분은 물과 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함할 수 있다. 적합한 부형제는 용해도 향상제, 킬레이트제, 보존제, 강장제, 점도/현탁제, 완충제, 및 pH 조절제, 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된 것을 포함한다.

[0495] 임의의 적절한 용해도 향상제가 사용될 수 있다. 용해도 향상제의 예로는 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 메틸-β-사이클로덱스트린, 무작위로 메틸화된-β-사이클로덱스트린, 에틸화된-β-사이클로덱스트린, 트리아세틸-β-사이클로덱스트린, 과아세틸화된-β-사이클로덱스트린, 카르복시메틸-β-사이클로덱스트린, 하이드록

시에틸-β-사이클로덱스트린, 2-하이드록시-3-(트리메틸암모니오)프로필-β-사이클로덱스트린, 글루코실-β-사이클로덱스트린, 황산염화 β-사이클로덱스트린 (S-β-CD), 말토실-β-사이클로덱스트린, β-사이클로덱스트린 설포부틸 에테르, 분지된-β-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필-γ-사이클로덱스트린, 무작위로 메틸화된-γ-사이클로덱스트린, 및 트리메틸-γ-사이클로덱스트린, 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된 것과 같은 사이클로덱스트린이 포함된다.

[0496] 임의의 적합한 킬레이트제가 사용될 수 있다. 적합한 킬레이트제의 예로는 에틸렌디아민테트라아세트산 및 이의 금속염, 이나트륨 에데테이트, 삼나트륨 에데테이트, 및 사나트륨 에테테이트, 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된 것을 포함한다.

[0497] 임의의 적절한 보존제가 사용될 수 있다. 보존제의 예로는 벤잘코늄 할라이드 (바람직하게는 벤잘코늄 클로라이드), 클로르헥시딘 글루코네이트, 벤제토늄 클로라이드, 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤질 브로마이드, 페닐수은 니트레이트, 페닐수은 아세테이트, 페닐수은 네오데카노에이트, 메르티올레이트, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 소르브산, 칼륨 소르베이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 프로피오네이트, 에틸 p-하이드록시벤조에이트, 프로필아미노프로필 바이구아나이드, 및 부틸-p-하이드록시벤조에이트, 및 소르브산, 및 이들의 혼합물과 같은 4차 암모늄 염으로 구성된 군에서 선택된 것이 포함된다.

[0498] 수성 비히클은 또한 강장성 (삼투압)을 조절하기 위한 강장제를 포함할 수 있다. 강장제는 글리콜 (예컨대, 프로필렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜), 글리세롤, 덱스트로스, 글리세린, 만니톨, 염화칼륨, 및 염화나트륨, 및 이들의 혼합물으로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

[0499] 수성 비히클은 또한 점도/현탁제를 함유할 수 있다. 적합한 점도/현탁제는 셀룰로오스 유도체, 예컨대 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜 (예컨대, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400), 카르복시메틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 및 가교된 아크릴산 중합체 (카르보머), 예컨대 폴리알케닐 에테르 또는 디비닐 글리콜과 가교된 아크릴산 중합체 (카르보폴 - 예컨대, 카르보폴 934, 카르보폴 934P, 카르보폴 971, 카르보폴 974 및 카르보폴 974P), 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된 것을 포함한다.

[0500] 제형을 허용 가능한 pH (일반적으로 약 5.0 내지 약 9.0, 더 바람직하게는 약 5.5 내지 약 8.5, 특히 약 6.0 내지 약 8.5, 약 7.0 내지 약 8.5, 약 7.2 내지 약 7.7, 약 7.1 내지 약 7.9, 또는 약 7.5 내지 약 8.0 범위의 pH)로 조정하기 위해, 제형은 pH 조절제를 함유할 수 있다. pH 조절제는 일반적으로 수산화칼륨, 수산화나트륨 중에서 선택되는 미네랄 산 또는 금속 수산화물 염기, 및 염산, 및 이들의 혼합물이며, 바람직하게는 수산화나트륨 및/또는 염산이다. 이러한 산성 및/또는 염기성 pH 조절제는 제형을 허용 가능한 목표 pH 범위로 조정하기 위해 첨가된다. 따라서 산과 염기를 모두 사용할 필요는 없으며, 제형에 따라 산 또는 염기 중 하나를 첨가하는 것만으로도 혼합물을 원하는 pH 범위로 만들 수 있다.

[0501] 수성 비히클은 또한 pH를 안정화시키기 위한 완충제를 함유할 수 있다. 사용될 때, 완충제는 포스페이트 완충제 (예컨대, 인산화 이수소 나트륨 및 인산화 수소 나트륨), 보레이트 완충제 (예컨대, 붕산, 또는 이나트륨 테트라보레이트를 포함하는 이들의 염), 시트레이트 완충제 (시트르산, 또는 나트륨 시트레이트를 포함하는 이들의 염), 및 ε-아미노카프로산, 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된다.

[0502] 제형은 습윤제를 더 포함할 수 있다. 습윤제의 적합한 클래스는 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 공중합체 (폴록사머), 피마자유의 폴리에톡시화 에테르, 폴리옥시에틸렌화 소르비탄 에스테르 (폴리소르베이트), 옥시에틸화 옥틸 페놀의 중합체 (티록사폴), 폴리옥실 40 스테아레이트, 지방산 글리콜 에스테르, 지방산 글리세릴 에스테르, 수크로스 지방 에스테르, 및 폴리옥시에틸렌 지방 에스테르, 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된 것을 포함한다.

[0503] 본 개시의 또 다른 측면에 따르면, 상기에 정의된 바와 같은 본 개시의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 약학적으로 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 약학적 조성물이 제공된다.

[0504] 본 개시의 조성물은 경구 사용(예를 들어, 정제, 로젠지, 경질 또는 연질 캡슐, 수성 또는 유성 현탁액, 에멀젼, 분산 가능한 분말 또는 과립, 시럽 또는 엘릭서), 국소 사용 (예를 들어 크림, 연고, 겔, 또는 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액), 흡입 투여용 (예를 들어, 미분된 분말 또는 액체 에어로졸), 주입 투여용 (예를 들어 미분된 분말) 또는 비경구 투여용 (예를 들어 정맥, 피하, 근육 내, 복강 내 또는 근육 내 투여용 멸균 수성 또는 유성 용액 또는 직장 투여를 위한 좌약)에 적합한 형태일 수 있다.

[0505] 본 개시의 조성물은 당업계에 잘 알려진 종래의 약학적 부형제를 사용하는 통상적인 절차에 의해 얻어질 수 있다. 따라서, 경구용으로 의도된 조성물은 예를 들어, 하나 이상의 착색제, 감미제, 향료 및/또는 보존제를 포함할 수 있다.

[0506] 치료에 사용하기 위한 본 개시의 화합물의 유효량은 본 명세서에 언급된 질병 또는 장애를 치료 또는 예방하고, 그 진행을 늦추고/거나 그 병태와 관련된 증상을 감소시키기에 충분한 양이다.

[0507] 치료용으로 사용하기 위한 본 개시의 화합물의 유효량은 본원에 언급된 질병 또는 장애를 치료하고, 그 진행을 늦추고/거나 그 병태와 관련된 증상을 감소시키기에 충분한 양이다.

[0508] 화학식 (I)의 화합물의 치료 또는 예방 목적의 용량의 크기는 공지된 의약 원리에 따라 병태의 성질 및 중증도, 동물 또는 대상체의 연령 및 성별, 및 투여 경로에 따라 당연히 달라질 것이다.

[0509] **사용 방법**

[0510] 본원은 이를 필요로 하는 대상체에서 질병을 치료하는 방법으로서, 본원에 개시된 화합물 또는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 여기서 질병은 치근위팔리돌루이시안 위축증, 헌팅턴병, 척수 및 구근 근위축증, SCA1 (척수소뇌실조증 1형), SCA2 (척수소뇌실조증 2형), SCA3 (척수소뇌실조증 3형 또는 마차도-조셉병), SCA6 (척수소뇌실조증 6형), SCA7 (척수소뇌실조증 7형), SCA12 (척수소뇌실조증 12형), SCA17 (척수소뇌실조증 17형), FRAXA (취약 X 증후군), FXTAS (취약 X 연관 진전/운동실조 증후군), FRAXE (취약 XE 정신 지체), 바라텔라-스콧 증후군, FRDA (프리드리히 운동실조증), DM1 (근긴장 이영양증 1형), DM2 (근긴장 이영양증 2형) SCA8 (척수소뇌 운동실조증 8형), 폭스 내피 각막 이영양증, 데수부쿠아 이형성증, 근위축성 측삭 경화증, 전두엽 치매로 구성된 군에서 선택된다.

[0511] 일부 실시양태에서, 질병은 헌팅턴병이다.

[0512] 본원은 이를 필요로 하는 대상체에서 질병을 치료하는 방법으로서, 본원에 개시된 화합물 또는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 여기서 질병은 헌팅턴병이다.

[0513] 일부 실시양태에서, 질병은 근긴장 이영양증 1형이다.

[0514] 본원은 이를 필요로 하는 대상체에서 질병을 치료하는 방법으로서, 본원에 개시된 화합물 또는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 여기서 질병은 근긴장 이영양증 1형이다.

[0515] 일부 실시양태에서, 질병은 FRAXA (취약 X 증후군), FXTAS (취약 X 연관 진전/운동실조 증후군), FRAXE (취약 XE 정신 지체)로 구성된 군에서 선택된다.

[0516] 본원은 이를 필요로 하는 대상체에서 질병을 치료하는 방법으로서, 본원에 개시된 화합물 또는 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공하고, 여기서 질병은 FRAXA (취약 X 증후군), FXTAS (취약 X-연관 진전/운동실조 증후군), FRAXE (취약 XE 정신 지체)로 구성된 군에서 선택된다.

[0517] *투여 경로*

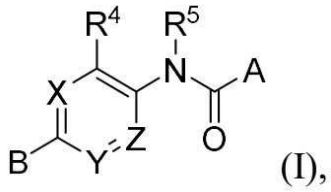
[0518] 본 개시의 화합물 또는 이들 화합물을 포함하는 약학적 조성물은 전신적/말초적 또는 국소적 (즉, 원하는 작용 부위)으로 임의의 편리한 투여 경로를 통해 대상체에 투여될 수 있다.

[0519] 투여 경로는 경구 (예를 들어, 섭취에 의한); 협측; 설하; 경피 (예를 들어, 패치, 플라스터 등을 포함); 경점막 (예를 들어, 패치, 플라스터 등을 포함); 비강 내 (예를 들어, 비강 스프레이에 의한); 안구 (예를 들어, 안약에 의한); 폐 (예를 들어, 에어로졸을 통한 흡입 또는 주입 요법, 예를 들어, 입 또는 코를 통한); 직장 (예를 들어, 좌약 또는 관장에 의해); 질 (예를 들어, 페서리를 통해); 비경구, 예를 들어 피하, 피내, 근육 내, 정맥, 동맥 내, 심장 내, 척수강 내, 척수 내, 캡슐 내, 안와 내, 복강 내, 기관 내, 피하, 관절 내, 지주막하, 및 흉골 내를 포함한 주사; 예를 들어, 피하 또는 근육 내 데포(depot) 또는 저장소(reservoir)의 이식을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0520] *열거된 실시양태*

[0521] 본 개시는 다음과 같은 열거된 실시양태를 포함한다,

[0522] 1. 하기 화학식 (I)의 화합물:

[0523]  (I),

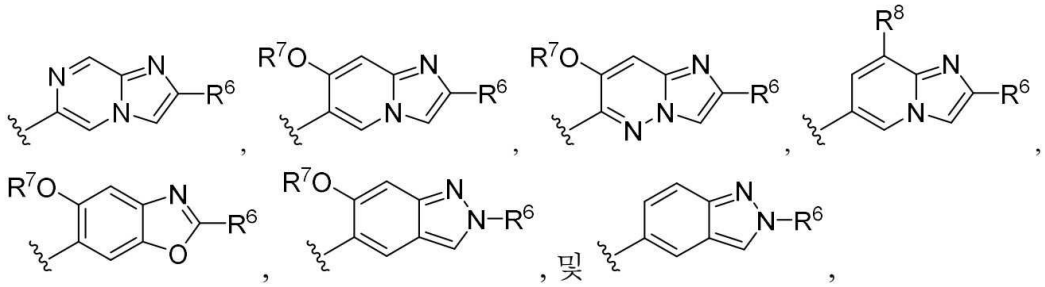
[0524] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염으로서, 여기서:

[0525] X=N 또는 CR^1; Y=N 또는 CR^2; Z=N 또는 CR^3;

[0526] R^1, R^2, R^3 및 R^4는 각각 H, 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6사이클로알킬옥시, C_3-C_8사이클로알킬, NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$, -NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

[0527] R^5는 H, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬이고;

[0528] A는 다음으로 구성된 군에서 선택되고

[0529] 

[0530] 여기서 A는 1 내지 4개의 R^9로 선택적으로 치환되고;

[0531] R^6은 C_1-C_3알킬 또는 C_1-C_3할로알킬이고;

[0532] R^7은 H, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서 헤테로사이클로알킬은 할로겐 및 C_1-C_6알킬에서 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 선택적으로 치환되고;

[0533] R^8은 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, C_1-C_6할로알킬, 또는 C_1-C_6사이클로알킬이고;

[0534] 각각의 R^9는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, -C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)O-C_1-C_6알킬, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, C_3-C_8사이클로알킬옥시, C_3-C_8사이클로알킬, NH_2, NH(C_1-C_6알킬), N(C_1-C_6알킬)$_2$, -NHC(O)-C_1-C_6알킬, -N(C_1-C_6알킬)-C(O)-C_1-C_6알킬, -C(O)-NH_2, -C(O)-NH(C_1-C_6알킬), 및 -C(O)-N(C_1-C_6알킬)$_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

[0535] B는 $NR^{10}R^{11}$이고, 여기서

[0536] R^{10}은 1개의 질소 고리 원자를 포함하고, 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환된 -$(CH_2)_{0-1}$헤테로사이클로알킬이고;

[0537] R^{11}은 수소, C_{1-7}알킬, C_{1-7}할로알킬, 또는 C_{3-8}사이클로알킬이거나; 또는

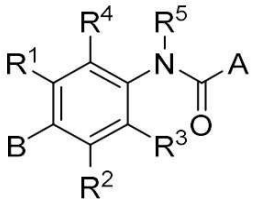
[0538] R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 1, 2 또는 3개의 총 질소 고리 원자 및 0 및 S에서 선택된 0 또는 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 포함하는 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 헤테로사이클로알킬은 1 내지 6개의 R^{12}로 선택적으로 치환되고;

[0539] 각각의 R^{12}는 할로겐, 하이드록시, 시아노, -COOH, $-C(O)-C_1-C_6$알킬, $-C(O)O-C_1-C_6$알킬, C_1-C_6알킬, C_1-C_6헤테로알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, C_1-C_6알콕시, $-(CH_2)_{0-2}-C_3-C_8$사이클로알킬, C_1-C_6헤테로알킬렌-C_3-C_8사이클로알킬, $-O-C_3-C_8$사이클로알킬, -4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, C_1-C_6헤테로알킬렌-(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), -O-(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), $-(CH_2)_{0-2}-$(4-7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬), NH_2, $NH(C_1-C_6$알킬), $N(C_1-C_6$알킬$)_2$, $-NHC(O)-C_1-C_6$알킬, $-N(C_1-C_6$알킬$)-C(O)-C_1-C_6$알킬, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-NH(C_1-C_6$알킬), 및 $-C(O)-N(C_1-C_6$알킬$)_2$로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐, 및 알콕시는 하나 이상의 할로겐, 하이드록실 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, C_1-C_6알킬, C_1-C_6헤테로알킬, C_1-C_6알콕시, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되거나; 또는

[0540] 동일한 탄소 상의 2개의 R^{12}는 케토 (=O)로서 함께 취할 수 있는, 화합물.

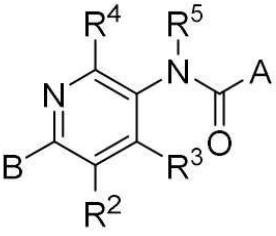
[0541] 2. 실시양태 1에 있어서, X, Y, 및 Z 중 0, 1, 또는 2개가 N인, 화합물.

[0542] 3. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ia)의 것,

[0543]  (Ia),

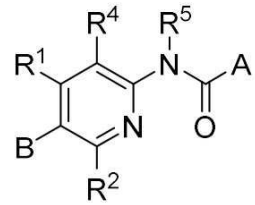
[0544] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

[0545] 4. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ib)의 것,

[0546]  (Ib),

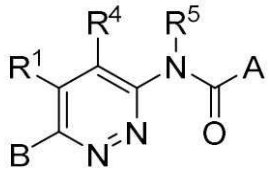
[0547] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

[0548] 5. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ic)의 것,

[0549]  (Ic),

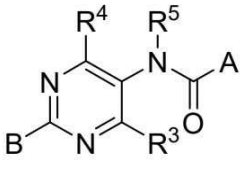
[0550] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

[0551] 6. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Id)의 것,

[0552] 
(Id),

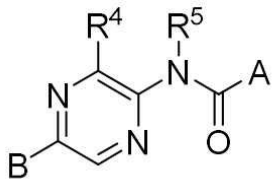
[0553] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

[0554] 7. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ie)의 것,

[0555] 
(Ie),

[0556] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

[0557] 8. 실시양태 1 또는 2에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (If)의 것,

[0558] 
(If),

[0559] 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인, 화합물.

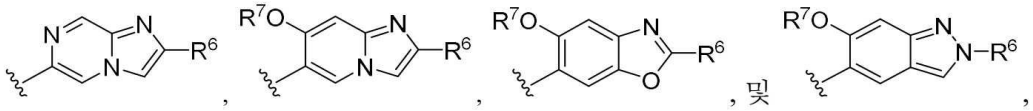
[0560] 9. 실시양태 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4가 각각 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, C_1-C_6할로알킬, C_1-C_6알콕시, 및 C_1-C_6사이클로알킬옥시로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0561] 10. 실시양태 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4가 각각 H, 할로겐, C_1-C_6알콕시, 및 C_1-C_6알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되는 것인, 화합물.

[0562] 11. 실시양태 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, R^1, R^2, R^3 및 R^4가 각각 H인, 화합물.

[0563] 12. 실시양태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, R^5가 H인, 화합물.

[0564] 13. 실시양태 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, A가 다음으로 구성된 군에서 선택되고

[0565] 

[0566] 여기서 A는 1 내지 3개의 R^9로 선택적으로 치환되는, 화합물.

[0567] 14. 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, A가 할로겐 및 C_1-C_6알킬로 구성된 군에서 선택된 하나의 R^9로 치환되는 것인, 화합물.

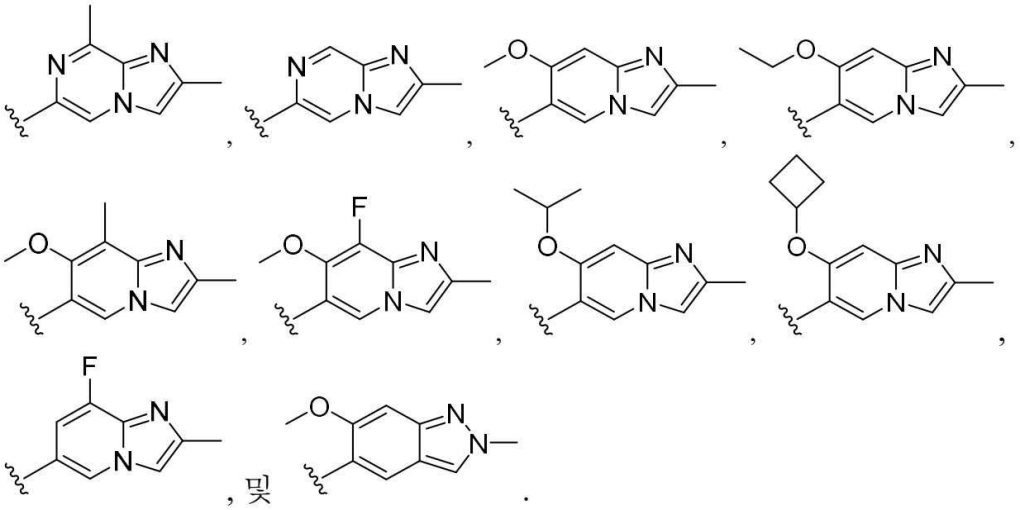
[0568] 15. 실시양태 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, A가 R^9로 치환되지 않는 것인, 화합물.

[0569] 16. 실시양태 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, R^6이 Me인, 화합물.

[0570] 17. 실시양태 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, R^7이 C_1-C_6알킬, C_1-C_6사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬인, 화합물.

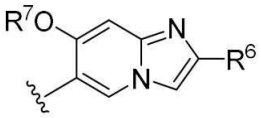
[0571] 18. 실시양태 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, R^7이 Me, Et, 이소프로필, 또는 사이클로부틸인, 화합물.

[0572] 19. 실시양태 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, A가 다음으로 구성된 군에서 선택되는, 화합물



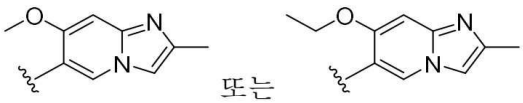
[0573]

[0574] 20. 실시양태 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, A가



[0575] 인, 화합물.

[0576] 21. 실시양태 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, A 가



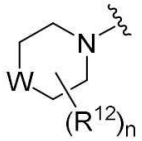
[0577] 인, 화합물.

[0578] 22. 실시양태 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, B가 $NR^{10}R^{11}$이고, 여기서

[0579] R^{10} 및 R^{11}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 1, 2 또는 3개의 총 질소 고리 원자 및 0 및 S에서 선택된 0 또는 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 포함하는 모노사이클릭 또는 바이사이클릭 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3, 또는 4개의 R^{12}로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0580] 23. 실시양태 22에 있어서, R^{10} 및 R^{11}이 이들이 부착된 질소 원자와 함께 취하여 1 또는 2개의 총 질소 고리 원자 및 0 및 S에서 선택된 0 또는 1개의 추가의 고리 헤테로원자를 갖는 4 내지 7개의 고리 원자의 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬을 형성하고, 헤테로사이클로알킬은 1, 2, 3, 또는 4개의 R^{12}로 선택적으로 치환된, 화합물.

[0581] 24. 실시양태 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, B는



[0582] 이고;

[0583] W는 NR^{13} 또는 $CR^{14}R^{14}$이고;

[0584] R^{13}은 수소, C_1-C_6알킬, C_2-C_6알케닐, C_2-C_6알키닐, 및 $-(CH_2)_{0-2}$-C_3-C_8사이클로알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 알킬, 알케닐, 알키닐은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고, 여기서 사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, C_1-C_6알킬, C_1-C_6알콕시, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고;

[0585] 각각의 R^{14}는 독립적으로 H 또는 R^{12}이고;

[0586] n = 0, 1, 2, 3, 또는 4인, 화합물.

[0587] 25. 실시양태 24에 있어서,

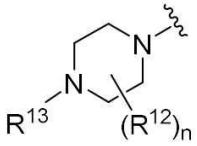
[0588] 각각의 R^{12}은 할로겐, 하이드록시, 4 내지 7-원 모노사이클릭 헤테로사이클로알킬, C_1-C_6헤테로알킬, 및 C_1-C_6알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택되고, 여기서 알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, C_3-C_8사이클로알킬, 또는 NH_2로 선택적으로 치환되고, 헤테로사이클로알킬은 하나 이상의 할로겐, 하이드록실, 메톡시, 또는 C_1-C_6알킬로 선택적으로 치환되고;

[0589] R^{13}은 H 또는 비치환된 C_1-C_6알킬인, 화합물.

[0590] 26. 실시양태 24 또는 25에 있어서,

[0591] 각각의 R^{12}가 독립적으로 C_1-C_6알킬인, 화합물.

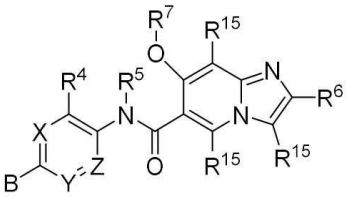
[0592] 27. 실시양태 23 또는 24에 있어서, B가

[0593]  인, 화합물.

[0594] 28. 실시양태 27에 있어서, R^{13}이 H 또는 비치환된 C_1-C_6알킬인, 화합물.

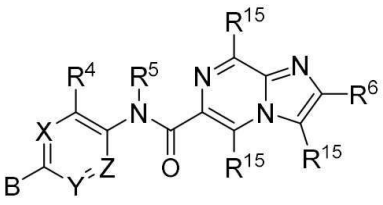
[0595] 29. 실시양태 27 또는 28에 있어서, 각각의 R^{12}가 독립적으로 C_1-C_6알킬인, 화합물.

[0596] 30. 실시양태 1에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ig)의 것이고

[0597]  (Ig),

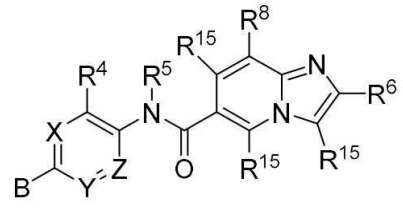
[0598] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

[0599] 31. 실시양태 1에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ih)의 것이고

[0600]  (Ih),

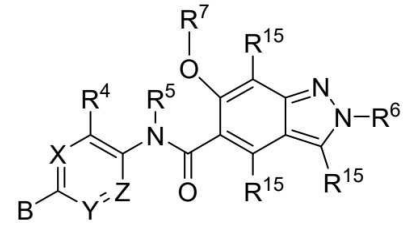
[0601] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

[0602] 32. 실시양태 1에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ii)의 것이고

[0603]  (Ii),

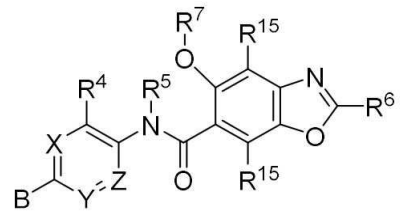
[0604] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

[0605] 33. 실시양태 1에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ij)의 것이고

[0606]  (Ij),

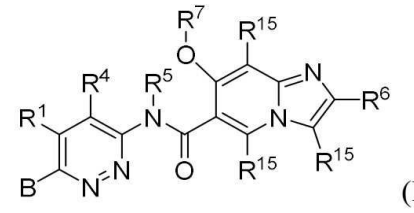
[0607] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

[0608] 34. 실시양태 1에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ik)의 것이고

[0609]  (Ik),

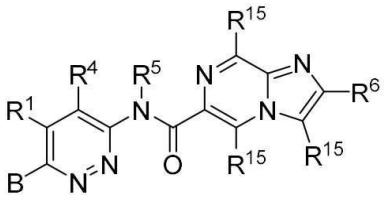
[0610] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

[0611] 35. 실시양태 1에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Im)의 것이고

[0612]  (Im),

[0613] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

[0614] 36. 실시양태 1에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (In)의 것이고

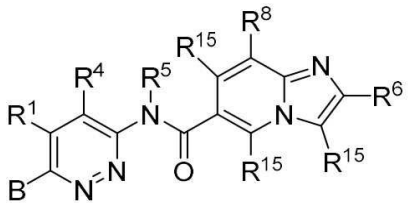


(In),

[0615]

[0616] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

[0617] 37. 실시양태 1에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Io)의 것이고

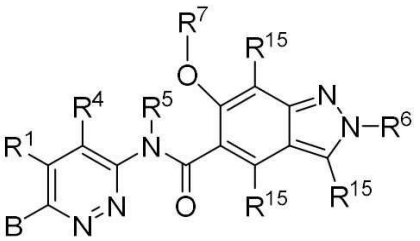


(Io),

[0618]

[0619] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

[0620] 38. 실시양태 1에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Ip)의 것이고

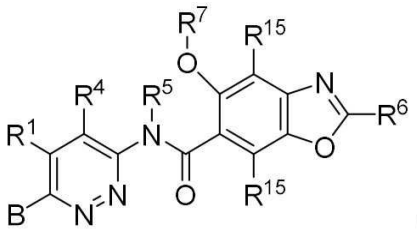


(Ip),

[0621]

[0622] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

[0623] 39. 실시양태 1에 있어서, 화합물이 하기 화학식 (Iq)의 것이고



(Iq),

[0624]

[0625] 여기서 각각의 R^{15}는 독립적으로 H, 할로겐, C_1-C_6알킬, 또는 C_1-C_6할로알킬인, 화합물.

[0626] 40. 실시양태 1 내지 39 중 어느 하나에 있어서, 표 1의 화합물 중에서 선택되는, 화합물.

[0627] 41. 실시양태 1 내지 40 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

[0628] 42. 소분자 스플라이싱 조절제로서 사용하기 위한, 실시양태 1 내지 41 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

[0629] 43. 실시양태 1 내지 42 중 어느 하나의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물, 또는 전구약물 및 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

[0630] 44. 실시양태 1 내지 42 중 어느 하나의 화합물 또는 실시양태 43의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 질병을 치료하는 방법으로서, 여기서 질병은 치근위팔리돌루이시안 위축증, 헌팅턴병, 척수 및 구근 근위축증, SCA1 (척수소뇌실조증 1형), SCA2 (척수소뇌실조증 2형), SCA3 (척수소뇌실조증 3형 또는 마차도-조셉병), SCA6 (척수소뇌실조증 6형), SCA7 (척수소뇌실조증 7형), SCA12 (척수소뇌실조증 12형), SCA17 (척수소뇌실조증 17형), FRAXA (취약 X 증후군), FXTAS (취약 X 연관 진전/운동실조 증후군), FRAXE (취약 XE 정신 지체), 바라텔라-스콧 증후군, FRDA (프리드리히 운동실조증), DM1 (근긴장 이영양증 1형), DM2 (근긴장 이영양증 2형) SCA8 (척수소뇌 운동실조증 8형), 폭스 내피 각막 이영양증, 데수부쿠아 이형성증, 근위축성 측삭 경화증, 전두엽 치매로 구성된 군에서 선택되는 것인, 방법.

[0631] 45. 실시양태 1 내지 42 중 어느 하나의 화합물 또는 실시양태 43의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 질병을 치료하는 방법으로서, 여기서 질병이 헌팅턴병인, 방법.

[0632] 46. 실시양태 1 내지 42 중 어느 하나의 화합물 또는 실시양태 43의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 질병을 치료하는 방법으로서, 여기서 질병이 근긴장 이영양증 1형인, 방법.

[0633] 47. 실시양태 1 내지 42 중 어느 하나의 화합물 또는 실시양태 43의 약학적 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 질병을 치료하는 방법으로서, 여기서 질병이 FRAXA (취약 X 증후군), FXTAS (취약 X 연관 진전/운동실조 증후군), FRAXE (취약 XE 정신 지체)로 구성된 군에서 선택되는 것인, 방법.

[0634] 실시예

[0635] 예시적인 목적을 위해, 화학식 (I)의 중성 화합물이 실시예에서 합성되고 시험된다. 화학식 (I)의 중성 화합물은 당업자의 일상적인 기술 (예를 들어, 에스테르의 카르복실산 염으로의 비누화, 또는 아미드를 가수분해하여 상응하는 카르복실산을 형성한 다음 카르복실산을 카르복실산 염으로 전환하는 방법)을 사용하여 해당 화합물의 상응하는 약학적으로 허용 가능한 염으로 전환될 수 있다는 것이 이해된다.

[0636] 핵자기공명 (NMR) 스펙트럼은 명시된 대로 400 MHz 또는 300 MHz에서 기록되었고; 화학적 이동 (δ)은 백만분의 1 (ppm) 단위로 보고되었다. 스펙트럼은 Bruker 또는 Varian 기기를 사용하여 8, 16 또는 32 스캔으로 기록했다.

[0637] LC-MS 크로마토그램 및 스펙트럼은 달리 명시되지 않는 한, C18 2.1 x 30 mm와 같은 C-18 컬럼을 사용하여 Agilent 1200 또는 Shimadzu LC-20 AD&MS 2020 기기를 사용하여 기록했다. 주입량은 0.7 - 8.0 μl이었고 유속은 일반적으로 0.8 또는 1.2 ml/min이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이 (DAD) 또는 증발광 산란 (ELSD)뿐 아니라 양이온 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 - 1000 Da였다. 용매는 트리플루오로아세트산 또는 탄산암모늄과 같은 조절제 (일반적으로 0.01 - 0.04%)를 함유하는 물과 아세토니트릴의 구배였다.

약어:

ACN	아세토니트릴
AcOH	아세트산
Boc	*tert*-부틸옥시카르보닐
BINAP	(2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸)
$CDCl_3$	클로로포름-*d*
DAD	다이오드-어레이 검출
DCM	디클로로메탄
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DIEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸설폭시드

[0638]

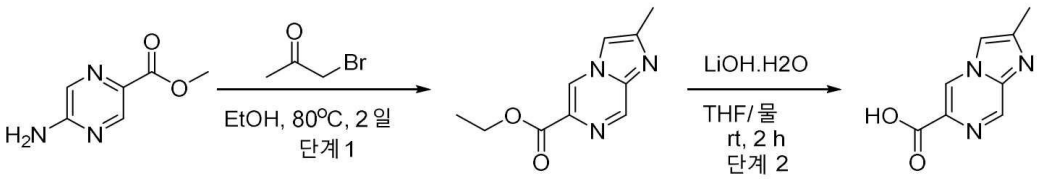
DMSO-d_6	헥사듀테로디메틸설폭시드
DMT	디메르캅토트리아진
ESI	전기 분무 이온화
EA	에틸 아세테이트
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
FA	포름산
h	시간(들)
HATU	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트
HMPA	헥사메틸포스포라미드
^{1}H NMR	양성자 핵 자기 공명 분광법
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
i-PrOH	이소프로필 알코올
LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분석법
MeOD	메탄올-d_4
MeOH	메탄올
MeCN	아세토니트릴
MS	질량 분석법
MTBE	메틸 tert-부틸 에테르
min	분(들)
n-BuLi	n-부틸리튬
NMI	1-메틸이미다졸
NMP	N-메틸-2-피롤리돈

[0639]

NBS	N-브로모석신이미드
$Pd(dppf)Cl_2$	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
PE	석유 에테르
PPTS	피리디늄 p-톨루엔설포네이트
RuPhos	2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시바이페닐
rt 또는 r.t	실온
TCFH	N,N,N',N'-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트
TEA	트리에틸아민
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
TLC	박막크로마토그래피
Y	수율

[0640]

[0641] **실시예 1. 2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실산.**



[0642]

[0643] *단계 1: 에틸 2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실레이트의 제조.*

[0644] EtOH (50 mL) 중 메틸 5-아미노피라진-2-카르복실레이트 (5 g, 32.7 mmol)의 혼합물에 1-브로모프로판-2-온 (9 g, 63.4 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80℃에서 2일 동안 교반했다. rt로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 (DCM/MeOH=10:1)으로 정제하여 표제 생성물 (3.5 g, Y: 52%)을 회색 고체로 얻었다 ESI-MS $(M+H)^+$: 206.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.41 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.1 Hz, 4H).

[0645] *단계 2: 2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실산의 제조.*

[0646] THF/물 (12 mL, 5:1) 중 에틸 2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실레이트 (400 mg, 1.94 mmol)의 혼합물에 $LiOH.H_2O$ (388 mg, 9.71 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 1M HCl을 사용하여 잔류물을 pH = 5로 조정했다. 경화물을 역상 컬럼으로 정제하여 표제 생성물 (200 mg, Y: 58%)을 회색 고체로 얻었다 ESI-MS $(M+H)^+$: 178.1.

[0647] **실시예 2. 8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산.**



[0648]

[0649] *단계 1: 메틸 8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트의 제조.*

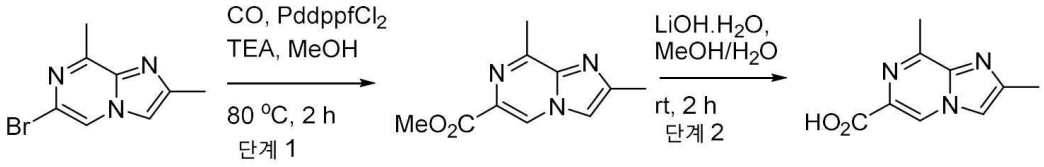
[0650] MeOH (20 mL) 중 6-브로모-8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (1 g, 4.37 mmol)의 혼합물에 TEA (1.3 g, 13.11 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (322 mg, 0.44 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 밤새 60℃에서 CO (풍선) 하에서 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)로 정제

하여 표제 생성물 (800 mg, 88%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 209.0 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.15 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 11.5, 1.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).

[0651] *단계 2: 8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산의 제조.*

[0652] THF (20 mL) 중 메틸 8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트 (800 mg, 3.85 mmol)의 혼합물에 H_2O (4 mL) 및 $LiOH·H_2O$ (809 mg, 19.23 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 물로 희석하고 HCl (2M)를 사용하여 혼합물을 pH를 5로 조정했다. 고체가 형성되어 여과로 수집하고 케이크를 물로 세척했다. 고체를 진공 하에 55℃에서 건조하여 표제 생성물 (670 mg, 90%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 195.0 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.32 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.48 (d, *J* = 0.6 Hz, 3H).

[0653] **실시예 3. 2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실산**



[0654]

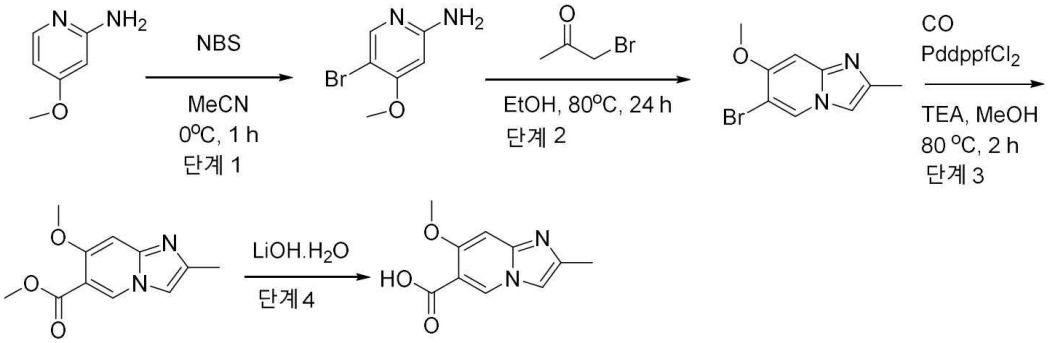
[0655] *단계 1: 메틸 2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실레이트의 제조.*

[0656] MeOH (20 mL) 중 6-브로모-2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피라진 (500 mg, 2.21 mmol)의 혼합물에 TEA (670 mg, 6.64 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (162 mg, 0.22 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 80℃에서 밤새 CO 하에 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=5:1)로 정제하여 메틸 2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실레이트 (420 mg, 92.6%)를 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 206.

[0657] *단계2: 2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실산의 제조.*

[0658] MeOH (10 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 메틸 2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실레이트 (420 mg, 2.04 mmol)의 혼합물에 $LiOH.H_2O$ (150 mg, 6.12 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반했다. HCl (2M)를 사용하여 혼합물의 pH를 5로 조정했다. 반응을 농축하여 2,8-디메틸이미다조 [1,2-a]피라진-6-카르복실산 (450 mg, 조질, 일부 무기 염 함유)을 황색 고체로서 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 192.1.

[0659] **실시예 4. 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산.**



[0660]

[0661] *단계 1: 5-브로모-4-메톡시피리딘-2-아민의 제조.*

[0662] MeCN (10 mL) 중 4-메톡시피리딘-2-아민 (1.00 g, 8.07 mmol)의 용액에 NBS (1.45 g, 8.07 mmol)를 0℃을 분할 첨가하고 0℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (80 mL)로 희석하고 물 (80 mL) 및 염

수 (80 mL)로 세척했다. 유기층을 황산화나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 5-브로모-4-메톡시피리딘-2-아민 (1.5 g, 조질)을 회백색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 203.0.

[0663] *단계 2: 6-브로모-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘의 제조.*

[0664] EtOH (30 mL) 중 5-브로모-4-메톡시피리딘-2-아민 (1.50 g, 7.40 mmol)의 용액에 1-브로모프로판-2-온 (2.00 g, 14.90 mmol)을 첨가했다. 혼합물(mixtre)을 80℃에서 24시간 동안 교반했다. rt로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축했다. 잔류물을 EA로 용해시키고 유기상을 sat. 수성 탄산나트륨으로 30분 동안 교반했다. 2개의 상을 분리했다. 유기상을 농축했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 (DCM/MeOH=10:1)으로 정제하여 표제 생성물 (0.8 g, Y: 47%)을 회색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 241.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).

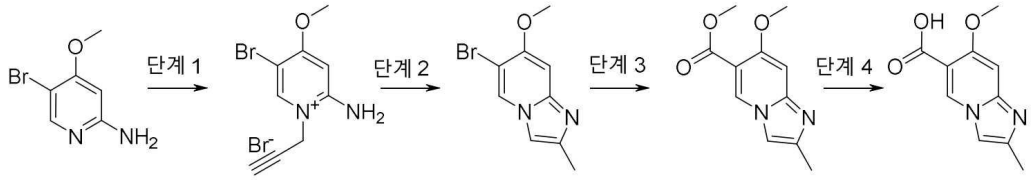
[0665] *단계 3: 메틸 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트의 제조.*

[0666] MeOH (20 mL) 중 6-브로모-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (0.80 g, 3.32 mmol)의 혼합물에 TEA(1.00 g, 9.96 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (243 mg, 0.33 mmol를 첨가했다. 혼합물을 CO로 3회 충전하고 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척했다. 유기층을 황산화나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 메틸-7-메톡시-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트 (0.5 g, 조질)를 회색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 221.2.

[0667] 단계 4: *7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산의 제조.*

[0668] THF/물 (6 mL, 5:1) 중 메틸 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트 (250 mg, 1.14 mmol)의 혼합물에 $LiOH.H_2O$ (100 mg, 3.41 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 1M HCl을 사용하여 잔류물을 pH = 5로 조정했다. 경화물을 역상 컬럼으로 정제하여 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (200 mg, Y: 85%)을 회색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 207.1.

[0669] **실시예 5. 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산.**

[0670] 

[0671] *단계 1: 2-아미노-5-브로모-4-메톡시-1-(프로프-2-인-1-일)피리딘-1- 이윰 브로마이드의 제조.*

[0672] 5-브로모-4-메톡시피리딘-2-아민 (30.2 g, 148.74 mmol), 3-브로모프로프-1-인 (21.23 g, 178.49 mmol) 및 2-프로판올 (350 mL)을 작은 Schlenk 플라스크에 첨가하고 80℃에서 밤새 격렬하게 교반했다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 과량의 용매 및 프로파르길 브로마이드를 고진공 하에서 제거했다. 2-아미노-5-브로모-4-메톡시-1-(프로프-2-인-1-일)피리딘-1-이윰 브로마이드 (47.0 g, 90.0% 순도, 131.37 mmol, 88.3% 수율)의 생성된 조질 잔류물을 여과 없이 다음 단계에 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.6 (br s, 2H), 8.57 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.97 (s, 3H).

[0673] *단계 2: 6-브로모-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘의 제조.*

[0674] 탈이온화 H_2O (300 mL) 중 수산화나트륨 (5.89 g, 147.36 mmol, 5.89 mL, 1.01 equiv.)의 교반 용액에 30분에 걸쳐서 분말 첨가 깔대기를 통해 2-아미노-5-브로모-4-메톡시-1-(프로프-2-인-1-일)피리딘-1-이윰 브로마이드 (46.98 g, 145.9 mmol)를 첨가했다. 첨가하자 마자, 용액상이 황색으로 변하고 황색 오일이 뚜렷한 분리상으로 분산되었다. 오일 생성물을 EtOAc (2 X 150 mL)로 추출하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 6-브로모-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (22.5 g, 90.0% 순도, 84.0 mmol, 57.6% 수율)을 담황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.76 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.94 (s,

1H), 3.87 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

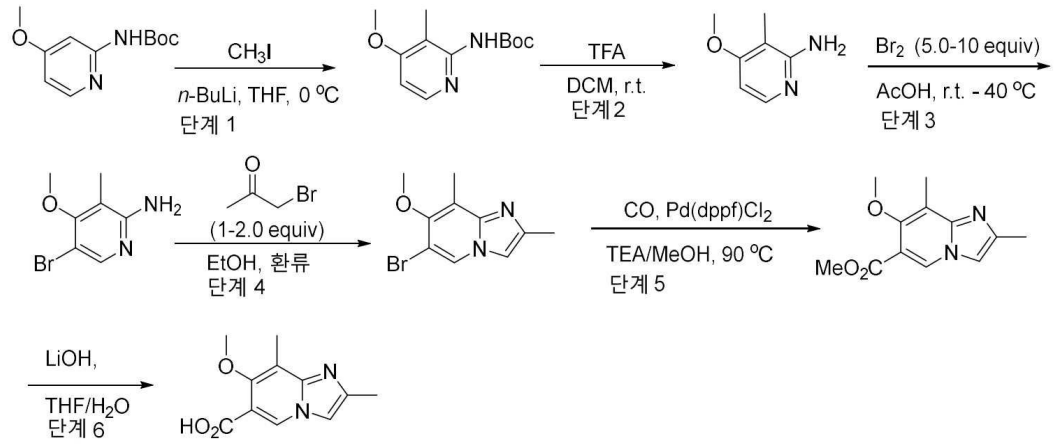
[0675] *단계 3: 메틸 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트의 제조.*

[0676] 6-브로모-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (30.68 g, 127.26 mmol)을 MeOH (250 mL)에 용해시키고 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 복합체 (2.08 g, 2.55 mmol)에 이어 트리에틸아민 (28.33 g, 279.98 mmol)을 첨가했다. 생성 혼합물을 오토클레이브로 옮기고 130℃에서 CO의 40바 압력 하에 밤새 교반했다. 그 다음 MeOH를 증발시키고 잔류물을 물 (150 mL)과 EtOAc (300 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에 증발시켜 조질의 메틸 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트 (19.15 g, 86.96 mmol, 68.3% 수율)를 얻고, 이를 여과 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 221.2.

[0677] *단계 4: 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산의 제조.*

[0678] 메틸 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트 (19.15 g, 86.96 mmol) 및 수산화칼륨 (7.32 g, 130.43 mmol)의 혼합물을 메탄올 (150 mL) 및 H_2O (50 mL)에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 메탄올을 제거하고, 1 N HCl을 사용하여 생성 수용액을 pH=5로 중성화하여 카르복실산을 침전시켰다. 고체 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (14.0 g, 95.0% 순도, 64.5 mmol, 74.2% 수율)을 여과하여 단리하고, H_2O (20 mL) 및 MeCN (20 mL)으로 세척하고, 건조하고 추가 정제 없이 다음 단계에 그대로 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 9.23 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[0679] **실시예 6. 7-메톡시-2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산.**



[0680]

[0681] *단계 1: tert-부틸 (4-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)카르바메이트의 제조.*

[0682] 건조 THF (100 mL) 중 tert-부틸 (4-메톡시피리딘-2-일)카르바메이트 (4.47 g, 19.93 mmol)의 교반한 혼합물에 *n*-BuLi (2.5 M, 19.9 mL)를 N_2 분위기 하에 빙수 조에서 첨가하고, 반응을 1시간 동안 0℃에서 교반한 후, CH_3I를 30분 이내에 적가하고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 H_2O (50 mL)로 켄칭하고 EtOAc (50 mL x 3)로 추출했다. 유기상을 포화 NaCl (20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조했다, 혼합물을 진공 하에 농축하여 조생성물을 얻고, 조생성물을 실리카겔 컬럼 (PE/EA= 1:1)으로 정제하여 표제 생성물 (4.3 g, Y: 86.1%)을 담황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 239.1.

[0683] *단계 2: 4-메톡시-3-메틸피리딘-2-아민의 제조.*

[0684] DCM (50 mL) 중 tert-부틸 (4-메톡시-3-메틸피리딘-2-일)카르바메이트 (4.0 g, 16.78 mmol)의 교반한 혼합물에 TFA (10 mL)를 N_2 분위기 하에 실온에서 적가했다. 반응을 4시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 진공 하에 농축하여 표제 생성물 TFA 염 (4.1 g Y: 99%)을 담황색 고체로 얻고, 조질의 혼합물을 추가 정제 없이 다음 단계에 그대로 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 139.1.

[0685] *단계 3: 5-브로모-4-메톡시-3-메틸피리딘-2-아민의 제조.*

[0686] AcOH (20 mL) 중 4-메톡시-3-메틸피리딘-2-아민 (2.70 g, 19.55 mmol)의 교반한 혼합물에 Br_2 (15.62 g, 97.75 mmol)를 40℃에서 30분 안에 적가했다. 혼합물을 1시간 동안 40℃에서 교반했다. H_2O (10 mL)로 혼합물을 켄칭하고 NH_4HCO_3로 중성화시키고, i-PrOH/$CHCl_3$ (1:3, v/v, 50 mL x 3)로 추출했다. 유기상을 포화 NaCl (20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조했다. 혼합물을 진공 하에 농축하고 조생성물을 얻고, 조생성물을 실리카겔 컬럼 (DCM/MeOH = 10:1)으로 정제하여 표제 생성물 (2.9 g, Y: 68.3%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 217.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (s, 1H),5.97 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.99 (s, 3H).

[0687] *단계 4: 6-브로모-7-메톡시-2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘의 제조.*

[0688] EtOH (10 mL) 중 5-브로모-4-메톡시-3-메틸피리딘-2-아민 (2.0 g, 9.21 mmol)의 교반한 혼합물에 1-브로모프로판-2-온 (2.52 g, 18.42 mmol)을 실온에서 분할 첨가하고, 혼합물을 8시간 동안 80℃에서 밀봉한 튜브에서 교반했다. H_2O (10 mL)로 혼합물을 켄칭하고 Na_2CO_3로 중성화시키고, EtOAc (50 mL x 3)로 추출했다. 유기상을 포화 NaCl (20 mL)로 세척하고 Na_2SO_4로 건조했다. 농축한 후, 조생성물을 실리카겔 컬럼 (DCM/MeOH= 10:1)으로 정제하여 표제 생성물 (1.3 g, Y: 55.3%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 255.0.

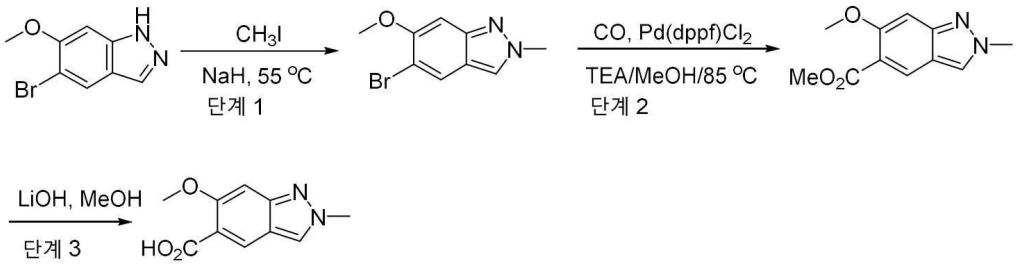
[0689] *단계 5: 메틸 7-메톡시-2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트의 제조.*

[0690] MeOH (10 mL) 중 6-브로모-7-메톡시-2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (500 mg, 1.96 mmol)의 용액에 TEA (595 mg, 5.88 mmol) 및 Pd(dppf)Cl_2 (143.28 mg, 0.196 mmol)를 실온에서 CO 분위기 (풍선) 하에 첨가했다. 혼합물을 4시간 동안 90℃에서 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 (DCM/MeOH = 10:1)으로 정제하여 표제 생성물 (245 mg, Y: 53.3%)을 담황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 235.1.

[0691] *단계 6: 7-메톡시-2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산의 제조.*

[0692] THF (4.0 mL) 중 화합물 메틸 7-메톡시-2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6- 카르복실레이트 (200 mg, 0.85 mmol)의 용액에 H_2O (1 mL) 및 LiOH.H2O (59 mg, 2.46 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 유기 용매를 감압 하에 농축하고 CH_2Cl_2 (50 mL X3)로 추출했다. 그 다음 1M HCl을 사용하여 수용액을 pH = 2로 산성화시켰다. 그 다음 수용액을 EA (50 mLx3)로 추출했다. 합한 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 표제 생성물 (100 mg, 수율: 53.4%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 221.0.

[0693] **실시예 7. 6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산**



[0694]

[0695] *단계 1: 5-브로모-6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸의 제조.*

[0696] 무수 THF (30 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-1H-인다졸 (3.2 g, 14.1 mmol)의 용액에 수소화나트륨 (1.13 g, 28.2 mmol)을 첨가하고 혼합물을 질소 하에 0.5시간 동안 교반했다. 그 다음 요오도메탄(4 g, 28.2 mmol)을 첨가하고 결과 혼합물을 55℃에서 3시간 동안 교반했다. 혼합물을 물로 조심스럽게 희석하고 EA로 추출했다. 유기상을 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하여 건조했다. 조물질을 컬럼 크로마토그래피 (EA:PE=2:1, v/v)로 정제하여 표제 생성물 (780 mg, Y: 23%)을 황색 고체로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s,

1H), 7.77 (s, 1H), 7.02 (s, 1H),4.17 (s, 3H), 3.95 (s, 3H). ESI-MS $(M+H)^+$: 240.8, MS $(M+2+H)^+$: 242.8.

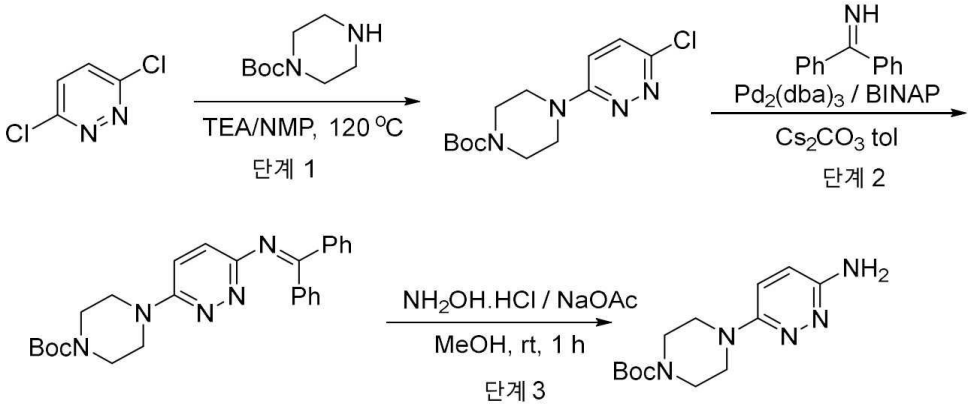
[0697] *단계 2: 메틸 6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실레이트의 제조.*

[0698] MeOH (30 mL) 중 5-브로모-6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸 (1.10 g, 4.60 mmol), TEA (1.39 g, 13.8 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (341 mg, 0.46 mmol)의 혼합물을 일산화탄소로 3회 rt에서 퍼징했다. 혼합물을 85℃에서 일산화탄소 하에 밤새 교반했다. 촉매를 여과제거하고 여액을 농축하여 조생성물을 얻고, 이를 컬럼 크로마토그래피 (EA: PE=4: 1, v/v)로 정제하여 메틸 6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실레이트 (770 mg, Y: 76%)를 오렌지색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 221.

[0699] *단계 3: 6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산의 제조.*

[0700] MeOH (10 mL) 및 H_2O (5 mL) 중 메틸 6-메톡시-2-메틸-2*H*-인다졸-5-카르복실레이트 (770 mg, 3.21 mmol)의 혼합물에 $LiOH.H_2O$ (1.28 g, 32.10 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 물로 희석하고 1M HCl를 사용하여 pH = 6로 조정했다. 침전물을 여과 수거하고 진공 하에 건조하여 6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (450 mg, 조질)을 황색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 207.1.

[0701] **실시예 8. tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트.**



[0702]

[0703] *단계 1: tert-부틸 4-(6-클로로피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0704] NMP (20 mL) 중 3,6-디클로로피리다진 (1.0 g, 6.75 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (1.3 g, 6.75 mmol)의 현탁액에 TEA (2.0 g, 20.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 120℃에서 교반했다. rt로 냉각시킨 후, 혼합물을 물 150 mL 및 150 mL의 EA로 희석했다. EA층을 분리하고, 염수 및 물로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조하고 농축하여 건조했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 (PE 중 10 내지 50% EA)으로 정제했다. 생성물을 회백색 고체로 얻었다 (1.2 g, Y: 60%). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.96 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 6.3, 4.0 Hz, 4H), 3.42 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 1.48 (s, 9H).

[0705] *단계 2: tert-부틸 4-(6-((디페닐메틸렌)아미노)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

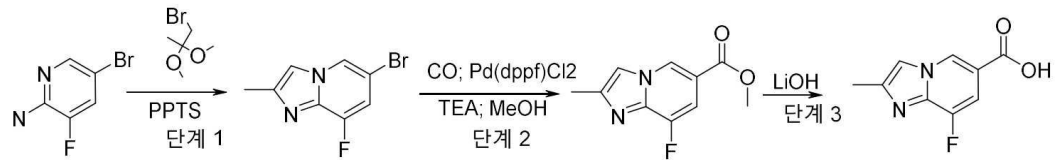
[0706] 톨루엔 (15 mL) 중 tert-부틸 4-(6-클로로피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.5 g, 5.01 mmol), 디페닐메탄이민 (1.4 g, 7.55 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (289 mg, 0.25 mmol), BINAP (144 mg, 0.25 mmol) 및 Cs_2CO_3 (489 mg, 15.0 mmol)의 혼합물을 N_2로 3회 실온에서 퍼징했다. 그 다음 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. rt로 냉각시킨 후, 혼합물을 물 (150 mL) 및 EA (150 mL)로 희석했다. EA층을 분리하고, 염수 및 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여 건조했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 (PE 중 10 내지 50% EA)으로 정제했다. 생성물을 회백색 고체로 얻었다 (1.25 g, 수율: 56%.) ESI-MS: $[M+H]^+$ 480.1

[0707] *단계 3: tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0708] MeOH (15 mL) 중 tert-부틸 4-(6-((디페닐메틸렌)아미노)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.2 g,

2.71 mmol), $NH_2OH.HCl$ (378 mg, 5.42 mmol) 및 NaOAc (1.1 g, 13.5 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 rt에서 교반했다. 물로 희석한 후, 혼합물을 EA (30 mL x 2)로 추출했다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조했다. 농축한 후, 조물질을 추가 여과 없이 다음 단계에 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.62 (br s, 4H), 3.59 - 3.55 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

[0709] **실시예 9. 8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산.**

[0710] 

[0711] *단계 1: 6-브로모-8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 HBr의 제조.*

[0712] *i*-PrOH (300 mL) 중 5-브로모-3-플루오로피리딘-2-아민 (50 g; 262 mmol), 1-브로모-2,2-디메톡시프로판 (57.5 g; 315 mmol) 및 PPTS (6.6 g; 26.2 mmol)의 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 여과하고 얻은 고체를 차가운 *i*-PrOH (2 X 100 mL)로 헹구고, 진공에서 건조하여 6-브로모-8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘을 HBr 염으로 얻었다 (35 g; 113 mmol; 43% 수율). ESI-MS: 230.1 $(M+H)^+$.

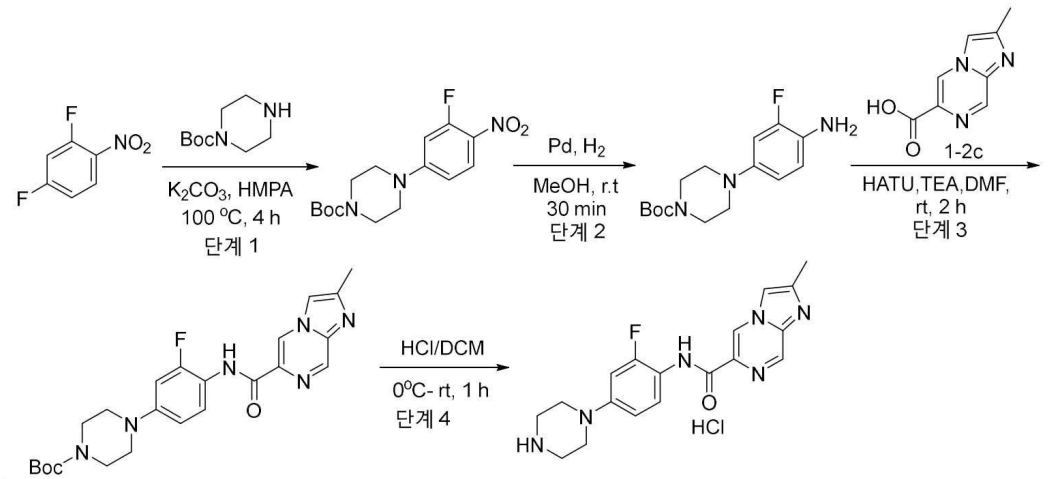
[0713] *단계 2: 메틸 8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2- a]피리딘-6-카르복실레이트의 제조.*

[0714] MeOH (300 mL) 중 6-브로모-8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2- a]피리딘 HBr (35 g; 113 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (9.2 g; 11.3 mmol) 및 TEA (63 mL; 452 mmol)의 혼합물을 50℃에서 오토클레이브 (CO 분위기 하에, 10 atm.)에서 14시간 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (9 g; 43 mmol; 38% 수율). ESI-MS: 209.2 $(M+H)^+$.

[0715] *단계 3: 8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산의 제조.*

[0716] 수산화리튬 일수화물 (2.4 g, 100 mmol)을 THF/물 (100 mL/50 mL) 중 메틸 8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2- a]피리딘-6-카르복실레이트 (9 g; 43 mmol)의 교반한 용액에 첨가하고, 얻은 용액을 r.t.에서 14시간 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, pH=6로 산성화하고 EtOAc로 추출했다. 유기물을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 증발시켜 8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (7.2 g; 37 mmol; 86% 수율)을 얻었다. ESI-MS: 195.2 $(M+H)^+$.

[0717] **실시예 10. N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 HCl 염 (화합물 101).**

[0718] 

[0719] *단계 1: tert-부틸 4-(3-플루오로-4-니트로페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0720] HMPA (1 mL) 중 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠 (100 mg, 0.63 mmol), K_2CO_3 (217 mg, 1.57 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (98 mg, 0.52 mmol)의 혼합물을 100℃로 4시간 동안 가열했다. rt로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석하고 물 (30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여 건조했다. 조물질을 pre-TLC (EA:PE=1:5, v/v)로 정제하여 표제 생성물 (140 mg, Y: 82.8%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 326.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 - 8.02 (m, 1H), 6.61 - 6.50 (m, 2H), 3.62 - 3.48 (m, 4H), 3.47 - 3.36 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

[0721] *단계 2: tert-부틸 4-(4-아미노-3-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0722] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 4-(3-플루오로-4-니트로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (140 mg, 0.43 mmol) 및 Pd/C (14 mg, 10% wt/wt)의 혼합물을 수소로 3회 rt에서 퍼징했다. 혼합물을 30분 동안 rt에서 수소 하에 교반했다. 촉매를 여과제거하고 여액을 농축하고 표제 화합물을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 296.1.

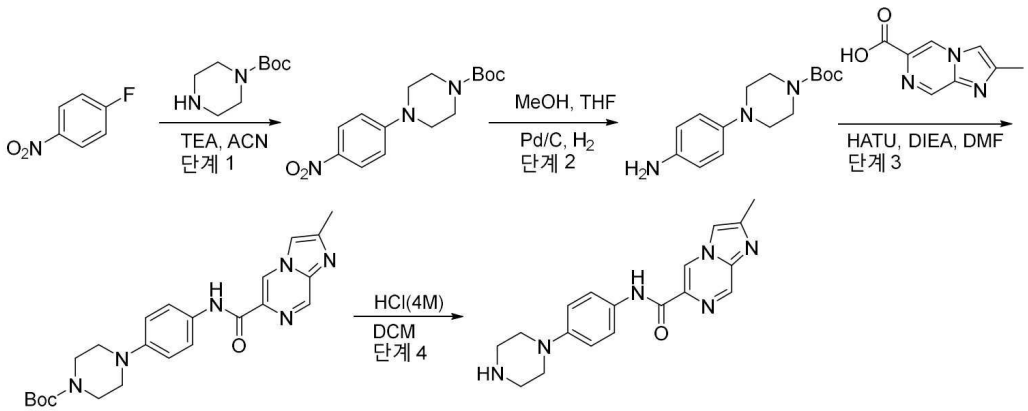
[0723] *단계 3: tert-부틸 4-(3-플루오로-4-(2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0724] DMF (6 mL) 중 2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실산 (100 mg, 0.56 mmol), tert-부틸 4-(4-아미노-3-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (110 mg, 0.373 mmol) 및 DIPEA (240 mg, 1.865 mmol)의 교반한 용액에 HATU (284 mg, 0.746 mmol)를 rt에서 첨가했다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물은 EA/물 (100 mL, 1:1)로 처리했다. 유기상을 분리하고 수성상을 EA (50 mLx1)로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산화나트륨 상에서 건조했다. 감압 하에 농축한 후, 조물질을 EA/PE (1:10, v/v, 5 mL)를 사용하여 30분 동안 rt에서 슬러리화했다. 그 다음, 고체를 여과 수거하고 EA/PE (1:10, v/v, 3 mL x 3)로 세척했다. 생성물 (64 mg, Y: 37.9%)을 담갈색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 455.1.

[0725] *단계 4: N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 HCl 염의 제조.*

[0726] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 4-(3-플루오로-4-(2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (64 mg, 0.141 mmol)의 용액에 HCl-디옥산 (4 M, 0.36 mL, 1.41 mmol)을 0℃에서 첨가하고 혼합물을 rt로 가온되도록 한 후 1시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 DCM (10 mL) 및 EA (10 mL)로 처리했다. 고체를 여과 수거하고 EA로 3회 (3 mL x 3) 세척했다. 고체를 진공 하에서 55°C에서 건조하고 표제 생성물을 담회색 고체로 얻었다 (35.3 mg, 수율: 60%). ESI-MS $(M+H)^+$: 355.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.47 (s, 3H), 9.19 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.01 (dd, *J* = 13.9, 2.3 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 4H), 3.20 (s, 4H), 2.53 (s, 3H).

[0727] **실시예 11. 2-메틸-N-(4-(피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 (화합물 102).**



[0728]

[0729] *단계 1: tert-부틸 4-(4-니트로페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0730] MeCN (10 mL) 중 1-플루오로-4-니트로벤젠 (500 mg, 3.55 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (989 mg, 5.32 mmol) 및 트리에틸 아민 (1.1 g, 10.65 mmol)의 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반했다. rt로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 (PE:EA=10:1,)으로 정제하여 표제 생성물 (490 mg, Y: 45%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 308.2.

[0731] *단계 2: tert-부틸 4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0732] MeOH (10 mL)/THF (2 mL) 중 tert-부틸 4-(4-니트로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (490 mg, 1.6 mmol) 및 Pd/C (50 mg, 10% wt/wt)의 혼합물을 수소로 3회 rt에서 퍼징했다. 혼합물을 1시간 동안 rt에서 수소 하에 교반했다. 촉매를 여과 제거하고 여액을 농축하여 표제 생성물 (400 mg, Y: 90%)을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 278.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.46 - 3.38 (m, 4H), 2.87 - 2.78 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

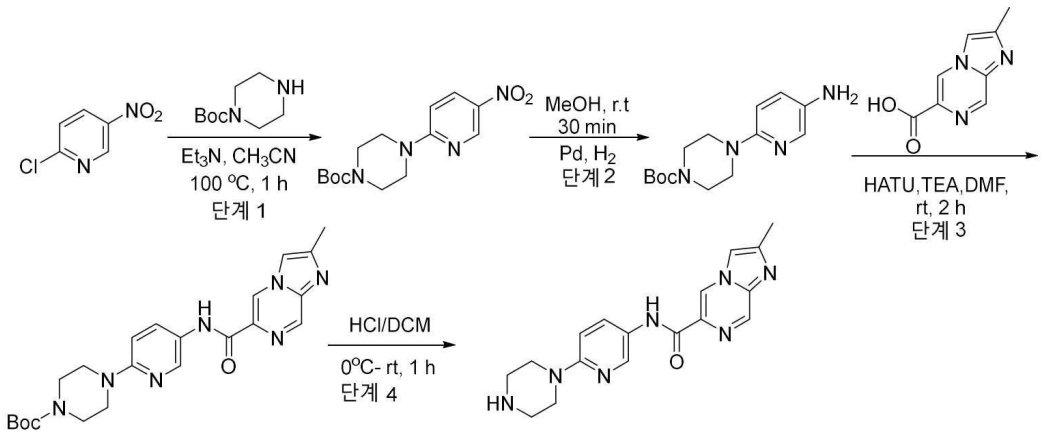
[0733] *단계 3: tert-부틸 4-(4-(2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6- 카르복스아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0734] DMF (3 mL) 중 2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실산 (150 mg, 0.85 mmol), tert-부틸 4-(4-아미노페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (196 mg, 0.71 mmol) 및 DIPEA (275 mg, 2.13 mmol)의 교반한 용액에 HATU (405 mg, 1.07 mmol)를 rt에서 첨가했다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 물로 희석한 후, 침전물을 여과 수거했다. 고체를 MeCN로 세척하고 건조하여 표제 생성물 (160 mg, Y: 52%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 437.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.46 (br s, 4H), 3.07 (br s, 4H), 2.46 (s, 3H), 1.42 (s, 9H).

[0735] *단계 4: 2-메틸-N-(4-(피페라진-1-일)페닐)이미다조[1,2-a]피라진- 6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[0736] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 4-(4-(2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.18 mmol)의 용액에 HCl-디옥산 (4 M, 0.5 mL, 2 mmol)을 0℃에서 첨가하고 혼합물을 rt로 가온되도록 하고 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 EA (5 mL)로 처리했다. 고체를 여과하여 수집하고 EA로 3회 (5 mL) 세척했다. 고체를 진공에서 건조하여 표제 화합물을 황색 고체로 제공했다 (60 mg, 수율: 90%). ESI-MS $(M+H)^+$: 337.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 9.37 (br s, 2H), 9.19 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.81 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 3.45 - 3.33 (m, 4H), 3.24 - 3.21 (m, 4H), 2.54 (s, 3H).

[0737] 실시예 12. 2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 (화합물 103).

[0738] 

[0739] *단계 1: tert-부틸 4-(5-니트로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0740] CH_3CN (10 mL) 중 2-클로로-5-니트로피리딘 (1.0 g, 6.3 mmol), Et_3N (1.92 g, 18.9 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (2.35 g, 12.6 mmol)의 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반했다. rt로 냉각시킨 후, 반응

혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석하고 물 1회 (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여 건조했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 (EA:PE=1:5, v/v)으로 정제하여 표제 생성물 (1.8 g, Y: 92%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 309.4.

[0741] *단계 2: tert-부틸 4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진- 1-카르복실레이트의 제조.*

[0742] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 4-(5-니트로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1.0 g, 3.2 mmol) 및 Pd/C (100 mg, 10% wt/wt)의 혼합물을 질소로 3회, 그 다음 수소로 3회 rt에서 퍼징했다. 혼합물을 30분 동안 rt에서 수소 하에 교반했다. 촉매를 여과제거하고 여액을 농축하여 조질의 표제 화합물을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 279.0.

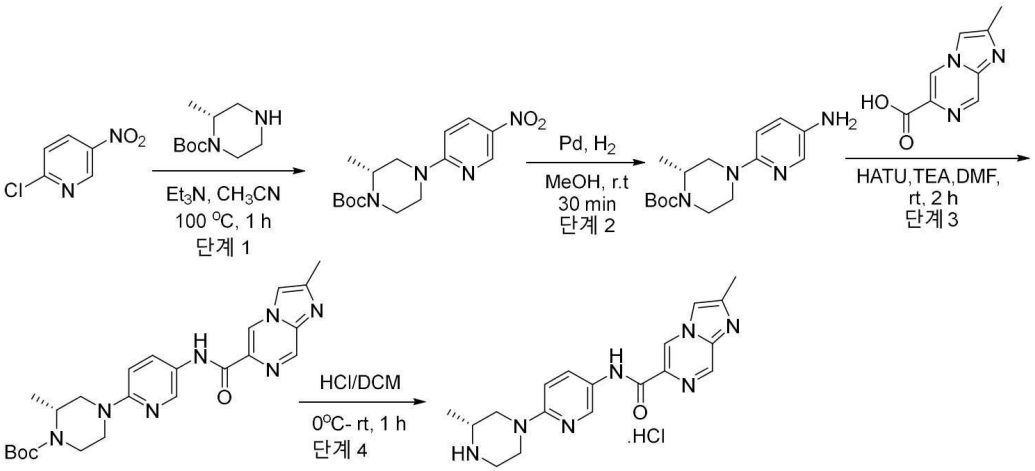
[0743] *단계 3: tert-부틸 4-(5-(2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미도) 피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0744] DMF (5 mL) 중 2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실산 (76 mg, 0.43 mmol), tert-부틸 4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.36 mmol) 및 DIPEA (138 mg, 1.07 mmol)의 교반한 용액에 HATU (204 mg, 0.54 mmol)를 rt에서 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EA/물 (50 mL, 1:1)로 처리했다. 유기상을 분리하고 수성상을 EA (50 mLx1)로 추출했다. 합한 유기층을 황산화나트륨 상에서 건조했다. 농축한 후, 조물질을 실리카 겔 컬럼 (DCM/MeOH = 10:1)으로 정제하여(pyrified) 표제 생성물 (46 mg, Y: 24%)을 흑색 고체로 제공했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 438.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.04-8.09 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 8H), 2.46 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

[0745] *단계 4: 2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 염화수소의 제조.*

[0746] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 4-(5-(2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미도)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (26 mg, 0.059 mmol)의 용액에 HCl-디옥산 (4 M, 0.50 mL, 2mmol)를 0℃에서 첨가하고 rt로 1시간 동안 가온했다. 농축한 후, 잔류물을 DCM (5 mL x 1) 및 EA (5 mL x 1)로 처리했다. 고체를 여과하여 수집하고 EA로 3회 (3 mL x 3)로 세척했다. 고체를 진공 하에 55℃에서 건조하여 표제 생성물을 연회색 고체로 제공했다 (8.6 mg, 수율: 39%). ESI-MS $(M+H)^+$: 338.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.38 - 9.36 (m, 3H), 9.03 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.22-8.13 (m, 2H), 7.08-7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.69 - 3.64 (m, 4H), 3.19 (s, 4H), 2.47 (s, 3H).

[0747] **실시예 13. (R)-N-(2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)페닐)-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 104).**

[0748] 

[0749] *단계 1: tert-부틸 (R)-2-메틸-4-(5-니트로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0750] CH_3CN (10 mL) 중 2-클로로-5-니트로피리딘 (0.30 g, 1.90 mmol), Et_3N (0.60 g, 5.93 mmol) 및 tert-부틸 (R)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.46 g, 2.30 mmol)의 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반했다. rt로

냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고 물 (30 mL), 염수 (30 mL)로 세척했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여 건조했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 (EA:PE=1:5, v/v)으로 정제하여 표제 화합물 (500 mg, Y: 81%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M-56+H)^+$: 267.0.

[0751] *단계 2: tert-부틸 (R)-4-(5-아미노피리딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0752] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 (R)-2-메틸-4-(5-니트로피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.2 g, 0.62 mmol) 및 Pd/C (20 mg, 10% wt/wt)의 혼합물을 질소로 3회, 그 다음 수소로 3회 rt에서 퍼징했다. 혼합물을 30분 동안 rt에서 수소 하에 교반했다. 고체를 여과 제거했다. 모액을 진공에서 농축하여 표제 생성물 (180 mg, Y: 99%)을 자색 고체로 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 293.4.

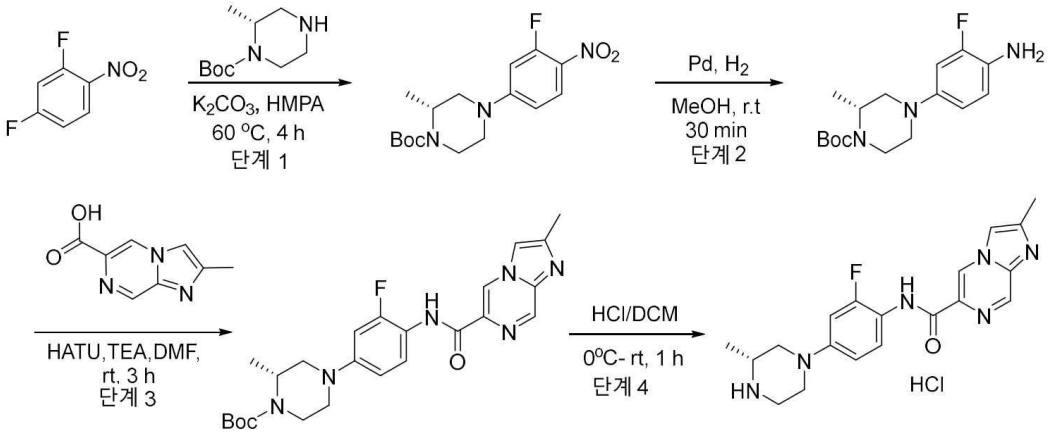
[0753] *단계 3: tert-부틸 (R)-2-메틸-4-(5-(2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미도)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0754] DMF (6 mL) 중 2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실산 (73 mg, 0.41 mmol), tert-부틸 (R)-4-(5-아미노피리딘-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.34 mmol) 및 DIPEA (133 mg, 1.03 mmol)의 교반한 용액에 HATU (195 mg, 0.51 mmol)를 rt에서 제공했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EA/물 (80 mL, 1:1)로 처리했다. 유기상을 분리하고 수성상을 EA (50 mLx1)로 추출했다. 합한 유기층을 황산화나트륨 상에서 건조했다. 감압 하에 농축한 후, 조물질을 EA/PE (1:10, v/v, 5 mL)로 30분 동안 rt에서 슬러리화했다. 그 후, 고체를 여과하여 수집하고 EA/PE (1:10, v/v, 3 mL x 3)로 세척했다. 생성물 (30 mg, Y: 19.5%)을 담갈색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 452.4.

[0755] *단계 4: (R)-N-(2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)페닐)-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[0756] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (R)-2-메틸-4-(5-(2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미도)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (30 mg, 0.067 mmol)의 용액에 HCl-디옥산 (4 M, 0.50 mL, 2mmol)을 0℃에서 첨가하고 혼합물을 rt로 가온되도록 하고 1시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 DCM (5 mL x 1) 및 EA (5 mL x 1)로 처리했다. 고체를 여과하여 수집하고 EA로 3회 (3 mL x 3)로 세척했다. 고체를 진공 하에 55℃에서 건조하여 표제 생성물을 연회색 고체로 제공했다 (8.2 mg, 수율: 32%). ESI-MS $(M+H)^+$: 352.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.49 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.35-4.32 (m, 2H), 3.49-3.63 (m, 4H), 3.33-3.39 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.45 (d, J = 8.0 Hz, 3H).

[0757] **실시예 14. (R)-N-(2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)페닐)-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 105).**



[0758]

[0759] *단계 1: tert-부틸 (R)-4-(3-플루오로-4-니트로페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0760] HMPA (5 mL) 중 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠 (318 mg, 2.0 mmol), tert-부틸 (R)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 2.0 mmol) 및 탄산칼륨 (276 mg, 2.0 mmol)의 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 교반했다. rt로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물 및 염수로 세척했다. 유기층을 Na_2SO_4상에서 건조하

고, 농축하여 건조했다. 조물질을 pre-TLC (EA:PE=1:10, v/v)로 정제하여 표제 생성물 (200 mg, Y: 29%)을 갈색 오일로 얻었다. ESI-MS (M-56+H)$^+$: 284.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.60 - 6.42 (m, 2H), 4.34 (br s, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[0761] *단계 2: tert-부틸 (R)-4-(4-아미노-3-플루오로페닐)-2-메틸피페라진- 1-카르복실레이트의 제조.*

[0762] MeOH (3 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-(3-플루오로-4-니트로페닐)-2-메틸피페라진- 1-카르복실레이트 (220 mg, 0.65 mmol) 및 Pd/C (25 mg,)의 혼합물을 질소로 3회, 그 다음 수소로 3회 rt에서 퍼징했다. 혼합물을 30분 동안 rt에서 수소 하에 교반했다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되고 모든 출발 물질이 원하는 생성물로 전환되었음을 나타냈다. 반응을 멈추고 고체를 여과 제거했다. 모액을 진공 하에서 제거했다. 잔류 표제 화합물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS (M+H)$^+$: 310.4.

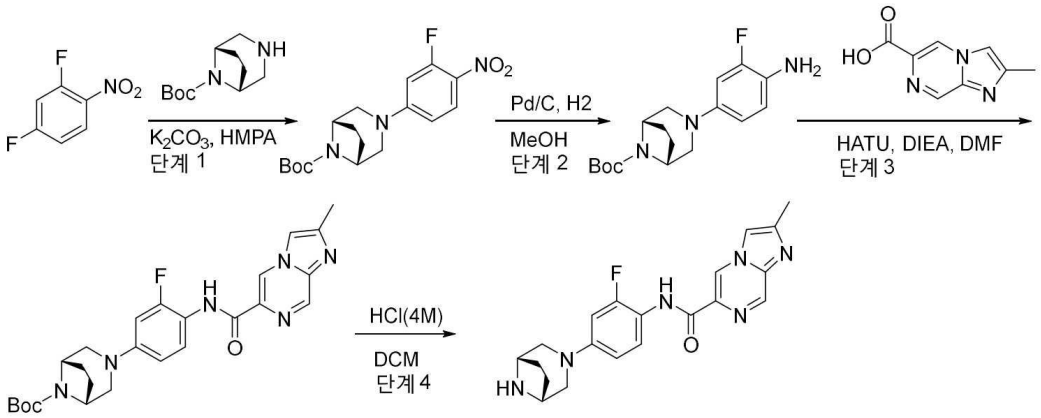
[0763] *단계 3: tert-부틸 (R)-4-(3-플루오로-4-(2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미도)페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0764] DMF (3 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-(4-아미노-3-플루오로페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.32 mmol)의 교반한 용액에 2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실산 (63 mg, 0.36 mmol), DIEA (120 mg, 0.97 mmol) 및 HATU (185 mg, 0.49 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 3시간 동안 rt에서 교반했다. 물을 첨가하고 침전물을 여과로 수집했다. 필터 케이크를 물 (5 mL X3)로 세척하고 진공 하에서 건조하여 표제 화합물 (96 mg, Y: 62%)을 황색 고체로 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS (M+H)$^+$: 469.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.88 (s, 1H), 9.01 - 8.89 (m, 2H), 8.30 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.76 - 6.62 (m, 2H), 4.35 (br s, 1H), 3.95 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 1H), 3.41 - 3.21 (m, 2H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[0765] *단계 4: (R)-N-(2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)페닐)-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[0766] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-(3-플루오로-4-(2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미도)페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.213 mmol)의 용액에 1.4-디옥산 중 HCl 용액 (0.55 mL, 4 mmoL, 4M)을 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 rt에서 1.5시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축하고, 잔류물을 EA (5 mL) 및 PE (5 mL)로 세척하여 표제 생성물 (68 mg, Y:87%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 369.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 9.37 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 9.16 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 14.0, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 3.40 - 3.29 (m, 2H), 3.11 - 3.00 (m, 2H), 2.84 - 2.80 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0767] **실시예 15. N-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 (화합물 106).**

[0768] 

[0769] *단계 1: tert-부틸 (1R,5S)-3-(3-플루오로-4-니트로페닐)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트의 제조.*

[0770] HMPA (1 mL) 중 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠 (100 mg, 0.63 mmol), tert-부틸 (1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (133 mg, 0.63 mmol) 및 탄산칼륨 (260 mg, 1.89 mmol)의 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반했다. rt로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물 및 염수로 세척했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여 건조했다. 조물질을 pre-TLC (EA:PE=1:10, v/v)로 정제하여 표제 생성물 (70 mg, Y: 32%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 352.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.04 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.58 - 6.45 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.57 - 3.38 (m, 2H), 3.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 2H), 1.81 - 1.75 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0771] *단계 2: tert-부틸 (1R,5S)-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트의 제조.*

[0772] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 (1R,5S)-3-(3-플루오로-4-니트로페닐)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (70 mg, 0.19 mmol) 및 Pd/C (10 mg)의 혼합물을 수소로 3회 rt에서 퍼징했다. 혼합물을 1시간 동안 rt에서 수소 하에 교반했다. 촉매를 여과 제거하고 여액을 농축하여 표제 생성물 (60 mg, Y: 94%)을 분홍색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 322.0.

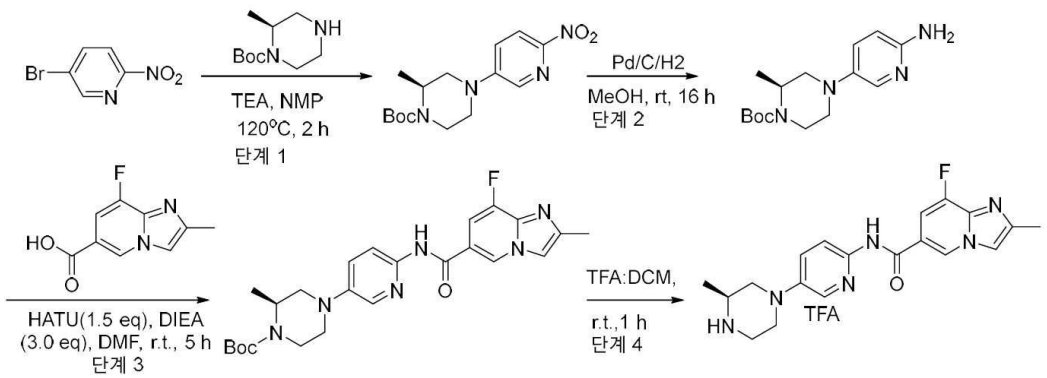
[0773] *단계 3: tert-부틸 (1R,5S)-3-(3-플루오로-4-(2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미도)페닐)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트의 제조.*

[0774] DMF (2 mL) 중 2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실산 (41 mg, 0.23 mmol), tert-부틸 (1R,5S)-3-(4-아미노-3-플루오로페닐)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (50 mg, 0.16 mmol) 및 DIPEA (60 mg, 0.46 mmol)의 교반한 용액에 HATU (89 mg, 0.23 mmol)를 rt에서 첨가했다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 물로 희석한 후, 침전물을 여과 수집했다. 고체를 PE/EA (10:1)로 세척하고 건조하여 표제 생성물 (66 mg, Y: 74%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 481.2.

[0775] *단계 4: N-(4-((1R,5S)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-플루오로페닐)-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[0776] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (1R,5S)-3-(3-플루오로-4-(2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미도)페닐)-3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (66 mg, 0.14 mmol)의 용액에 HCl-디옥산 (4 M, 0.5 mL, 2 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 rt로 가온되도록 하고 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 EA로 처리했다. 고체를 여과하여 수집하고 EA로 세척했다. 고체를 진공에서 건조하여 표제 생성물을 황색 고체로 제공했다 (16 mg, 수율: 27%). ESI-MS $(M+H)^+$: 381.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 9.42 - 9.27 (m, 3H), 9.06 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.84 - 7.72 (m, 1H), 6.99 - 6.86 (m, 1H), 6.82 - 6.73 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.03 - 1.90 (m, 4H).

[0777] **실시예 16. (S)-8-플루오로-2-메틸-N-(5-(3-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 TFA 염 (화합물 107).**

[0778] 

[0779] *단계 1: tert-부틸 (S)-2-메틸-4-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진- 1-카르복실레이트의 제조.*

[0780] NMP (15 mL) 중 5-브로모-2-니트로피리딘 (1 g, 4.93 mmol) 및 tert-부틸 (S)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.1 g, 5.42 mmol)의 현탁액에 TEA (1.5 g, 14.8 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 6시간 동안 120℃에서 교반했다. rt로 냉각시키고 물로 희석한 후, 혼합물을 EA로 추출했다. 합한 유기물을 염수 및 물로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조하고 농축하여 건조했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 (PE/EA = 3:1)으로 정제했다. 생성물을 황색 고체로 얻었다 (1 g, Y: 63%). ESI-MS $(M+H)^+$: 323.0.

[0781] *단계 2: tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0782] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 (S)-2-메틸-4-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 3.11 mmol)의 혼합물에 Pd/C (100 mg)를 첨가했다. 반응 혼합물을 1시간 동안 rt에서 수소 분위기 (풍선 압력) 하에 교반했다. 용매를 여과하고 여과 케이크를 MeOH (50 mL)로 세척했다. 여액을 농축하여 원하는 생성물을 자색 반고체 (750 mg, 수율: 83%)로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 293.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.60 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 6.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 4.18 (br s, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

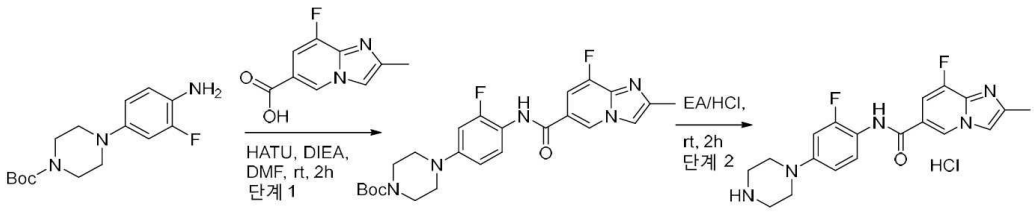
[0783] *단계 3: tert-부틸 (S)-4-(6-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0784] DMF (8 mL) 중 8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (300 mg, 1.95 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (299 mg, 1.54 mmol), DIEA (399 mg, 3.09 mmol) 및 HATU (585 mg, 1.54 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 5시간 동안 교반했다. 물로 희석한 후, 혼합물을 여과하고 케이크를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)로 정제하여 표제 생성물 (280 mg, 33%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 469.0.

[0785] *단계 4: (S)-8-플루오로-2-메틸-N-(5-(3-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 TFA 염의 제조.*

[0786] DCM (10 ml) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.21 mmol)의 용액에 TFA (1mL)를 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 1시간 동안 rt에서 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 DCM (5 m)으로 희석하고 다시 농축했다. 잔류물을 Prep-HPLC로 정제하여 표제 생성물 (31.72 mg, 수율: 41%)을 적색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 369.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 9.25 - 9.24 (m, 2H), 8.85 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 9.2, 3.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 2H), 3.45 - 3.42 m, 2H), 3.19 - 3.17 (m, 1H), 3.01 - 2.98 (m, 1H), 2.80 - 2.76 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0787] **실시예 17. 8-플루오로-N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-2-메틸이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 108).**

[0788] 

[0789] *단계 1: tert-부틸 4-(3-플루오로-4-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6- 카르복스아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0790] DMF (10 mL) 중 8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (100 mg, 0.52 mmol), tert-부틸 4-(4-아미노-3-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (168 mg, 0.57 mmol) 및 DIEA (335 mg, 2.60 mmol)의 교반한 용액에 HATU (396 mg, 1.04 mmol)를 rt에서 첨가했다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 농

축한 후, 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (123 mg, 수율: 51.2%)을 갈색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 472.4.

[0791] *단계 2: 8-플루오로-N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-2-메틸이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[0792] EtOAc (1 mL) 중 tert-부틸 4-(3-플루오로-4-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6- 카르복스아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.11 mmol)의 용액에 HCl-EA(3M, 1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 동결건조하여 표제 생성물을 얻었다 (35 mg, 수율: 70%). ESI-MS $(M+H)^+$: 372.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.26 (s, 1H), 8.30 - 8.17 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 17.9, 11.5 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.39 (d, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.62 (s, 3H).

[0793] **실시예 18. N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-2,8-디메틸이미다조[1,2-a] 피라진-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 109).**



[0794]

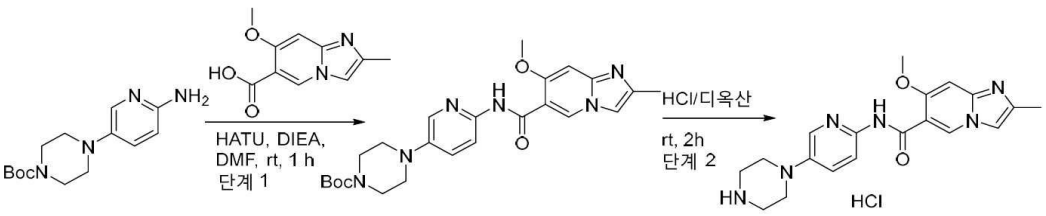
[0795] *단계 1: tert-부틸 4-(4-(2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미도)-3- 플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0796] DMF (8 mL) 중 2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실산 (50 mg, 0.26 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 4-(4-아미노-3-플루오로페닐)피페라진 -1-카르복실레이트 (115 mg, 0.39 mmol), DIEA (101 mg, 0.78 mmol) 및 HATU (149 mg, 0.39 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 5시간 동안 교반하고 물 (10 mL)로 켄칭했다. 혼합물을 여과하고 케이크를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)로 정제하여 tert-부틸 4-(4-(2,8-디메틸이미다조 [1,2-a]피라진-6-카르복스아미도)-3-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 41%)를 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 469.3.

[0797] *단계 2: N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-2,8-디메틸이미다조[1,2-a] 피라진-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[0798] tert-부틸 4-(4-(2,8-디메틸이미다조 [1,2-a]피라진-6-카르복스아미도) -3-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.11 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl (5 mL)을 rt에서 첨가했다. 혼합물을 1시간 동안 rt에서 교반했다. 침전물을 여과하고 동결건조하여 N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-2,8-디메틸이미다조 [1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (3 mg, 수율: 7.6%)를 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 369.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.23 (s, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.46 (s, 3H).

[0799] **실시예 19. 7-메톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복스아미드 HCl 염 (화합물 110).**



[0800]

[0801] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)피페라진-1-카*

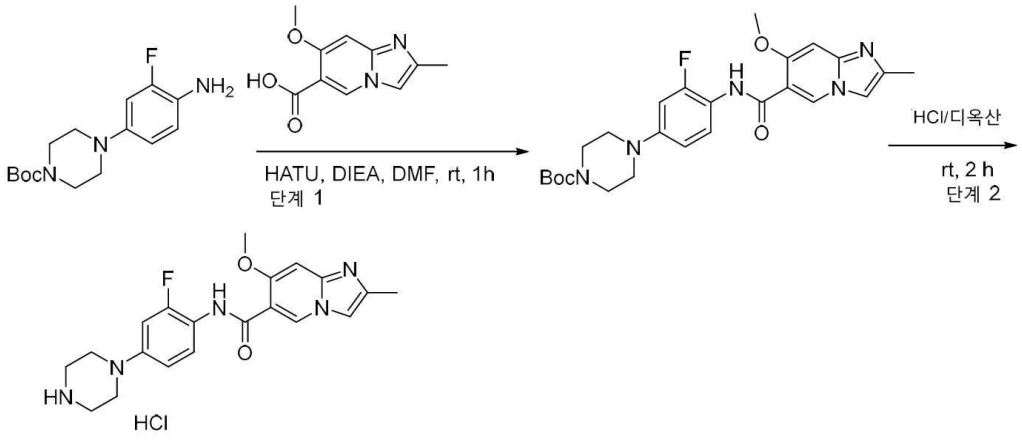
르복실레이트의 제조.

[0802] DMF (4 mL) 중 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (100 mg, 0.48 mmol), tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (140 mg, 0.49 mmol) 및 DIEA (190 mg, 1.46 mmol)의 교반한 용액에 HATU (289 mg, 0.76 mmol)를 rt에서 첨가했다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 물로 희석한 후, 고체를 여과하여 수집하고 MeCN으로 세척하여 생성물 (100 mg, Y: 44.8%)을 담갈색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 467.3. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.10 - 8.08 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.47 (br.s, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).

[0803] *단계 2: 7-메톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복스아미드 HCl 염의 제조.*

[0804] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.214 mmol)의 용액에 HCl-디옥산 (4 M, 0.5 mL)을 rt에서 첨가하고 1시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 동결건조하여 7-메톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조 [1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 HCl 염 (17 mg, 수율: 21. 8%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 367.2. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91 (s, 1H), 9.82 (s, 2H), 9.23 (s, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.48 (s, 4H), 3.20 (s, 4H), 2.45 (s, 3H).

[0805] **실시예 20. N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-7-메톡시-2- 메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 염화수소 (화합물 111).**



[0806]

[0807] *단계 1: tert-부틸 4-(3-플루오로-4-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6- 카르복스아미도)페닐) 피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

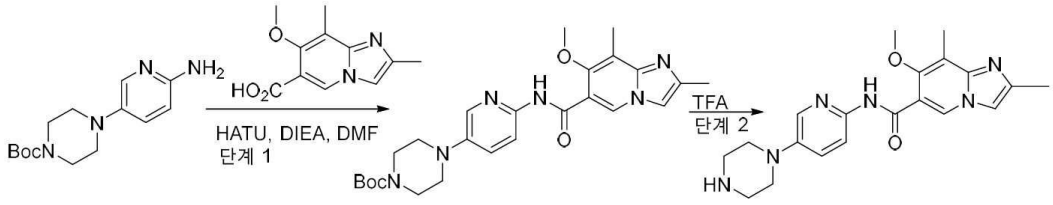
[0808] DMF (4 mL) 중 7-메톡시-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (100 mg, 0.48 mmol), tert-부틸 4-(4-아미노-3-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (130 mg, 0.49 mmol) 및 DIEA (190 mg, 1.46 mmol)의 교반한 용액에 HATU (289 mg, 0.76 mmol)를 rt에서 첨가했다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 물로 희석한 후, 고체를 여과하여 수집하고 MeCN으로 세척하여 표제 생성물 (30 mg, Y: 12.8%)을 담갈색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 484.3.

[0809] *단계 2: N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-7-메톡시-2- 메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 염화수소의 제조.*

[0810] 1,4-디옥산 (1 mL) 중 tert-부틸 4-(3-플루오로-4-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복스아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (30 mg, 0.06 mmol)의 용액에 HCl-디옥산 (4 M, 0.5 mL)을 rt에서 첨가하고 1시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 동결건조하여 N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일) 페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (12 mg, 수율: 52.2%)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 9.68 (s, 2H), 9.24 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.45 (s, 4H), 3.18 (s, 4H), 2.46 (s, 3H). ESI-MS $(M+H)^+$: 384.2.

[0811] **실시예 21. 7-메톡시-2,8-디메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 112).**

[0812] 

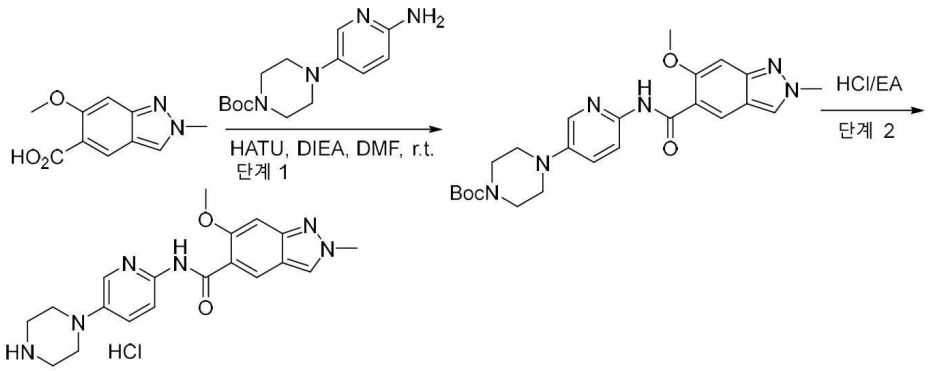
[0813] *단계 1: tert-부틸4-(6-(7-메톡시-2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6- 카르복스아미도)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0814] DMF (5 mL) 중 7-메톡시-2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (100 mg, 0.45 mmol), tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (152 mg, 0.55 mmol) 및 DIEA (176 mg, 1.36 mmol)의 교반한 용액에 HATU (259 mg, 0.681 mmol)를 rt에서 첨가했다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EA/물 (100 mL, 1:1)로 처리했다. 유기상을 분리하고 수성상을 EA (50 mLx1)로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산화나트륨 상에서 건조했다. 혼합물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/MeCN)로 정제하여 tert-부틸 4-(6-(7-메톡시-2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도) 피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (60 mg, 수율: 27.6%)를 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 481.1.

[0815] *단계 2: 7-메톡시-2,8-디메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복스아미드 HCl 염의 제조.*

[0816] EA (3 mL) 중 tert-부틸 tert-부틸 4-(6-(7-메톡시-2,8-디메틸이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복스아미도)피리딘- 3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (60 mg, 0.124 mmol)의 용액에 HCl-EA (3 M, 2 mL)를 0℃에서 첨가하고 혼합물을 rt로 가온되도록 하고 1시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% HCl/MeCN)로 정제하여 표제 생성물 (5.0 mg, 수율: 10.6%)을 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.16 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.69 - 3.61 (m, 4H), 3.48 - 3.40 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.57 (s, 3H). ESI-MS $(M+H)^+$: 381.1.

[0817] **실시예 22. 6-메톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘- 2-일)-2H-인다졸-5- 카르복스아미드 HCl 염 (화합물 113).**

[0818] 

[0819] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸- 5-카르복스아미도) 피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

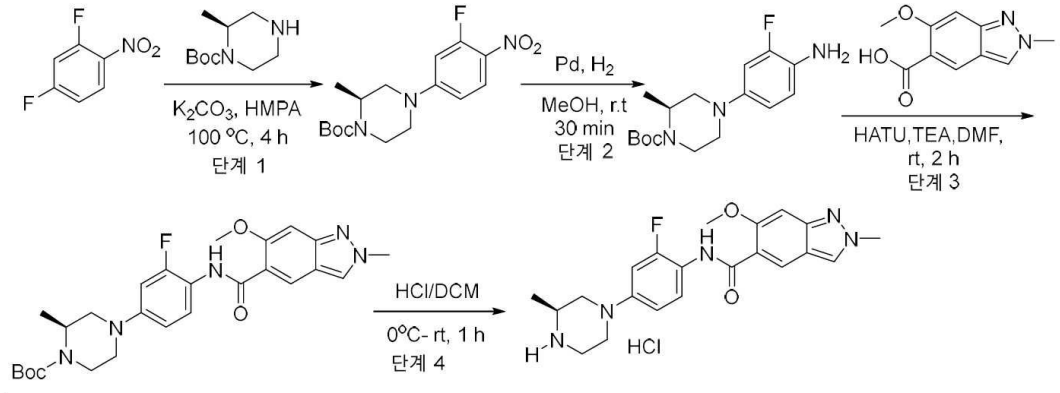
[0820] DMF (6 mL) 중 6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (80 mg, 0.38 mmol), tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (128 mg, 0.46 mmol) 및 DIEA (152 mg, 1.16 mmol)의 교반한 용액에 HATU (220

mg,0.58 mmol)를 rt에서 첨가했다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EA/물 (40 mL, 1:1)로 처리했다. 유기상을 분리하고 수성상을 EA (25 mL)로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산화나트륨 상에서 건조했다. 감압 하에 농축한 후, 조물질을 C18 플래시 (물 중 0.1% FA/CH_3CN)로 정제하여 tert-부틸 4-(6-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5- 카르복스아미도)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (60 mg, Y: 33.2%)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.31 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.03 - 7.97 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.64 - 3.57 (m, 4H), 3.15 - 3.09 (m, 4H), 1.62 (s, 9H). ESI-MS $(M+H)^+$: 467.3.

[0821] *단계 2: 6-메톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘- 2-일)-2H-인다졸-5- 카르복스아미드 HCl 염의 제조.*

[0822] EA (2 mL) 중 4-(6-(6-메톡시-2- 메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리딘-3-일) 피페라진-1-카르복실레이트 (60 mg, 0.129 mmol)의 용액에 HCl-EA (3 M, 2 mL)를 0℃에서 첨가하고 혼합물을 rt로 가온되도록 하고 1시간 동안 교반했다. 농축한 후, 고체를 여과하여 수집하고 EA로 3회 (3 mL x3) 세척했다. 고체를 진공 하에 55℃에서 건조하여 표제 생성물 (10 mg, 수율: 21.2%)을 담황색 고체로 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.66 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (dd, *J* = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.29 (s, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 4H). ESI-MS $(M+H)^+$: 367.2.

[0823] **실시예 23. (S)-N-(2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)페닐)-6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 HCl 염 (화합물 114).**

[0824] 

[0825] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(3-플루오로-4-니트로페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0826] HMPA (50 ml) 중 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠 (5 g, 21 mmol), K_2CO_3 (6.9 g, 50 mmol) 및 tert-부틸 (S)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (4.2g, 21 mmol)의 혼합물을 100℃로 4시간 동안 가열했다. rt로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (300 mL)로 희석하고 물 (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여 건조했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 (EA:PE=1:5, v/v)으로 정제하여 표제 생성물 (4 g, Y: 80%)을 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 14.8, 2.6 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.51 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 3.14 - 3.05 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[0827] *단계 2: tert-부틸 (S)-4-(4-아미노-3-플루오로페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0828] MeOH (50 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(3-플루오로-4-니트로페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2g, 5.9 mmol) 및 Pd/C (320 mg, 10% wt/wt)의 혼합물을 수소로 3회 rt에서 퍼징했다. 혼합물을 30분 동안 rt에서 수소 하에 교반했다. 촉매를 여과 제거하고 여액을 농축하여 표제 화합물을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.77 - 6.69 (m, 1H), 6.62 (dd, *J* = 13.4, 2.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 3.32 - 3.12 (m, 3H), 2.79 - 2.76

(m, 1H), 2.61 - 2.59 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ESI-MS $(M+H)^+$: 310.2.

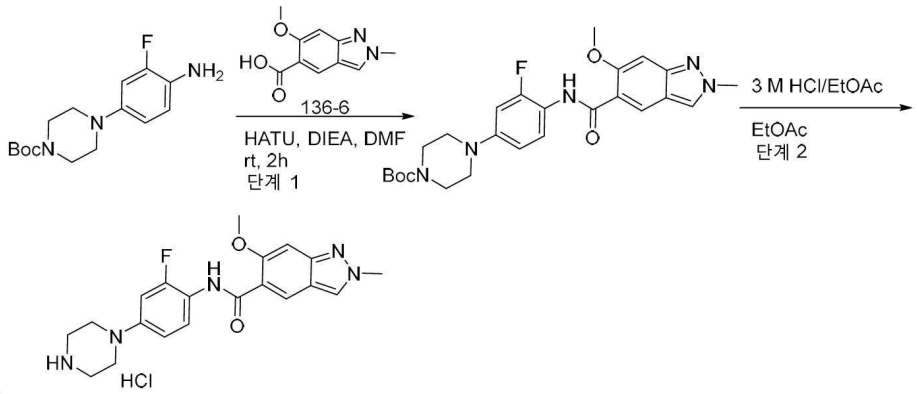
[0829] *단계 3: tert-부틸 (S)-4-(3-플루오로-4-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0830] DMF (10 mL) 중 6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (80 mg, 0.38 mmol), tert-부틸 (S)-4-(4-아미노-3-플루오로페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (181 mg, 0.58 mmol) 및 DIEA (253 mg, 0.76 mmol)의 교반한 용액에 HATU (297 mg, 0.78 mmol)를 rt에서 첨가했다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EA/물 (100 mL, 1:1)로 처리했다. 유기상을 분리하고 수성상을 EA (50 mLx1)로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산화나트륨 상에서 건조했다. 감압 하에 농축한 후, 조물질을 EA/PE (1:10, v/v, 5 mL)로 30분 동안 rt에서 슬러리화했다. 그 다음 고체를 여과하여 수집하고 EA/PE (1:10, v/v, 3 mL x 3)로 세척했다. 생성물 (90 mg, Y: 49%)을 담갈색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 498.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 11.7, 6.7 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 6.72 - 6.56 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.95 - 3.91 (m, 1H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 3.33 - 3.30 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.94 - 2.90 (m, 1H), 2.79 - 2.71 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.30 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[0831] *단계 4: (S)-N-(2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)페닐)-6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 HCl 염의 제조.*

[0832] EtOAc (1 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(3-플루오로-4-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (64 mg, 0.141 mmol)의 용액에 HCl-EA(3M, 1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 동결건조하여 (S)-N-(2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일) 페닐)-6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5- 카르복스아미드 하이드로클로라이드 (35.3 mg, 수율: 60%)를 얻었다. .ESI-MS (M+H)+: 398. 1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.00 - 6.85 (m, 2H), 4.30 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 3.85 - 3.81 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 1H), 3.09 - 2.95 (m, 1H), 2.85 - 2.82 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0833] **실시예 24. N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 HCl 염 (화합물 115).**



[0834]

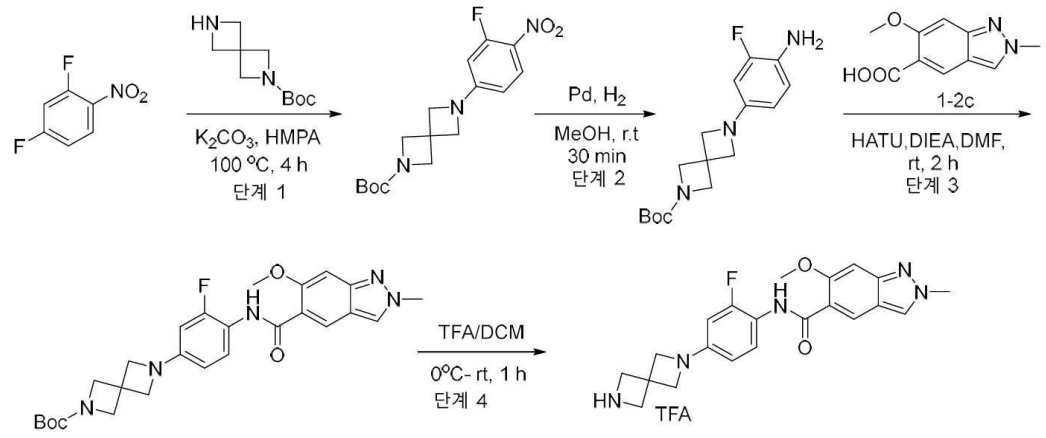
[0835] *단계 1: tert-부틸 4-(3-플루오로-4-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0836] DMF (3 mL) 중 6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (60 mg, 0.29 mmol), tert-부틸 4-(4-아미노-3-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (96 mg, 0.32 mmol) 및 DIEA (114 mg, 0.87 mmol)의 교반한 용액에 HATU (150 mg, 0.39 mmol)를 rt에서 첨가했다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (80 mg, 수율: 57.1%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 484.1 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.24 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.42 (dd, *J* = 11.6, 6.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.75 - 6.68 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.60 - 3.57 (m, 4H), 3.14 - 3.09 (m, 4H), 1.49 (s, 9H).

[0837] *단계 2: N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드HCl 염의 제조.*

[0838] EA (0.5 mL) 중 tert-부틸 4-(3-플루오로-4-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5- 카르복스아미도)페닐)피페라진-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.16 mmol)의 용액에 HCl-EA (3 M, 0.5 mL)를 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 동결건조하여 표제 생성물 (35 mg, 수율: 55.5%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 383.9. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.70 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.96 (dd, *J* = 13.6, 2.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.31 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 3.46 - 3.43 (m, 4H), 3.39 - 3.36 (m, 4H).

[0839] **실시예 25. N-(2-플루오로-4-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)-6-메톡시-2- 메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 TFA 염 (화합물 116).**



[0840]

[0841] *단계 1: tert-부틸6-(3-플루오로-4-니트로페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄- 2-카르복실레이트의 제조.*

[0842] HMPA (10 mL) 중 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠 (722 mg, 4.54 mmol), K_2CO_3 (732 mg, 5.30 mmol) 및 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 (300 mg, 1.51 mmol)의 혼합물을 100℃로 4시간 동안 가열했다. rt로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (60 mL)로 희석하고 물 (60 mL) 및 염수 (60 mL)로 세척했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여 건조했다. 조물질을 pre-TLC (EA:PE=1:5, v/v)로 정제하여 표제 생성물 (260 mg, Y: 50.9%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 338.1.

[0843] *단계 2: tert-부틸 4-(4-아미노-3-플루오로페닐)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0844] MeOH (30 mL) 중 tert-부틸 6-(3-플루오로-4-니트로페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2 -카르복실레이트 (460 mg, 1.36 mmol) 및 Pd/C (92 mg, 20% wt/wt)의 혼합물을 수소로 3회 rt에서 퍼징했다. 혼합물을 30분 동안 rt에서 수소 하에 교반했다. 촉매를 여과 제거하고 여액을 농축하여 표제 생성물을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.70 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.19 (dd, *J* = 12.5, 2.3 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 4.07 (br.s, 4H), 3.87 (br.s, 4H), 1.44 (s, 9H).

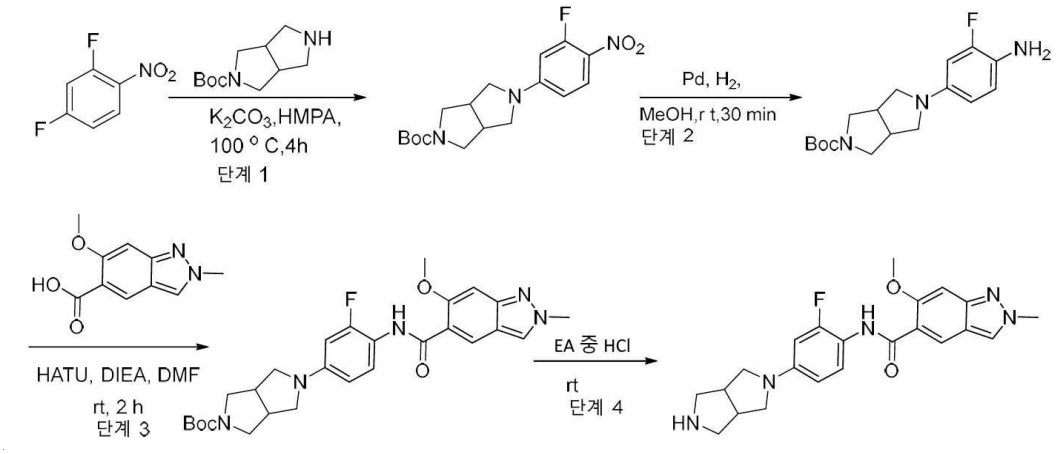
[0845] *단계 3: tert-부틸6-(3-플루오로-4-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도) 페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조.*

[0846] DMF (3 mL) 중 6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (60 mg, 0.29 mmol), tert-부틸 6-(4-아미노-3-플루오로페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2- 카르복실레이트 (80 mg, 0.26 mmol) 및 DIEA (114 mg, 0.87 mmol)의 교반한 용액에 HATU (150 mg, 0.38 mmol)를 rt에서 첨가했다. 첨가가 완료된 후, 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (50 mg, 수율: 39.0%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 496.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.15 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.34 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.24 (dd, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.10 (s, 4H), 4.08 (s, 3H), 3.96 (s, 4H), 1.45 (s, 9H).

[0847] *단계 4: N-(2-플루오로-4-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐)-6-메톡시-2- 메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 TFA 염의 제조.*

[0848] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 6-(3-플루오로-4-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)페닐)-2,6-디아자스피로[3.3] 헵탄-2-카르복실레이트 (50 mg, 0.10 mmol)의 용액에 TFA (1 mL)를 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (10 mg, 수율: 25%)을 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.82 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.43 - 6.27 (m, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.14 (s, 3H), 3.98 (d, *J* = 3.5 Hz, 7H). ESI-MS (M+H)$^+$: 396.1.

[0849] **실시예 26. N-(2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)페닐)-6- 메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 (화합물 117).**

[0850] 

[0851] *단계 1: tert-부틸 5-(3-플루오로-4-니트로페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트의 제조.*

[0852] HMPA (8.00 mL) 중 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠 (450 mg, 2.83 mmol), K_2CO_3 (391 mg, 2.83 mmol) 및 tert-부틸 헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1*H*)-카르복실레이트 (300 mg, 1.41 mmol)의 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 가열했다. rt로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100.0 mL)로 희석하고 물 (60.0 mL) 및 염수 (30.0 mL)로 세척했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 농축한 후, 조물질을 겔 실리카 크로마토그래프 (PE:EA=10:1-5:1)로 정제하여 표제 생성물 (270 mg, Y: 64.5%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H-56)$^+$: 296.1.

[0853] *단계 2: tert-부틸 5-(4-아미노-3-플루오로페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트의 제조.*

[0854] EA (5.00 mL) 중 tert-부틸 5-(3-플루오로-4-니트로페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1*H*)-카르복실레이트 (270 mg, 0.912 mmol) 및 Pd/C (50.0 mg)의 혼합물을 수소로 3회 rt에서 퍼징했다. 혼합물을 밤새 rt에서 수소 하에 교반했다. 촉매를 여과 제거하고 여액을 농축하여 표제 생성물을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS (M+H)$^+$: 322.1.

[0855] *단계 3: tert-부틸 5-(3-플루오로-4-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도) 페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트의 제조.*

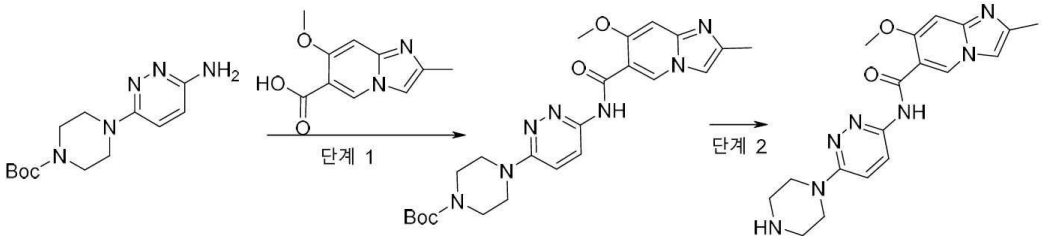
[0856] DMF (8 mL) 중 tert-부틸 5-(4-아미노-3-플루오로페닐)헥사하이드로피롤로[3,4-c] 피롤-2(1H)-카르복실레이트 (100 mg, 0.31 mmol)의 혼합물에 6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (128 mg, 0.62 mmol), DIEA (121 mg, 0.93 mmol) 및 HATU (178 mg, 0.47 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 물로 희석한 후, 혼합물을 여과하고 케이크를 C18 (물 중 0.1% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (40 mg, 25%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 510.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.51 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.75 (dd, *J* = 8.8, 6.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.83 (dd, *J* = 11.1, 2.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.69 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.63 (dd, *J* = 11.3, 7.9 Hz, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.24 (dd, *J* = 11.3, 4.0 Hz, 2H), 3.09 (d,

J = 9.0 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 8.6, 5.1 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H).

[0857] *단계 4: N-(2-플루오로-4-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)페닐)-6- 메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[0858] tert-부틸 5-(3-플루오로-4-(6- 메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5- 카르복스아미도)페닐)헥사하이드로피롤로 [3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (40 mg, 0.078 mmol)의 용액에 HCl-EA (3 M, 5 mL)를 RT에서 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 rt에서 교반했다. 침전물을 여과하고 동결건조하여 표제 생성물 (24 mg, 수율: 75%)을 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.8, 6.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 10.8, 2.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.3, 2.7 Hz, 1H), 4.32 (s, 3H), 4.13 (s, 3H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.19 - 3.15 (m, 6H). ESI-MS (M+H)$^+$: 410.2.

[0859] **실시예 27. 7-메톡시-2-메틸-N-[6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 118).**

[0860] 

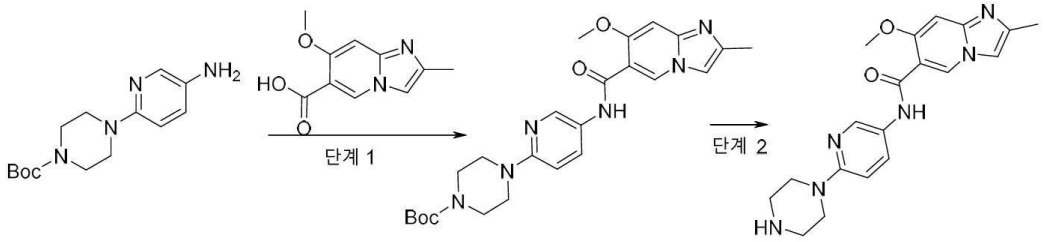
[0861] *단계 1: 4-(6-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6- 아미도피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0862] 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (0.229 g, 1.11 mmol)를 DMF (4 mL)에 현탁시키고 에틸비스(프로판-2-일)아민 (0.215 g, 1.66 mmol, 290.0 μL, 1.5 equiv.)를 첨가한 후 [(디메틸아미노)(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸리덴]디메틸아자늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (0.506 g, 1.33 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 30분 동안 r.t에서 교반했다. 그 다음, *tert*-부틸 4-(6-아미노피리다진-3- 일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.223 g, 798.34 μmol)를 한 번에 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 r.t에서 교반했다. 형성된 침전물을 여과하고, MeCN (2 mL), MTBE (2 mL)로 세척하고, 진공에서 건조하여 순수한 *tert*-부틸 4-(6-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트를 얻었다 (0.120 g, 256.67 μmol, 23.1% 수율). ESI-MS (M+H)$^+$: 468.4.

[0863] *단계 2: 7-메톡시-2-메틸-N-[6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 TFA 염의 제조.*

[0864] 디클로로메탄 (15 mL) 중 *tert*-부틸 4-(6-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도피리다진- 3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.050 g, 106.97 μmol)의 교반한 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (0.122 g, 1.07 mmol)을 한 번에 첨가하고 결과 혼합물을 밤새 r.t에서 교반했다. 용매를 증발시키고 잔류물을 MTBE/MeCN (5/2 mL)으로 분쇄했다. 침전물을 여과하고 진공에서 건조하여 7-메톡시-2-메틸-N-[6-(피페라진-1-일)피리다진- 3-일]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 TFA 염 (0.042 g, 101.78 μmol, 정량)을 백색 고체로 얻었다. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.07 - 8.82 (br s, 2H), 8.19 (d, J = *9.9 Hz*, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (d, J = *9.8 Hz*, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.77 (s, 4H), 3.23 (s, 4H). ESI-MS (M+H)$^+$: 368.2.

[0865] **실시예 28. 7-메톡시-2-메틸-N-[6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 119).**



[0866]

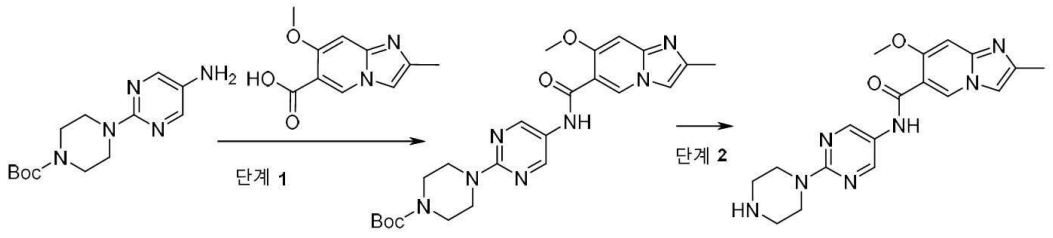
[0867] *단계 1: tert-부틸 4-(5-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2- a]피리딘-6-아미도피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0868] 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (0.200 g, 969.94 μmol)을 DMF (4 mL)에 현탁시키고 에틸비스(프로판-2-일)아민 (0.314 g, 2.43 mmol)을 첨가한 후 [(디메틸아미노)(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸리덴]디메틸아자늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (0.443 g, 1.17 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 30분 동안 r.t에서 교반했다. 그 다음, *tert*-부틸 4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.270 g, 970.99 μmol)를 한 번에 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 r.t에서 교반했다. 형성된 침전물을 여과하고, MeCN (2 mL), MTBE (2 mL)로 세척하고, 진공에서 건조하여 순수한 *tert*-부틸 4-(5-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도피리딘- 2-일)피페라진-1-카르복실레이트를 얻었다 (0.250 g, 535.87 μmol, 55.2% 수율). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.86 (d, *J = 9.2 Hz*, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (d, *J = 8.9 Hz*, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.39 (s, 8H), 2.24 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). ESI-MS $(M+H)^+$: 467.2.

[0869] *단계 2: 7-메톡시-2-메틸-N-[6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 TFA 염의 제조의 제조.*

[0870] *tert*-부틸 4-(5-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘- 6-아미도피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.050 g, 107.25 μmol)를 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고 2,2,2-트리플루오로아세트산 (0.122 g, 1.07 mmol)을 첨가했다. 결과 혼합물을 밤새 r.t.에서 교반하고, 증발시키고 MTBE/MeCN (5/2 mL)의 혼합물로 분쇄했다. 형성된 침전물을 여과하고 진공에서 건조하여 원하는 7-메톡시-2-메틸-N-[6-(피페라진-1-일)피리딘-3- 일]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 TFA 염 (0.109 g, 226.88 μmol, 정량)을 회색 고체로 얻었다 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.64 (s, 4H), 3.17 (s, 4H), 2.40 (s, 3H). ESI-MS $(M+H)^+$: 367.2.

[0871] **실시예 29. 7-메톡시-2-메틸-N-(2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 120).**



[0872]

[0873] *단계 1: tert-부틸 4-(5-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

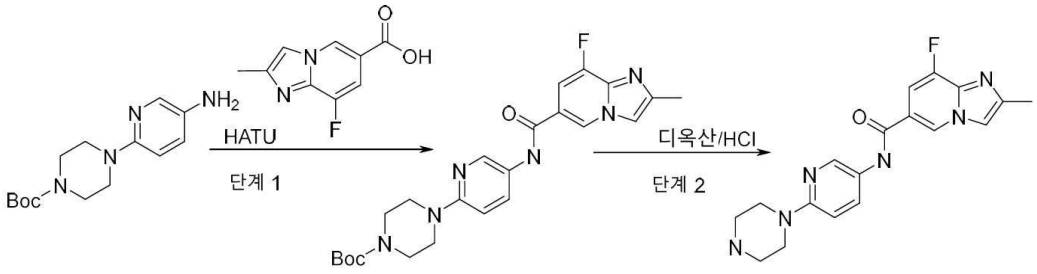
[0874] 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (0.200 g, 969.94 μmol)을 DMF (4 mL)에 현탁시키고 에틸비스(프로판-2-일)아민 (0.313 g, 2.42 mmol)을 첨가한 후 [(디메틸아미노)(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3- 일옥시)메틸리덴]디메틸아자늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (0.442 g, 1.16 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 30분 동안 r.t에서 교반했다. 그 다음, *tert*-부틸 4-(5-아미노피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.270 g, 969 μmol)를 한 번에 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 r.t에서 교반했다. 형성된 침전물을 여과하고, MeCN (2 mL), MTBE (2 mL)로 세척하고, 진공에서 건조하여 순수한 *tert*-부틸 4-(5-(7-메

톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트를 얻었다 (0.234 g, 500 μmol, 51.7% 수율). ESI-MS $(M+H)^+$: 468.2.

[0875] *단계 2: 7-메톡시-2-메틸-N-(2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 TFA 염의 제조.*

[0876] *tert*-부틸 4-(5-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리미딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.234 g, 500 μmol)를 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고 2,2,2-트리플루오로아세트산 (0.571 g, 5.01 mmol)을 첨가했다. 결과 혼합물을 밤새 r.t.에서 교반하고 증발시키고 MTBE/MeCN (5/2 mL)의 혼합물로 분쇄했다. 형성된 침전물을 여과하고 진공에서 건조하여 원하는 7-메톡시-2-메틸-N-(2-(피페라진-1-일)피리미딘-5-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 TFA 염 (0.215 g, 447 μmol, 정량)을 베이지색 고체로 얻었다. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.68 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (s, 4H), 3.15 (s, 4H), 2.40 (s, 3H). ESI-MS $(M+H)^+$: 368.2.

[0877] **실시예 30. 8-플루오로-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 121).**



[0878]

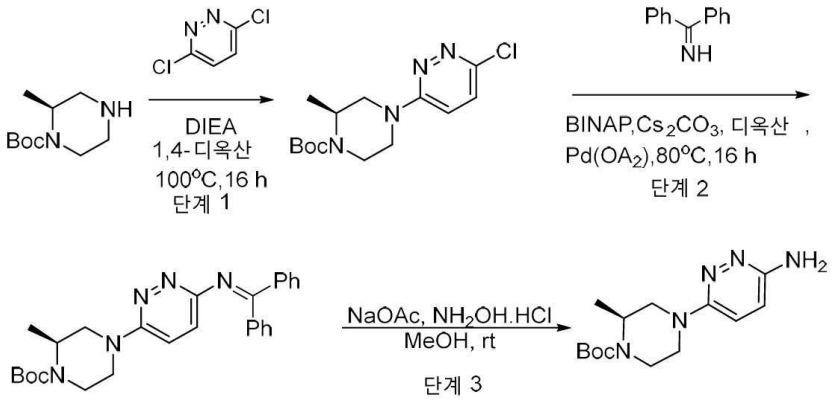
[0879] *단계 1: tert-부틸 4-(5-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2- a]피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0880] DMF (20 mL) 중 8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (0.5 g; 2.6 mmol), HATU (1.18 g; 3.12 mmol), tert-부틸 4-(5-아미노피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.7 g; 2.5 mmol) 및 TEA (0.72 mL; 5.2 mmol)의 혼합물을 r.t에서 14시간 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 유기물을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 증발시켜 조질의 표제 화합물 (0.9 g; 2 mmol; 79% 수율)을 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS: 455.2 $(M+H)^+$.

[0881] *단계 2: 8-플루오로-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 HCl의 제조.*

[0882] tert-부틸 4-(5-(8-플루오로-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6- 카르복스아미도)피리딘-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (0.9 g; 2 mmol)를 MeOH (20 mL)에 용해시켰다. 그 다음, 10% 디옥산/HCl 용액을 첨가하고 얻은 용액을 r.t에서 10시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 하이드로클로라이드 염으로 얻었다 (73 mg; 19% 수율). ESI-MS: 355.2 $(M+H)^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.18 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 3.33-3.39 (m, 4H), 2.74-2.82 (m, 4H), 2.38 (s, 3H).

[0883] **실시예 31. tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2- 메틸피페라진-1-카르복실레이트**

[0884] 

[0885] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-클로로피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0886] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 3,6-디클로로피리다진 (3.0 g, 15 mmol)의 용액에 DIEA (3.87 g, 30 mmol), tert-부틸 (S)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.4 g, 12 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 100℃에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 희석하고 EtOAc (50 mLx3)로 추출하고, 유기층을 황산화나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (PE/EA=5:1)로 정제하여 표제 생성물 (1.4 g, Y:36.8%)을 담황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 313.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.36 (br s, 1H), 4.15 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.92 (m, 2H), 3.37 (dd, *J* = 13.2, 4.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 3.11 - 3.08 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.19 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

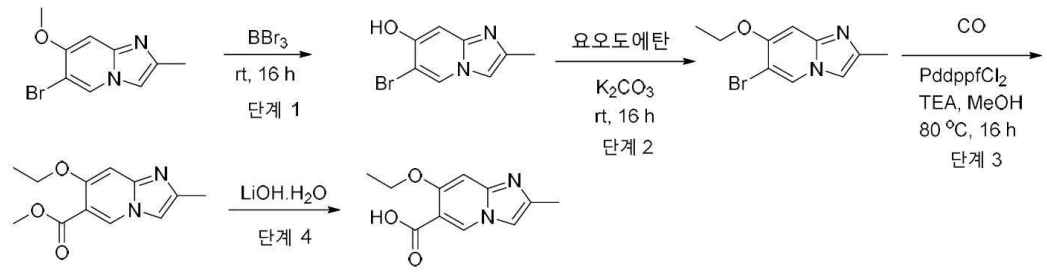
[0887] *단계 2: tert-부틸 (S)-4-(6-((디페닐메틸렌)아미노) 피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0888] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-클로로피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.4 g, 4.5 mmol)의 용액에 $Pd(OAc)_2$ (412 mg, 0.45 mmol), Cs_2CO_3 (3.0 g, 9.0 mmol), BINAP (518 mg, 0.9 mmol) 및 디페닐메탄이민 (851 mg, 6.6 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 밤새 질소 하에 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 유기층을 황산화나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (PE/EA=5:1)로 정제하여 표제 생성물 (590 mg, Y: 29.5%)을 담황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 458.2

[0889] *단계 3: tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0890] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-((디페닐메틸렌)아미노) 피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (590 mg, 1.3 mmol)의 용액에 NaOAc (320 mg, 3.9 mmol), $NH_2OH.HCl$ (449 mg, 6.5 mmol)을 첨가하고 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 결과 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 (25 mL)으로 중성화시키고, 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기상을 합하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조하고 감압 하에 농축했다. 조생성물을 *tert*-부틸 메틸 에테르 (10 mL)로 세척하여 표제 생성물 (330 mg, 조질)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 294.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.89 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 3H), 3.96 - 3.94 (m, 2H), 3.81 - 3.78 (m, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 3.13 - 3.07 (m, 1H), 2.92 - 2.87 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[0891] **실시예 32. 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복실레이트.**



[0892]

[0893] 단계 1: *6-브로모-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-올의 제조*

[0894] BBr_3 (210 mL, DCM 중 1M) 중 6-브로모-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (5 g, 21 mmol)의 용액을 rt에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨으로 희석하고 농축하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH=20:1)로 정제하여 표제 생성물 (2.8 g, Y: 58%)을 담황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 226.9. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 2.33 (s, 3H).

[0895] 단계 2: *6-브로모-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘의 제조.*

[0896] DMF (10 mL) 중 6-브로모-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-올(0.8 g, 3.5 mmol)의 용액에 요오도에탄 (0.6 ml, 7.1 mmol) 및 K_2CO_3 (0.966 mg, 7 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산화나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 (EA/PE=1:1)으로 정제하여 표제 생성물 (255 mg, Y: 28.2%)을 회색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 254.8/256.8. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.18 - 3.92 (m, 2H), 2.32 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.44 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

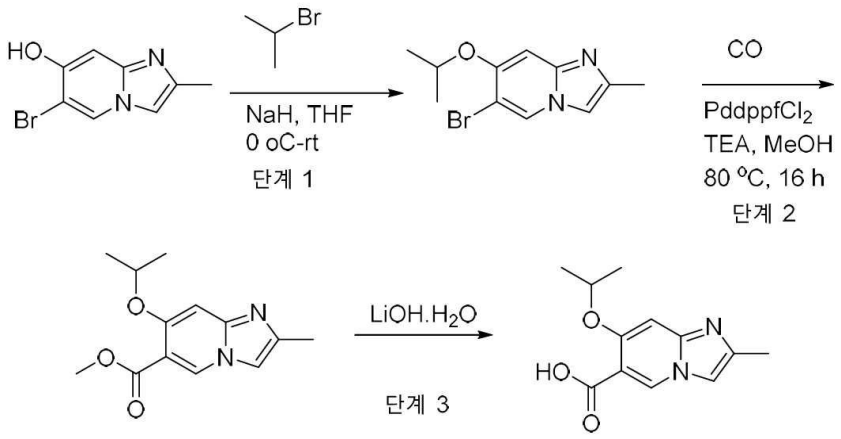
[0897] *단계 3: 메틸 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트의 제조.*

[0898] MeOH (10 mL) 중 6-브로모-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (255 mg, 1.00 mmol)의 용액에 TEA (303 mg, 3.00 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (73.2 mg, 0.1mmol)를 첨가했다. 혼합물을 CO로 3회 충전하고 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 희석하고 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척했다. 유기층을 황산화나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 표제 생성물 (220 mg, 조질)을 회색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 235.0.

[0899] 단계 4: *7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산의 제조.*

[0900] MeOH/물 (12 mL, 5:1) 중 메틸 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트 (210 mg, 0.9 mmol)의 혼합물에 $LiOH.H_2O$ (43 mg, 1.8 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 1M HCl을 사용하여 잔류물을 pH = 5로 조정했다. 잔류물을 역상 컬럼으로 정제하여 표제 생성물 (100 mg)을 회색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 221.0.

[0901] **실시예 33. 7-이소프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6- 카르복실산**



[0902]

[0903] *단계 1: 6-브로모-7-이소프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘의 제조.*

[0904] DMF (10 mL) 중 6-브로모-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-7-올(800 mg, 3.51 mmol)의 혼합물에 NaH (280 mg, 7.02 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반했다. 그 다음, 2-브로모프로판 (1.8 g, 10.53 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 EtOAc로 추출했다. 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EA)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (900 mg, 95% 수율), ESI-MS $(M+H)^+$: 269.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.77 - 4.73 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.31 (d7.2 Hz, 6H).

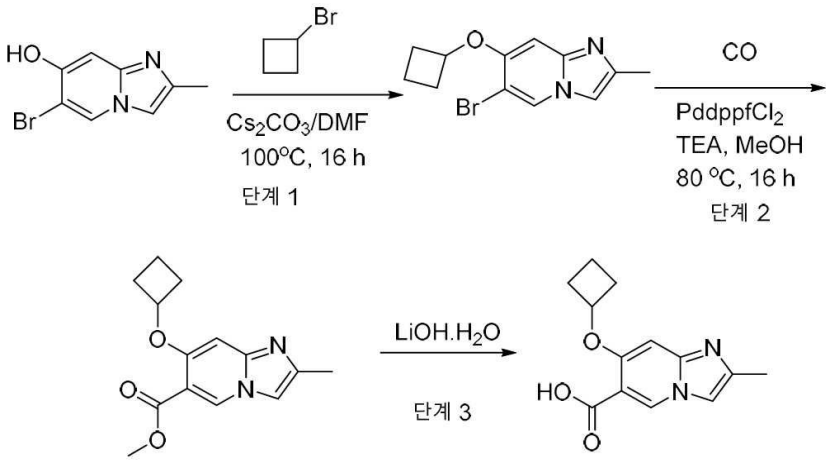
[0905] *단계 2: 메틸 7-이소프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘- 6-카르복실레이트의 제조.*

[0906] MeOH (20 mL) 중 6-브로모-7-이소프로폭시-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리딘 (400 mg, 1.48 mmol)의 혼합물에 TEA (449 mg, 4.44 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (108 mg, 0.15 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 CO로 3회 충전하고 밤새 80℃에서 CO 하에 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키도록 하고 농축했다. 잔류물을 추가 정제 없이 그대로 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 249.0.

[0907] *단계 3: 7-이소프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산의 제조.*

[0908] THF (5 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 메틸 7-이소프로폭시-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트 (400 mg, 1.61 mmol)의 혼합물에 $LiOH.H_2O$ (145 mg, 6.04 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 DCM (15 mL)으로 추출했다. HCl (1M)를 사용하여 수성상의 pH를 5로 조정했다. 수성상을 농축하여 흑색 고체로 제공하고 고체를 DCM으로 세척했다. 유기상을 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (420 mg, 조질). ESI-MS $(M+H)^+$: 235.1

[0909] **실시예 34. 7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복실산**



[0910]

[0911] *단계 1: 6-브로모-7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘의 제조.*

[0912] DMF (15 mL) 중 6-브로모-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-올(800 mg, 3.51 mmol), 브로모사이클로부탄 (2.37 g, 17.54 mmol), KI (291 mg, 1.75 mmol) 및 Cs_2CO_3 (3.43 g, 10.52 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고 EtOAc (60 mL x2)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE/EA=2:1)로 정제하여 표제 화합물 (630 mg, 64% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS(M+H)$^+$: 281.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.14 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.71 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.60 - 2.49 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.75 (m, 1H).

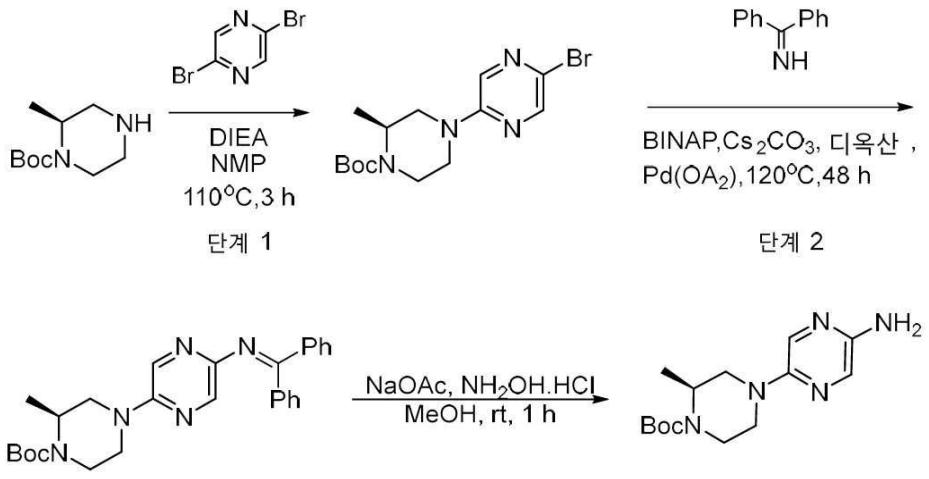
[0913] *단계 2: 메틸 7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트의 제조.*

[0914] MeOH (20 mL) 중 6-브로모-7-사이클로부톡시-2- 메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (630 mg, 2.24 mmol)의 혼합물에 TEA (679 mg, 6.72 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (183 mg, 0.22 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 밤새 80℃에서 CO 하에 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키도록 하고 농축했다. 잔류물을 추가 정제 없이 그대로 사용했다. ESI-MS (M+H)$^+$: 260.9

[0915] *단계 3: 7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산의 제조.*

[0916] THF (5 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 메틸 7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트 (300 mg, 1.14 mmol)의 혼합물에 $LiOH.H_2O$ (138 mg, 5.74 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 DCM (15 mL)으로 추출했다. HCl (1M)를 사용하여 수성상의 pH를 5로 조정했다. 수성상을 농축하여 흑색 고체로 제공하고 고체를 DCM으로 세척했다. 유기상을 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (450 mg, 조질). ESI-MS (M+H)$^+$: 247.2.

[0917] **실시예 35. tert-부틸 (S)-4-(5-아미노피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트**



[0918]

[0919] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(5-브로모피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[0920] NMP (60 mL) 중 2,5-디브로모피라진 (2.95 g, 12.50 mmol) 및 tert-부틸 (S)-2-메틸피페라진- 1-카르복실레이트 (3.00 g, 15.00 mmol)의 현탁액에 DIEA (3.23 g, 25.00 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 110℃에서 교반했다. rt로 냉각시킨 후, 혼합물을 물 150 mL 및 150 mL의 EA로 희석했다. EA 층을 분리하고, 염수 및 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하여 건조했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 (PE 중 10~50% EA)으로 정제했다. 생성물을 황색 고체로 얻었다 (3.30 g, Y: 62%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.34 (m, 1H), 4.07 - 4.02 (m, 1H), 3.97 - 3.93 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.18 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

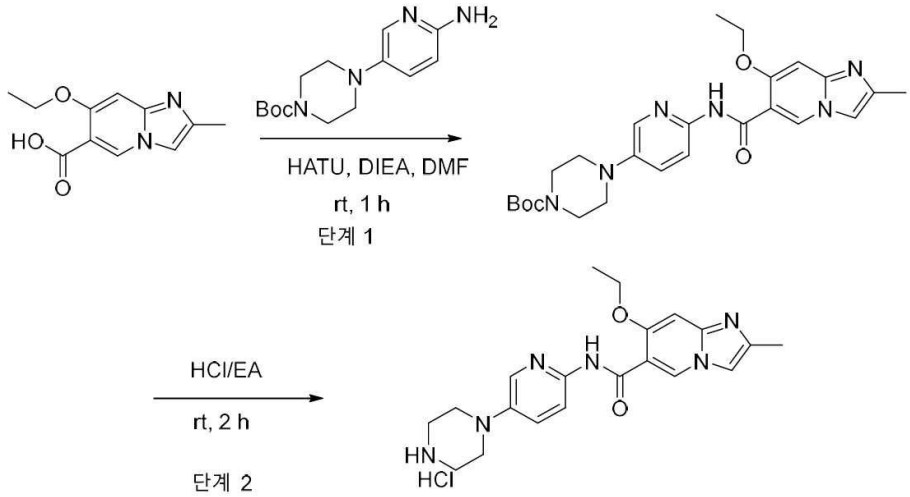
[0921] *단계 2: tert-부틸 (S)-4-(5-((디페닐메틸렌) 아미노)피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0922] 1,4-디옥산 (80 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(5-브로모피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (3.30 g, 9.27 mmol), 디페닐메탄이민 (2.01 g, 11.12 mmol), $Pd(OAc)_2$ (104 mg, 0.46 mmol), BINAP (577 mg, 0.93 mmol) 및 Cs_2CO_3 (6.04 g, 18.54 mmol)의 혼합물을 N_2로 3회 실온에서 퍼징했다. 그 다음 반응 혼합물을 120℃에서 48시간 동안 교반했다. rt로 냉각시킨 후, 혼합물을 물 (150 mL) 및 EA (150 mL)로 희석했다. EA 층을 분리하고, 염수 및 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하여 건조했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 (PE 중 10~50% EA)으로 정제했다. 생성물을 황색 고체로 얻었다 (1.50 g, 수율: 36%) ESI-MS: $[M+H]^+$ 458.2

[0923] *단계 3: tert-부틸 (S)-4-(5-아미노피라진-2-일)-2- 메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0924] MeOH (30 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(5-((디페닐메틸렌)아미노)피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.5 g, 3.28 mmol), $NH_2OH.HCl$ (1.13 g, 16.4 mmol) 및 NaOAc (807 mg, 9.84 mmol)의 혼합물을 1시간 동안 rt에서 교반했다. 물로 희석한 후, 혼합물을 EA (30 mL x 2)로 추출했다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조했다. 농축한 후, 조물질을 추가 여과 없이 다음 단계에 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.05 (br s, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 1H), 3.89 - 3.84 (m, 1H), 3.75 - 3.71 (m, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 1H), 3.00 - 2.97 (m, 1H), 2.82 - 2.76 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.25 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0925] **실시예 36. 7-에톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일) 이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 130).**



[0926]

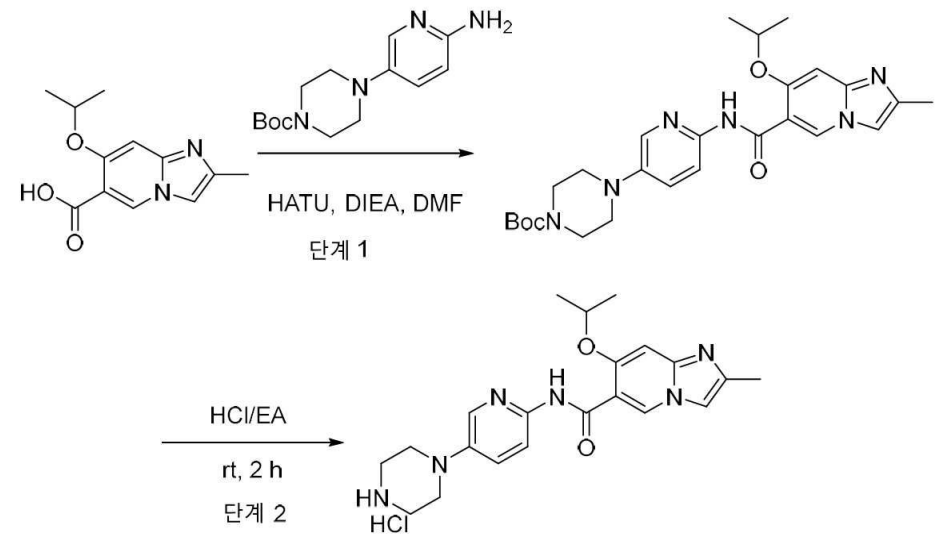
[0927] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0928] DMF (4 mL) 중 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (100 mg, 0.45 mmol)의 혼합물에 HATU (343 mg,0.9 mmol), DIEA(291 mg 0.9 mmol), tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일) 피페라진-1-카르복실레이트 (63 mg 0.23 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 조물질을 역상 컬럼으로 정제하여 표제 생성물 (20 mg, Y: 9.2%)을 회색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 481.57.

[0929] *단계 2: 7-에톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일) 이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[0930] 3M HCl/EA (2 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a 피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일) 피페라진-1-카르복실레이트 (70 mg, 0.145 mmol)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 물 (5 mL)에 용해시키고 동결건조시켜 표제 생성물 (8 mg, Y: 47.1%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 382. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.20 (s, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 2H), 7.89 - 7.87 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 4.47 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.55 - 3.53 (m, 4H), 3.44 - 3.42 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 1.60 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0931] **실시예 37. 7-이소프로폭시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 129)**



[0932]

[0933] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(7-이소프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)피페라진*

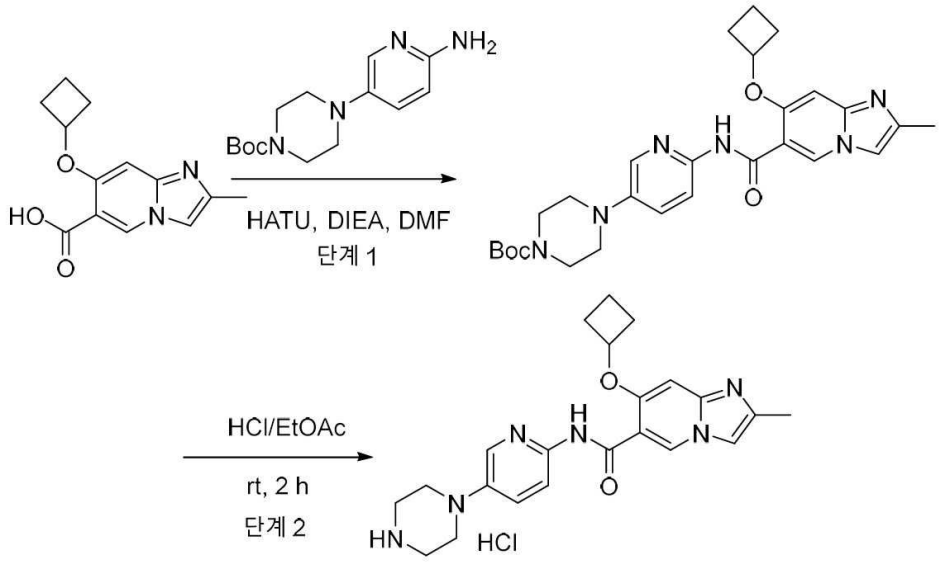
-1-카르복실레이트의 제조.

[0934] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6- 아미노피리딘-3-일) 피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.36 mmol)의 혼합물에 7-이소프로폭시-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (100 mg, 0.43 mmol), DIEA (140 mg, 1.08 mmol) 및 HATU (202 mg, 0.54 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 5시간 동안 교반하고 물 (10 mL)로 켄칭했다. 침전물을 여과하고 역상 컬럼 (물 중 0.1% FA/CH_3CN)으로 정제하여 표제 생성물 (30 mg, 34%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 495.1

[0935] *단계 2: 7-이소프로폭시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조*

[0936] Tert-부틸 4-(6-(7-이소프로폭시-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-6- 카르복스아미도)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (30 mg, 0.11 mmol)를 3M HCl /EA (5 mL)에 rt에서 용해시켰다. 혼합물을 1시간 동안 rt에서 교반했다. 침전물을 여과하고 고체를 건조하여 표제 생성물 (3.0 mg, 수율: 13%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 395.0 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.18 (s, 1H), 8.20 - 8.07 (m 2H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 5.09 - 5.03 (m, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 4H), 3.47 - 3.40 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 1.53 (dd, *J* = 5.9, 3.0 Hz, 6H).

[0937] **실시예 38. 7-사이클로부톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일) 이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 128)**



[0938]

[0939] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(7-이소프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

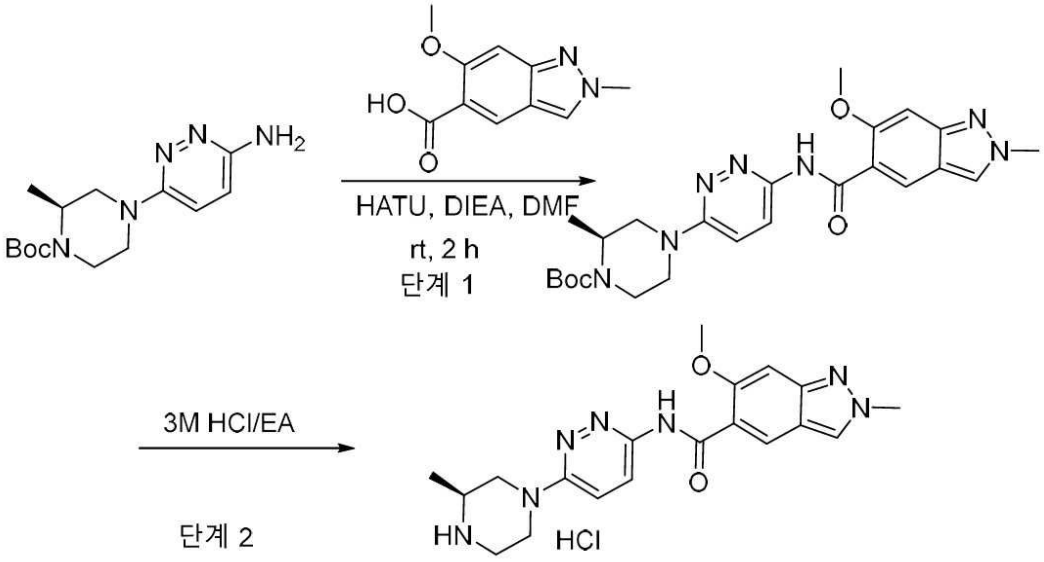
[0940] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.358 mmol)의 혼합물에 7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (133 mg, 0.54 mmol), DIEA (140 mg, 1.07 mmol) 및 HATU (205 mg, 0.54 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 5시간 동안 교반하고 물 (10 mL)로 희석했다. 침전물을 여과하고 역상 컬럼 (물 중 0.1% FA/CH_3CN)으로 정제하여 표제 생성물 (20 mg, 11%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 507.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.06 (s, 1H), 8.25 - 8.14 (m, 2H), 8.06 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.03 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.60 - 3.58 (m, 4H), 3.18 - 3.15 (m, 4H), 2.66 - 2.64 (m, 2H), 2.41 - 2.39 (m, 5H), 2.01 - 1.83 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

[0941] *단계 2: 7-사이클로부톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일) 이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조*

[0942] EA (1 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조 [1,2-a]

피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.04 mmol)의 용액에 3M HCl/EA (5 mL)를 rt에서 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 rt에서 교반했다. 침전물을 여과하고 고체를 진공 하에 건조하여 표제 생성물 (4 mg, 수율: 25%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 407.0. ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.20 (s, 1H), 8.29 - 8.17 (m, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.11 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 4H), 3.50 - 3.41 (m, 4H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.52 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 2.04 - 1.76 (m, 2H).

[0943] **실시예 39. (S)-6-메톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일) 피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 125).**



[0944]

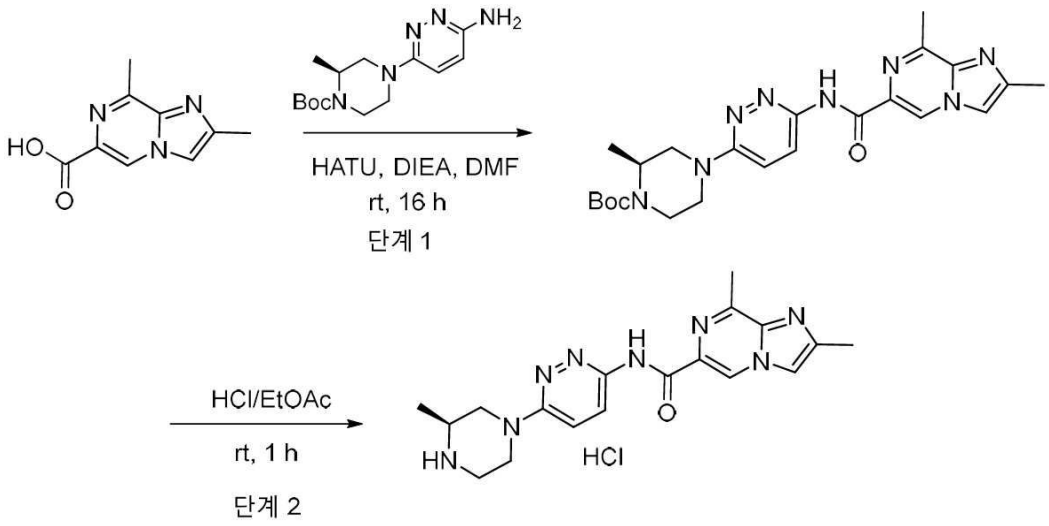
[0945] 단계 1: *tert-부틸 (S)-4-(6-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5- 카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0946] DMF (5 mL) 중 6-메톡시-2H-인다졸-5-카르복실산 (72 mg, 0.35 mmol) 및 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.35 mmol)의 혼합물에 HATU (267 mg, 0.7 mmol), DIEA (226 mg 1.75 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (50 mg, Y: 30.5%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 482.1.

[0947] *단계 2: (S)-6-메톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일) 피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[0948] 3M HCl/EA (4 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.145 mmol)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 고체를 진공에서 건조하여 표제 생성물 (19 mg, Y: 44.2%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 382.0. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.52 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 14.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.61 - 3.46 (m, 3H), 3.33 - 3.31 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0949] **실시예 40. (S)-2,8-디메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 124).**



[0950]

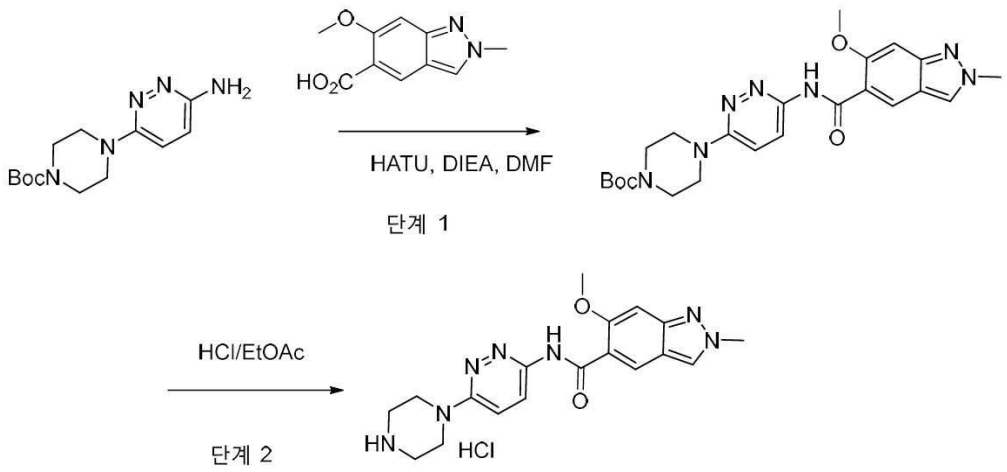
[0951] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0952] DMF (5 mL) 중 2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실산 (50 mg, 0.26 mmol), tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (84 mg, 0.28 mmol) 및 DIEA (100 mg, 0.78 mmol)의 교반한 용액에 HATU (128 mg, 0.33 mmol)를 rt에서 첨가했다. 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EA/물 (50 mL, 1:1)로 처리했다. 유기상을 분리하고 수성상을 EA (50 mLx1)로 추출했다. 합한 유기층을 황산화나트륨 상에서 건조했다. 농축한 후, 조물질을 pre-HPLC (물 중 0.05% FA /CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (15 mg, Y: 12%)을 회백색 고체로 제공했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 467.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.07 (m, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 3.30 -3.25 (m, 2H), 3.09 - 3.07 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[0953] 단계 2: *(S)-2,8-디메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[0954] EA (1 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (15 mg, 0.03 nmol)의 용액에 HCl-EA (3 M, 1.0 mL)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 rt로 가온되도록 하고 1시간 동안 교반했다. 고체를 여과하여 수집하고 EA (2 mL x 3)로 세척했다. 고체를 진공하에 55℃에서 건조하여 표제 생성물을 연회색 고체로 제공했다 (5 mg, 수율: 45%). ESI-MS $(M+H)^+$: 367.0. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.48 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 4.50 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 3H), 3.37 - 3.35 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[0955] **실시예 41. 6-메톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 123).**



[0956]

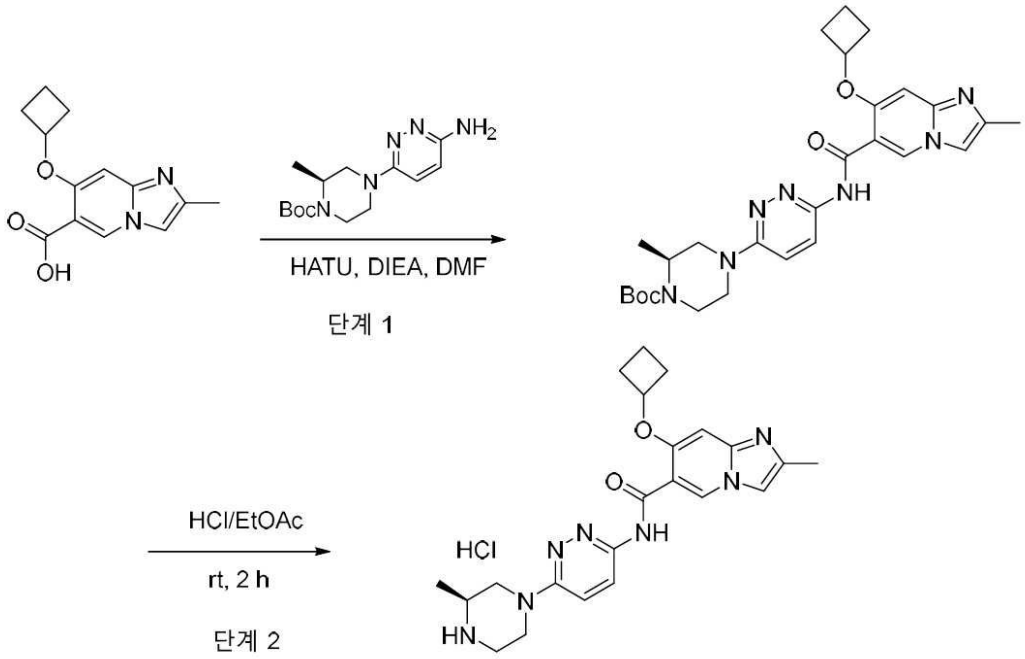
[0957] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도) 피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0958] DMF (5 mL) 중 6-메톡시-2-메틸-2H- 인다졸-5-카르복실산 (120 mg, 0.58 mmol), tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일) 피페라진-1-카르복실레이트 (180 mg, 0.64 mmol) 및 DIEA (224 mg, 1.74 mmol)의 교반한 용액에 HATU (286 mg, 0.75 mmol)를 rt에서 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EA/물 (50 mL, 1:1)로 처리했다. 유기상을 분리하고 수성상을 EA (50 mLx1)로 추출했다. 합한 유기층을 황산화나트륨 상에서 건조했다. 농축한 후, 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA /CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (60 mg, Y: 22%)을 회백색 고체로 제공했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 468.2.

[0959] *단계 2: 6-메톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[0960] EA (1 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.107 nmol)의 용액에 HCl/EA (3 M, 1.0 mL)를 0℃에서 첨가하고 rt로 1시간 동안 가온했다. 고체를 여과하여 수집하고 EA (2 mL x 3)로 세척했다. 고체를 진공에서 농축하여 표제 생성물을 황색 고체로 제공했다 (15 mg, 수율: 37%). ESI-MS $(M+H)^+$: 368.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.53 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.98 (br s, 3H), 3.88 (br s, 4H), 3.24 (s, 4H).

[0961] **실시예 42. (S)-7-사이클로부톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일) 피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 122).**



[0962]

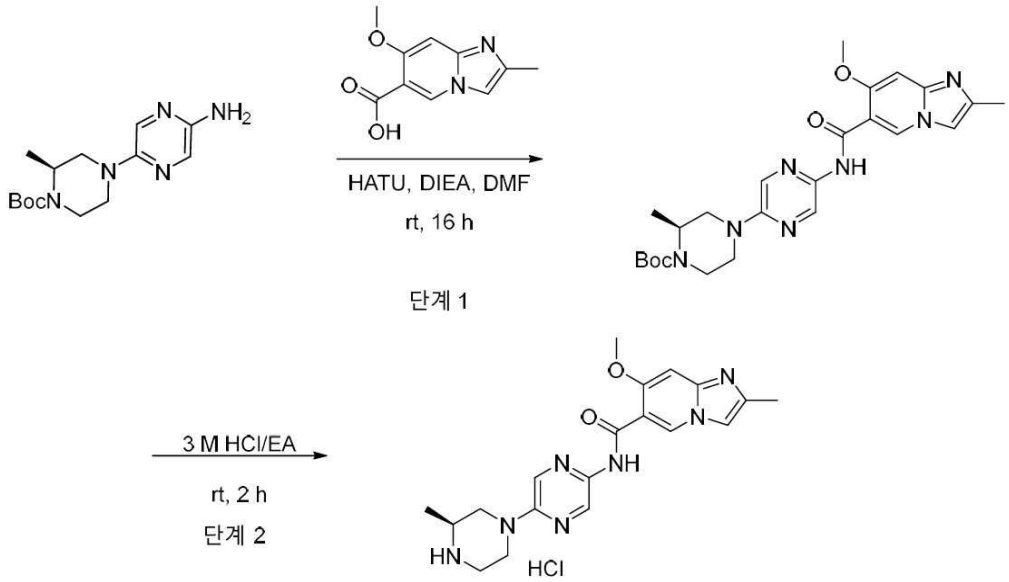
[0963] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0964] DMF (3 mL) 중 7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (95 mg, 0.38 mmol) 및 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트(85 mg, 0.29 mmol)의 혼합물에 HATU (165 mg, 0.44 mmol) 및 DIPEA (112 mg, 0.87 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 물 (10 mL)을 혼합물에 첨가하고 여과하고, 조생성물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% NH_3H_2O /CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (15 mg, Y: 9.9%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 522.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.68 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.00 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.97 - 4.87 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.17 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.36 - 3.25 (m, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.86 - 1.84 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.23 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[0965] *단계 2: (S)-7-사이클로부톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일) 피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[0966] 3M EtOAc/HCl (2 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (15 mg, 0.029 mmol)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 물 (5 mL)에 용해시키고 동결 건조하여 표제 생성물 (11.2 mg, Y: 85.1%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 422.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.19 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 3.64 - 3.52 (m, 3H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.02 -1.95 (mz, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[0967] **실시예 43. (S)-7-메톡시-2-메틸-N-(5-(3-메틸피페라진- 1-일)피라진-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 198).**



[0968]

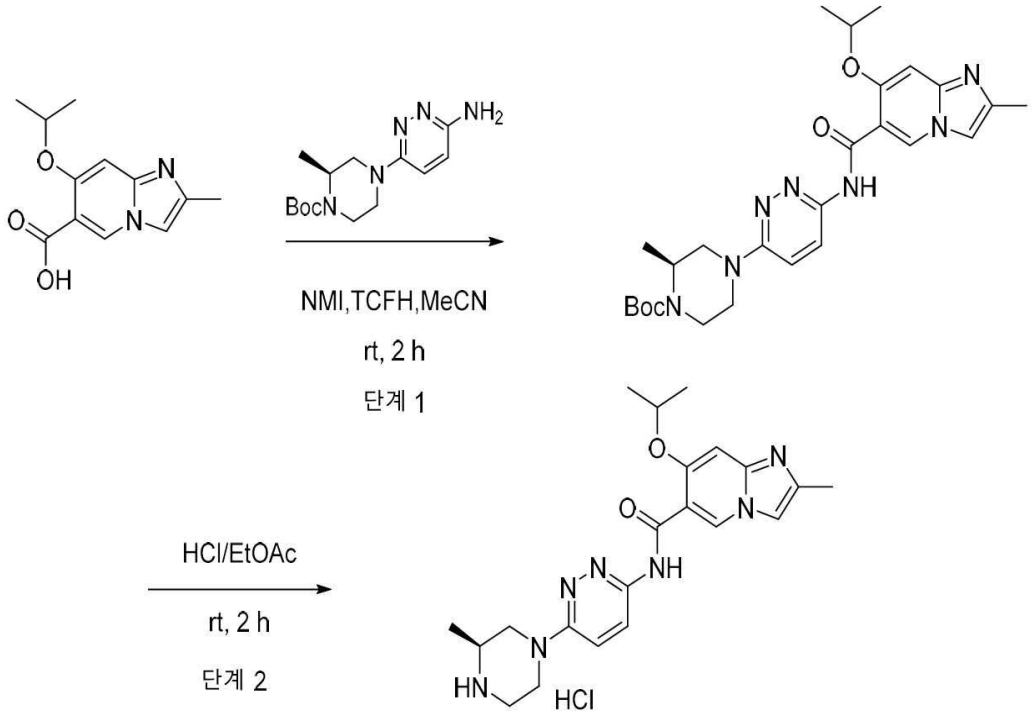
[0969] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(5-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복스아미도)피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0970] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(5-아미노피라진-2-일)-2-메틸피페라진 -1-카르복실레이트 (100 mg, 0.34 mmol), HATU (181 mg, 0.48 mmol), 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (84 mg, 0.41 mmol) 및 DIEA (132 mg, 1.02 mmol)의 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 침전물을 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 역상 컬럼 (물 중 0.1% FA/CH_3CN)으로 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 24% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 482.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.95 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.09 - 4.07 (m, 1H), 3.99 - 3.95 (m, 2H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 3.05 - 2.98 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[0971] *단계 2: (S)-7-메톡시-2-메틸-N-(5-(3-메틸피페라진- 1-일)피라진-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[0972] Tert-부틸 (S)-4-(5-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (40 mg, 0.044 mmol)를 3M HCl/EA (4 mL)에 용해시키고 혼합물을 r.t에서 2시간 동안 교반했다. 고체를 여과하여 수집하고 EA로 3회 (3 mL x 3) 세척하여 표제 화합물을 하이드로클로라이드 염으로 얻었다 (20 mg, 59% 수율). ESI-MS $(M+H)^+$: 382.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.59 (br s, 1H), 9.48 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.38 - 3.25 (m, 3H), 3.09 - 3.03 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[0973] **실시예 44. (S)-7-이소프로폭시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진- 1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 199).**



[0974]

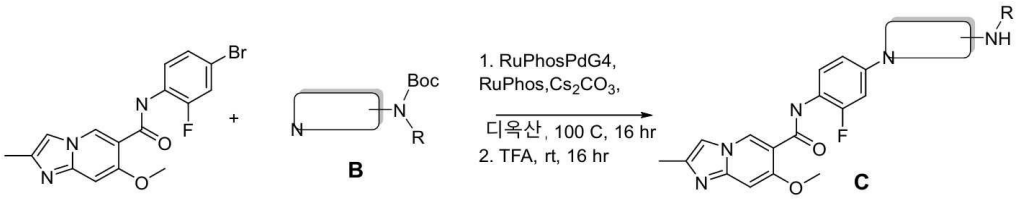
[0975] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(7-이소프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[0976] MeCN (5 mL) 중 7-이소프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (100 mg, 0.427 mmol), tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진 -1-카르복실레이트 (125 mg, 0.427 mmol) 및 NMI (105 mg, 1.281 mmol)의 교반한 용액에 TCFH (180 mg, 0.641 mmol)를 rt에서 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EA/물 (50 mL, 1:1)로 처리했다. 유기상을 분리하고 수성상을 EA (50 mL)로 추출했다. 합한 유기층을 황산화나트륨 상에서 건조했다. 농축한 후, 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.05% $NH_3.H_2O/CH_3CN$)로 정제하여 표제 생성물 (60 mg, Y: 27%)을 회백색 고체로 제공했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 510.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.71 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.36 - 3.27 (m, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[0977] 단계 2: *(S)-7-이소프로폭시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진- 1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조.*

[0978] EA (1 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(7-이소프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도) 피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (60 mg, 0.177 mmol)의 용액에 3M HCl/EA (1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 r.t에서 2시간 동안 교반했다. 고체를 여과하여 수집하고 EA로 3회 (3 mL x 3) 세척하여 표제 화합물을 하이드로클로라이드 염으로 얻었다 (25 mg, 수율: 52%). ESI-MS $(M+H)^+$: 410.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (s, 1H), 9.97 - 9.75 (m, 2H), 9.26 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.37 - 3.35 (m, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.

[0979] **실시예 45. 표 2에서 강조된 화합물 C의 제조.**

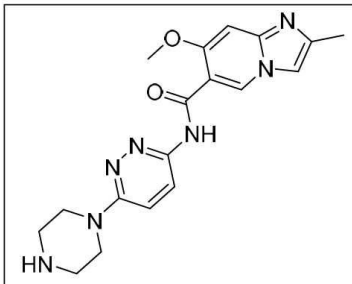
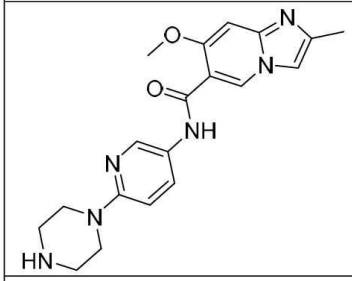
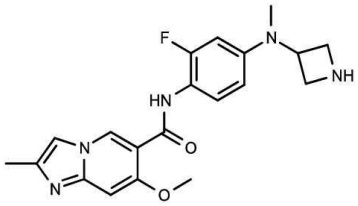
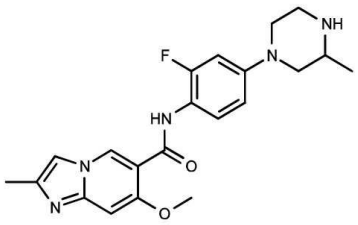
[0980] 

[0981] 1ml 디옥산 중 1 eq.의 N-(4-브로모-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 및 1.5 eq. 아민 **(B)**의 혼합물에 불활성 분위기 하에 0.1 eq. RuPhosPdG4, 0.1 eq. RuPhos 및 2 equiv Cs_2CO_3를 첨가했다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고 1 ml TFA를 첨가하고 실온에서 4시간 교반했다. 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 DMSO (appr. 1 ml)에 용해시키고, 스캐빈저 SiliaMetS DMT로 처리하고 여과했다. 결과 용액을 HPLC로 정제했다 (탈이온화 물 (상 A) 및 HPLC-등급 아세토니트릴 (상 B)을 용출액으로 사용하여 최종 화합물 **(C)**를 얻었다. 대부분의 경우, TFA를 첨가제로 사용했다.

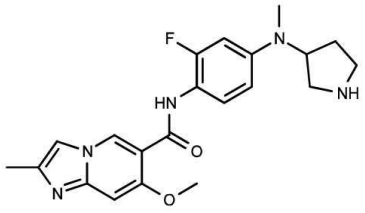
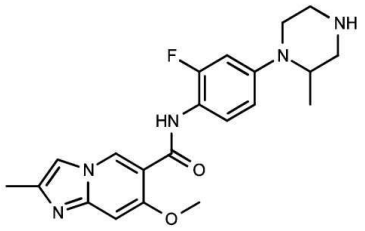
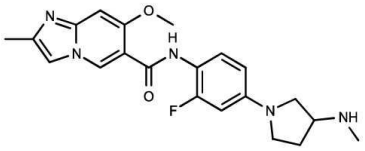
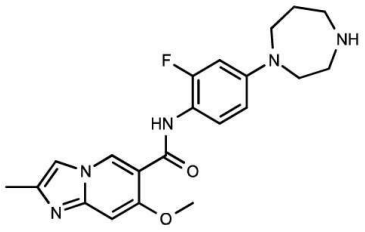
[0982] 기구: DAD 및 질량 검출기가 장착된 Agilent 1260 Infinity 시스템

[0983] 컬럼: Waters Sunfire C18 OBD Prep 컬럼, 100 A, 5 µm, 19 mm x 100 mm에 SunFire C18 Prep Guard Cartridge, 100 A, 10 µm, 19 mm x 10 mm 사용

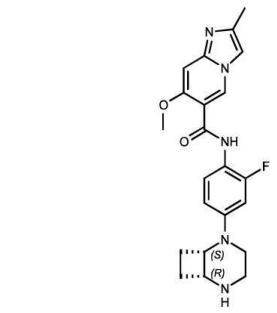
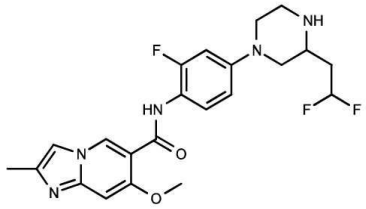
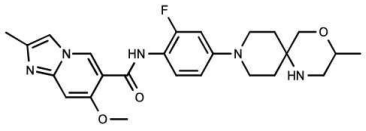
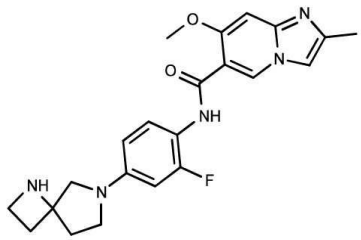
표 2. 하기 화합물은 실시예 45 에 설명된 것과 유사한 방법론을 사용하여 제조되었다.

	7-메톡시-2-메틸-N-[6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 118)
	7-메톡시-2-메틸-N-[6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 119)
	N-(4-(아제티딘-3-일(메틸)아미노)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 180)
	N-(2-플루오로-4-(3-메틸피페라진-1-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 179)

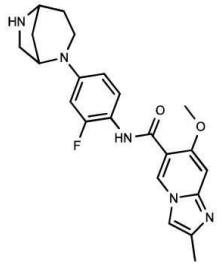
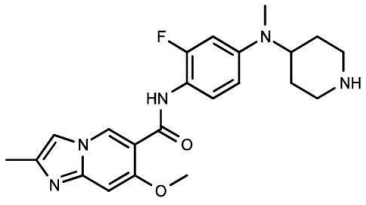
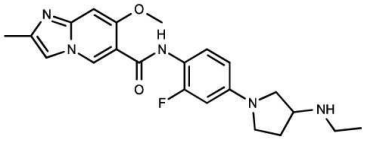
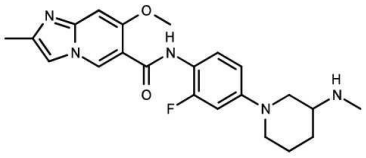
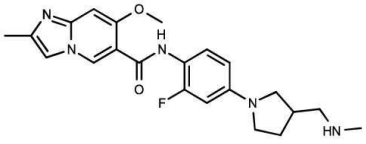
[0984]

	N-(2-플루오로-4-(메틸(피롤리딘-3-일)아미노)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 178)
	N-(2-플루오로-4-(2-메틸피페라진-1-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 177)
	N-(2-플루오로-4-(3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 176)
	N-(4-(1,4-디아제판-1-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 175)

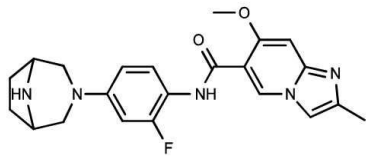
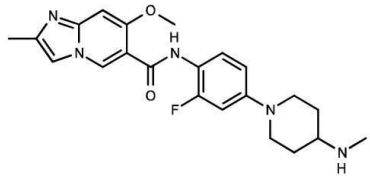
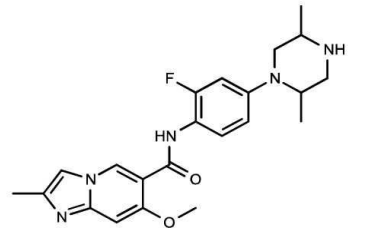
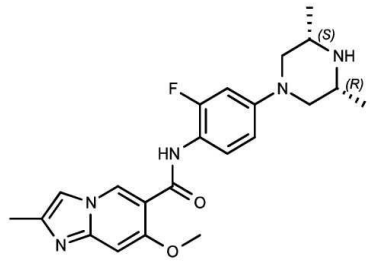
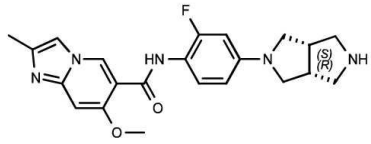
[0985]

	rac-N-(4-((1R,6S)-2,5-디아자바이사이클로[4.2.0]옥탄-2-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 174)
	N-(4-(3-(2,2-디플루오로에틸)피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 173)
	N-(2-플루오로-4-(3-메틸-4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 172)
	N-(2-플루오로-4-(1,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 171)

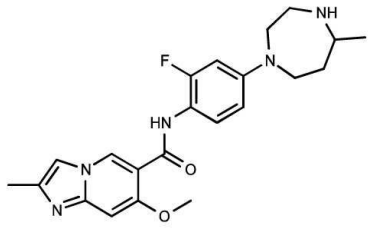
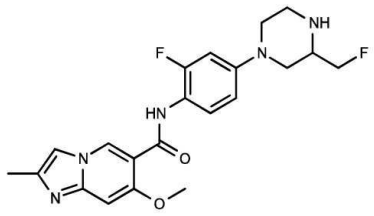
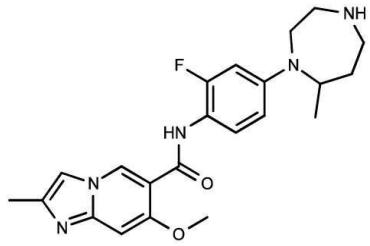
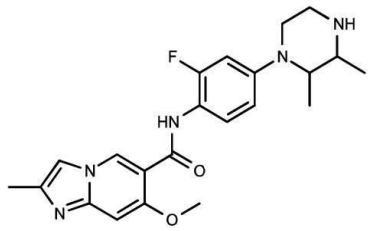
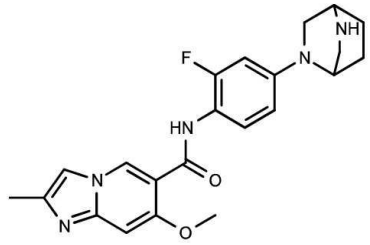
[0986]

	N-(4-(2,6-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-2-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 170)
	N-(2-플루오로-4-(메틸(피페리딘-4-일)아미노)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 169)
	N-(4-(3-(에틸아미노)피롤리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 168)
	N-(2-플루오로-4-(3-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 167)
	N-(2-플루오로-4-(3-((메틸아미노)메틸)피롤리딘-1-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 166)

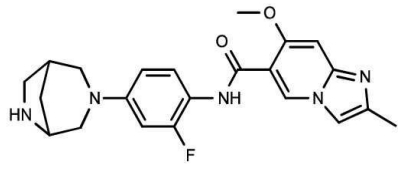
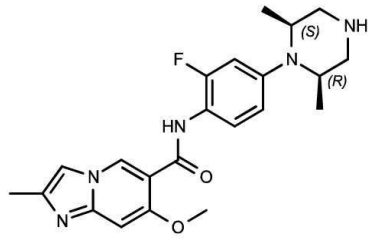
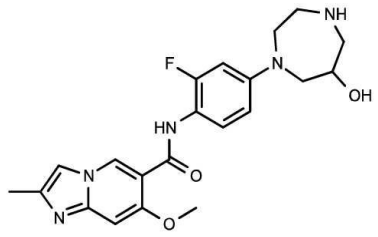
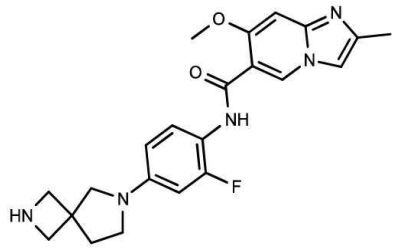
[0987]

	N-(4-(3,8-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 165)
	N-(2-플루오로-4-(4-(메틸아미노)피페리딘-1-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 164)
	N-(4-(2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 163)
	N-(4-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 162)
	N-(2-플루오로-4-((3aR,6aS)-헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 161)

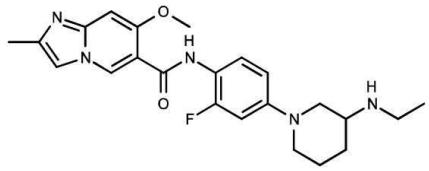
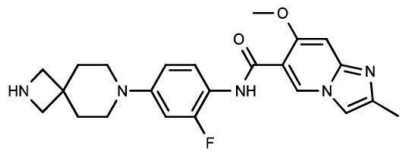
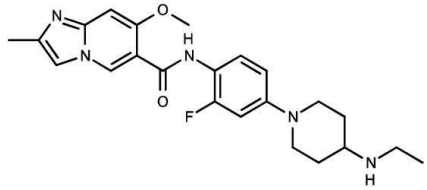
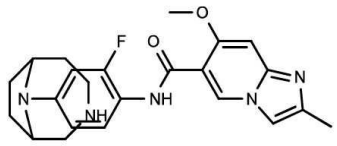
[0988]

	N-(2-플루오로-4-(5-메틸-1,4-디아제판-1-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 160)
	N-(2-플루오로-4-(3-(플루오로메틸)피페라진-1-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 159)
	N-(2-플루오로-4-(7-메틸-1,4-디아제판-1-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 158)
	N-(4-(2,3-디메틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 157)
	N-(4-(2,5-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 156)

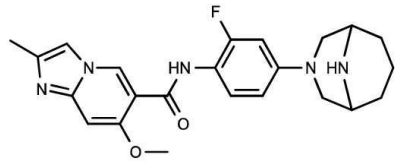
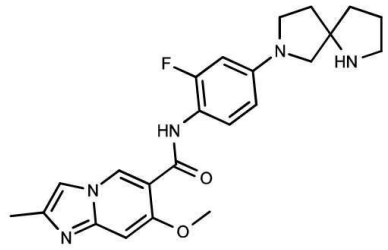
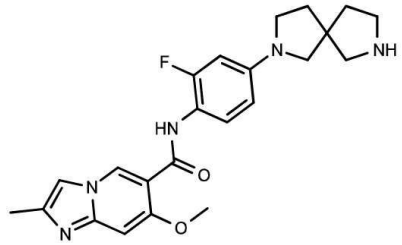
[0989]

	N-(4-(3,6-디아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 155)
	N-(4-((2S,6R)-2,6-디메틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 154)
	N-(2-플루오로-4-(6-하이드록시-1,4-디아제판-1-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 153)
	N-(2-플루오로-4-(2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 152)

[0990]

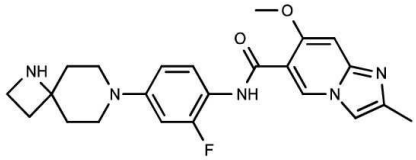
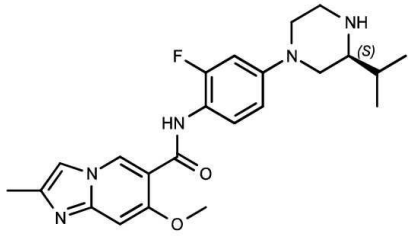
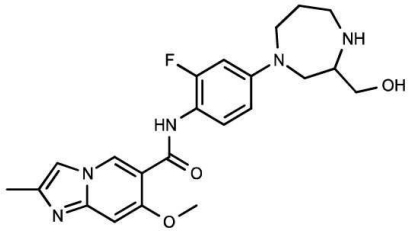
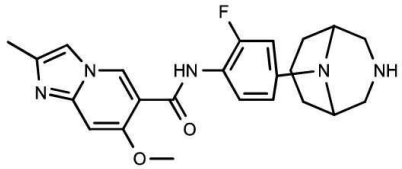
	N-(4-(3-(에틸아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 151)
	N-(2-플루오로-4-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 150)
	N-(4-(4-(에틸아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 149)
	N-(4-(3,9-디아자바이사이클로[4.2.1]노난-9-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 148)

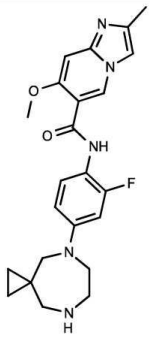
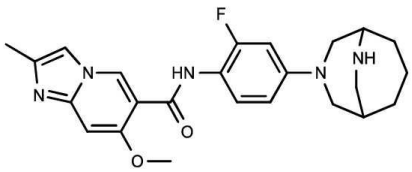
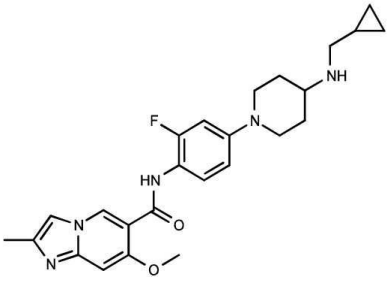
[0991]

	N-(4-(3,9-디아자바이사이클로[3.3.1]노난-3-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 147)
	N-(2-플루오로-4-(1,7-디아자스피로[4.4]노난-7-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 146)
	N-(2-플루오로-4-(2,7-디아자스피로[4.4]노난-2-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 145)
	N-(2-플루오로-4-(2-(메톡시메틸)피페라진-1-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 144)

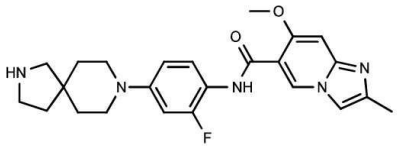
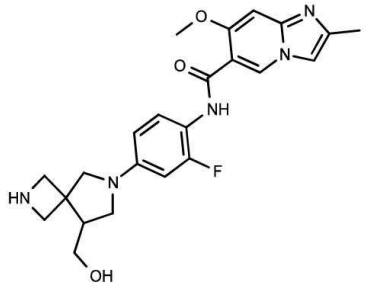
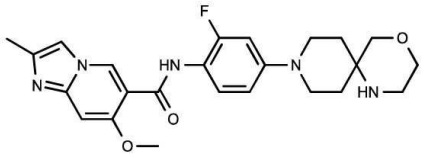
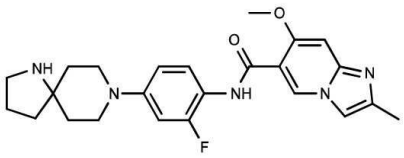
[0992]

[0993]

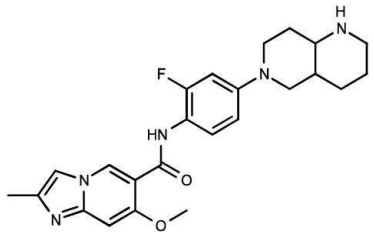
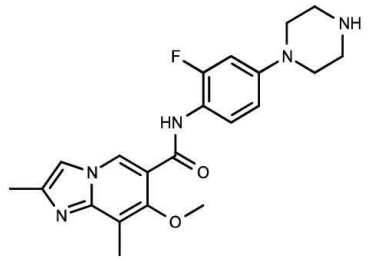
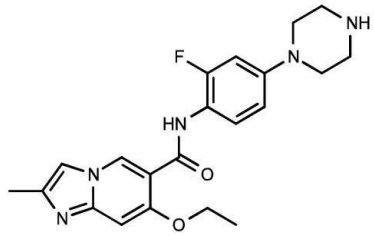
	N-(2-플루오로-4-(1,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 143)
	(S)-N-(2-플루오로-4-(3-이소프로필피페라진-1-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 142)
	N-(2-플루오로-4-(3-(하이드록시메틸)-1,4-디아제판-1-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 141)
	N-(4-(3,9-디아자바이사이클로[3.3.1]노난-9-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 140)

	N-(2-플루오로-4-(5,8-디아자스피로[2.6]노난-5-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 139)
	N-(4-(3,9-디아자바이사이클로[3.3.2]데칸-3-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 138)
	N-(2-플루오로-4-(4-((2-메톡시에틸)아미노)피페리딘-1-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 137)
	N-(4-(4-((사이클로프로필메틸)아미노)피페리딘-1-일)-2-플루오로페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 136)

[0994]

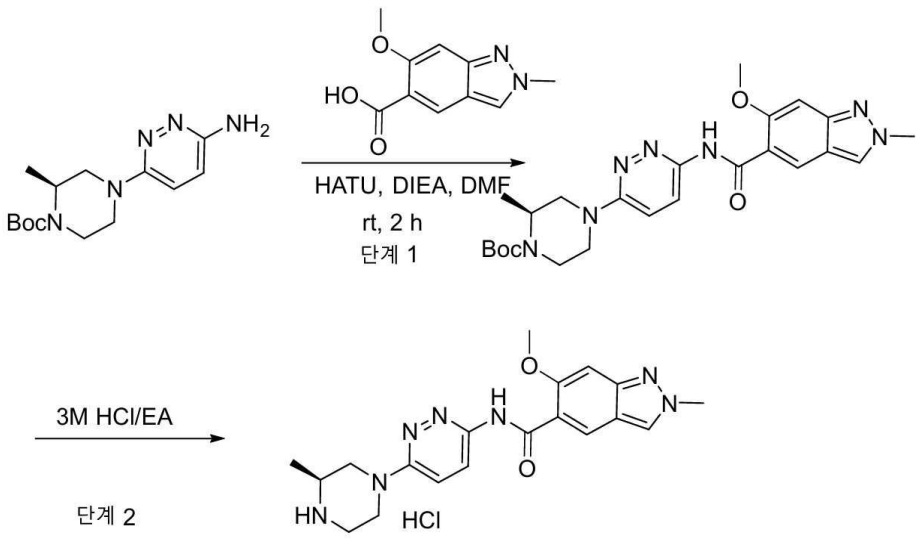
	N-(2-플루오로-4-(2,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 135)
	N-(2-플루오로-4-(8-(하이드록시메틸)-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-6-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 134)
	N-(2-플루오로-4-(4-옥사-1,9-디아자스피로[5.5]운데칸-9-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 133)
	N-(2-플루오로-4-(1,8-디아자스피로[4.5]데칸-8-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 132)

[0995]

	N-(2-플루오로-4-(옥타하이드로-1,6-나프티리딘-6(2H)-일)페닐)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 131)
	N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-7-메톡시-2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 127)
	7-에톡시-N-(2-플루오로-4-(피페라진-1-일)페닐)-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 126)

[0996]

[0997] **실시예 46. (S)-6-메톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일) 피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 200)의 합성**



[0998]

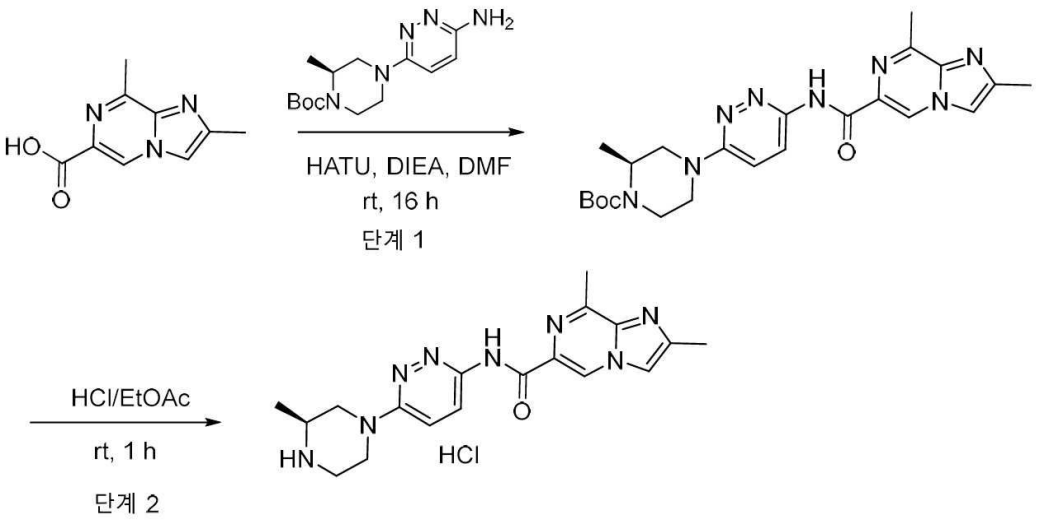
[0999] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5- 카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1000] DMF (5 mL) 중 6-메톡시-2H-인다졸-5-카르복실산 (72 mg, 0.35 mmol) 및 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.35 mmol)의 혼합물에 HATU (267 mg, 0.7 mmol), DIEA (226 mg 1.75 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (50 mg, Y: 30.5%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 482.1.

[1001] *단계 2: (S)-6-메톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일) 피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조*

[1002] 3M HCl/EA (4 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.145 mmol)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 고체를 진공에서 건조하여 표제 생성물 (19 mg, Y: 44.2%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 382.0. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.52 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 4.49 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.61 - 3.46 (m, 3H), 3.33 - 3.31 (m, 2H), 1.44 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1003] **실시예 47. (S)-2,8-디메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 201)의 합성**



[1004]

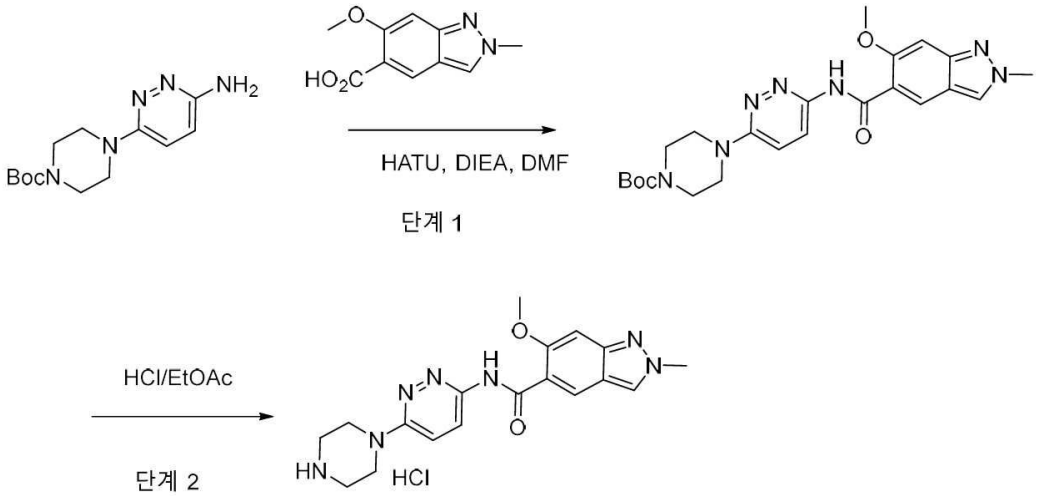
[1005] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1006] DMF (5 mL) 중 2,8-디메틸이미다조[1,2-a]피라진-6- 카르복실산 (50 mg, 0.26 mmol), tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2- 메틸피페라진-1-카르복실레이트 (84 mg, 0.28 mmol) 및 DIEA (100 mg, 0.78 mmol)의 교반한 용액에 HATU (128 mg, 0.33 mmol)를 rt에서 첨가했다. 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EA/물 (50 mL, 1:1)로 처리했다. 유기상을 분리하고 수성상을 EA (50 mLx1)로 추출했다. 합한 유기층을 황산화나트륨 상에서 건조했다. 농축한 후, 조물질을 pre-HPLC (물 중 0.05% FA /CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (15 mg, Y: 12%)을 회백색 고체로 제공했다. ESI-MS (M+H)+: 467.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.40 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.07 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.07 (m, 2H), 3.95 - 3.92 (m, 2H), 3.30 -3.25 (m, 2H), 3.09 - 3.07 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1007] *단계 2: (S)-2,8-디메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조*

[1008] EA (1 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(2,8-dimethy l이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (15 mg, 0.03 nmol)의 용액에 HCl-EA (3 M, 1.0 mL)를 0℃에서 첨가하고 혼합물을 rt로 가온되도록 하고 1시간 동안 교반했다. 고체를 여과하여 수집하고 EA (2 mL x 3)로 세척했다. 고체를 진공 하에 55℃에서 건조하여 표제 생성물을 연회색 고체로 제공했다 (5 mg, 수율: 45%). ESI-MS (M+H)+: 367.0. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 1H), 4.50 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 3H), 3.37 - 3.35 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1009] **실시예 48. 6-메톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 202)의 합성**



[1010]

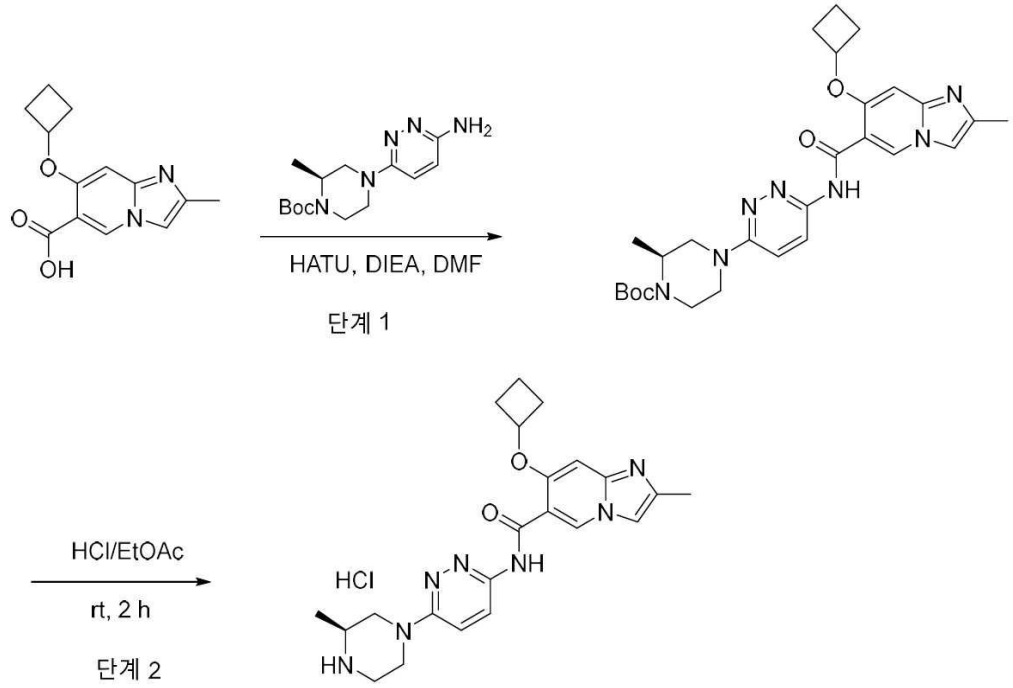
[1011] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도) 피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1012] DMF (5 mL) 중 6-메톡시-2-메틸-2H- 인다졸-5-카르복실산 (120 mg, 0.58 mmol), tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일) 피페라진-1-카르복실레이트 (180 mg, 0.64 mmol) 및 DIEA (224 mg, 1.74 mmol)의 교반한 용액에 HATU (286 mg, 0.75 mmol)를 rt에서 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EA/물 (50 mL, 1:1)로 처리했다. 유기상을 분리하고 수성상을 EA (50 mLx1)로 추출했다. 합한 유기층을 황산화나트륨 상에서 건조했다. 농축한 후, 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA /CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (60 mg, Y: 22%)을 회백색 고체로 제공했다. ESI-MS (M+H)+: 468.2.

[1013] *단계 2: 6-메톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조*

[1014] EA (1 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.107 nmol)의 용액에 HCl/EA (3 M, 1.0 mL)를 0℃에서 첨가하고 rt로 1시간 동안 가온했다. 고체를 여과하여 수집하고 EA (2 mL x 3)로 세척했다. 고체를 진공에서 농축하여 표제 생성물을 황색 고체로 제공했다 (15 mg, 수율: 37%). ESI-MS (M+H)+: 368.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.53 (s, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.38 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.98 (br s, 3H), 3.88 (br s, 4H), 3.24 (s, 4H).

[1015] **실시예 49. (S)-7-사이클로부톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일) 피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 203)의 합성**



[1016]

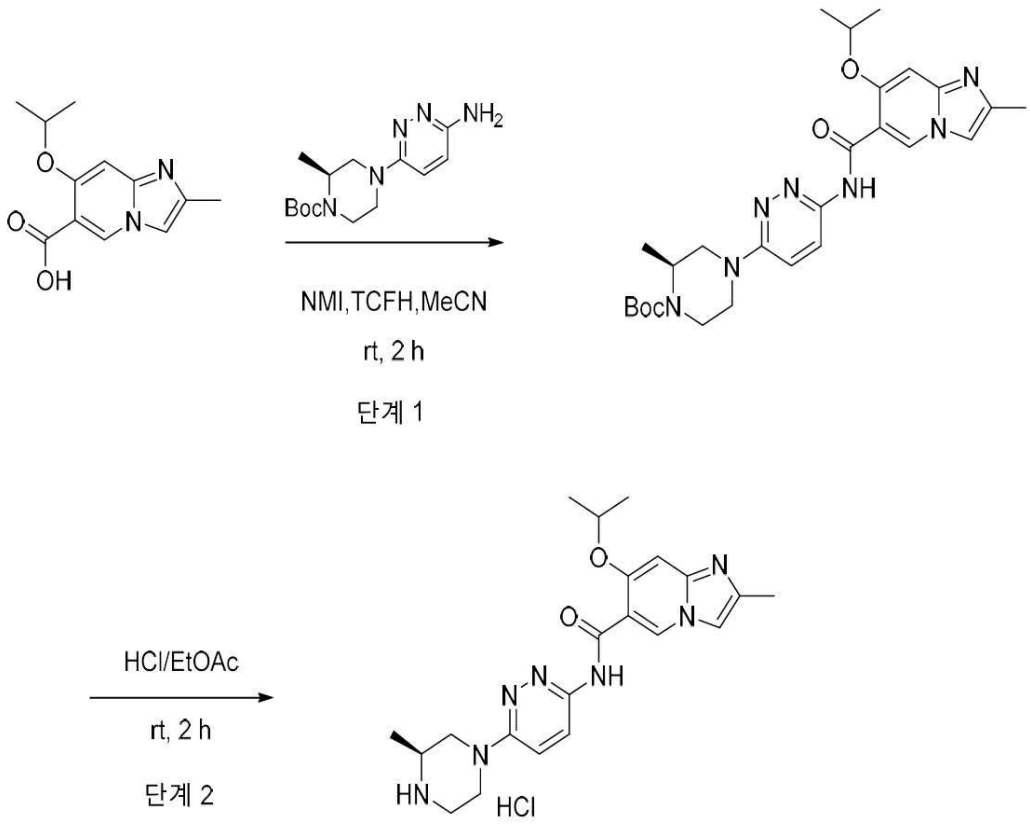
[1017] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1018] DMF (3 mL) 중 7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (95 mg, 0.38 mmol) 및 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (85 mg, 0.29 mmol)의 혼합물에 HATU (165 mg, 0.44 mmol) 및 DIPEA (112 mg, 0.87 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 RT에서 밤새 교반했다. 물 (10 mL)을 혼합물에 첨가하고 여과하고, 조생성물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% NH_3H_2O /CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (15 mg, Y: 9.9%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 522.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.68 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.42 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.00 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.97 - 4.87 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.17 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.94 (m, 2H), 3.36 - 3.25 (m, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.50 - 2.44 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.00 - 1.96 (m, 1H), 1.86 - 1.84 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1019] *단계 2: (S)-7-사이클로부톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일) 피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조*

[1020] 3M EtOAc/HCl (2 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (15 mg, 0.029 mmol)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 물 (5 mL)에 용해시키고 동결 건조하여 표제 생성물 (11.2 mg, Y: 85.1%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 422.2. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.19 (s, 1H), 8.51 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 3.64 - 3.52 (m, 3H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.02 -1.95 (mz, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 1H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1021] **실시예 50. (S)-7-이소프로폭시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진- 1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 204)의 합성**



[1022]

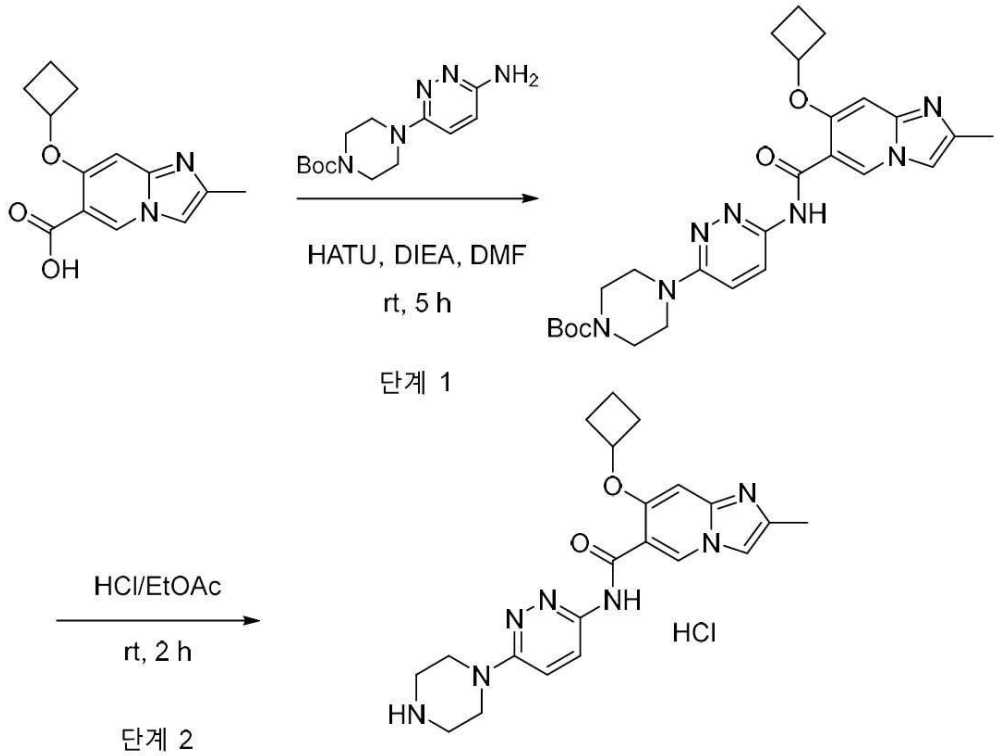
[1023] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(7-이소프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트*

[1024] MeCN (5 mL) 중 7-이소프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (100 mg, 0.427 mmol), tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진 -1-카르복실레이트 (125 mg, 0.427 mmol) 및 NMI (105 mg, 1.281 mmol)의 교반한 용액에 TCFH (180 mg, 0.641 mmol)를 rt에서 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물 EA/물 (50 mL, 1:1)로 처리했다. 유기상을 분리하고 수성상을 EA (50 mL)로 추출했다. 합한 유기층을 황산화나트륨 상에서 건조했다. 농축한 후, 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.05% $NH_3.H_2O/CH_3CN$)로 정제하여 표제 생성물 (60 mg, Y: 27%)을 회백색 고체로 제공했다. ESI-MS (M+H)+: 510.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.71 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 4.94 - 4.86 (m, 1H), 4.17 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.36 - 3.27 (m, 2H), 3.11 - 3.03 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1025] *단계 2: (S)-7-이소프로폭시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진- 1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조*

[1026] EA (1 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(7-이소프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도) 피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (60 mg, 0.177 mmol)의 용액에 3M HCl/EA (1 mL)를 첨가하고, 혼합물을 r.t에서 2시간 동안 교반했다. 고체를 여과하여 수집하고 EA로 3회 (3 mL x 3) 세척하여 표제 화합물을 하이드로클로라이드 염으로 얻었다 (25 mg, 수율: 52%). ESI-MS (M+H)+: 410.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (s, 1H), 9.97 - 9.75 (m, 2H), 9.26 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.06 - 4.97 (m, 1H), 4.45 - 4.33 (m, 2H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.36 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 3.14 - 3.03 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1027] **실시예 51. 7-사이클로부톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 205)의 합성**



[1028]

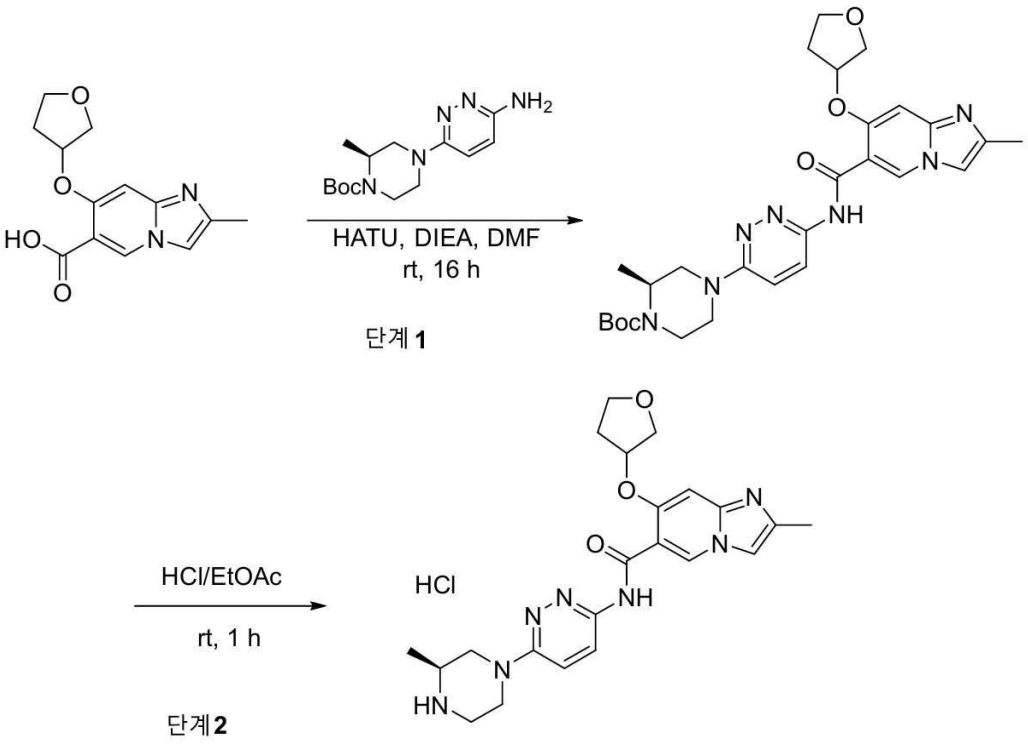
[1029] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1030] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.358 mmol)의 혼합물에 7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (133 mg, 0.54 mmol), DIEA (140 mg, 1.07 mmol) 및 HATU (205 mg, 0.54 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 5시간 동안 교반하고 물 (10 mL)로 켄칭했다. 침전물을 여과하고 C18 플래시 (물 중 0.1% FA/CH3CN)로 정제하여 표제 생성물 (11 mg, 6%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 508.2.

[1031] *단계 2: 7-사이클로부톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조*

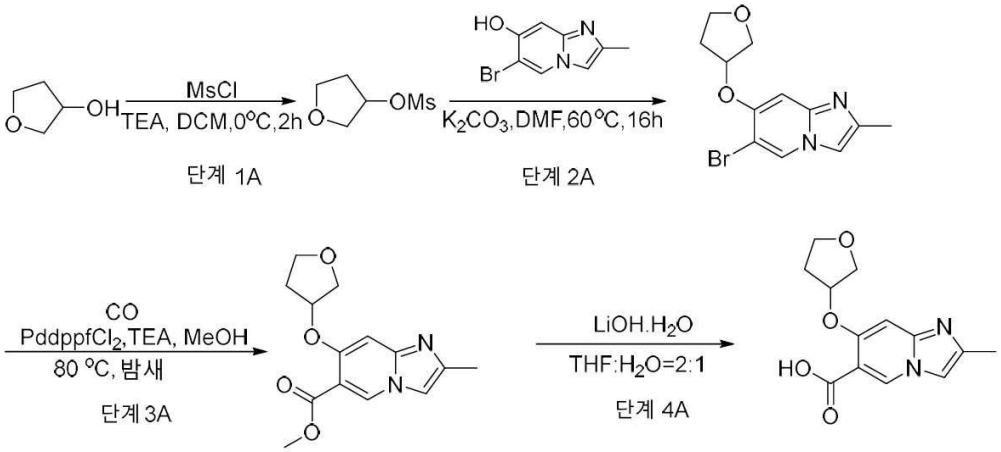
[1032] tert-부틸 4-(6-(7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (11 mg, 0.02 mmol)의 용액에 3M HCl/EA (5 mL)를 rt에서 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 rt에서 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 고체를 EA로 세척하고 건조하여 표제 생성물 (2 mg, 수율: 22.7%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 408.0. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.20 (s, 1H), 8.50 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.18 - 5.07 (m, 1H), 4.00 (br.s, 4H), 3.48 - 3.41 (m, 4H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.44 - 2.31 (m, 2H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H).

[1033] **실시예 52. 2-메틸-N-(6-((S)-3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 206)**



[1034]

[1035] *2-메틸-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산의 제조*



[1036]

[1037] *단계 1A: 테트라하이드로푸란-3-일 메탄설포네이트의 제조*

[1038] DCM (50 mL) 중 테트라하이드로푸란-3-올(4.0 g, 45.4 mmol)의 용액에 TEA (13.6 g, 136 mmol) 및 MsCl (6.2 g, 54.5 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 RT에서 교반했다. TLC (MeOH:DCM=1:4, R_f=0.3)는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축하여 조물질을 생성하고 PE:EtOAc=1:2로 용출하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (6.5 g, 조질)을 무색 오일로 얻었다.

[1039] *단계 2A: 6-브로모-2-메틸-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘의 제조*

[1040] DMF (10 mL) 중 6-브로모-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-올(650 mg, 조질)의 용액에 K_2CO_3 (3.15 g, 23.2 mmol) 및 테트라하이드로푸란-3-일 메탄설포네이트 (2.86 g, 17.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 60℃에서 교반했다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL x3)로 추출하고, 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여액을 농축했다. 조물질을 MeCN:H_2O=20% 내지 60%로 용출하는 C18 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (500 mg, 2 단계에 대해 37.4%)을 회색 고체로 얻었다 ESI-MS $(M+H)^+$:

296.8.

[1041] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.01 - 4.91 (m, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 4.05 - 3.99 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30 - 2.21 (m, 2H).

[1042] *단계 3A: 메틸 2-메틸-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트의 제조*

[1043] MeOH (50 mL) 중 6-브로모-2-메틸-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘 (480 mg, 1.62 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (237 mg, 0.32 mmol) 및 TEA(1.64 g, 16.2 mmol)를 첨가했다, 혼합물을 CO로 3회 충전하고 밤새 80℃에서 CO 풍선 하에 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 표제 생성물 (조질 400 mg, 89.4% 수율)을 회색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 277.2.

[1044] *단계 4A: 2-메틸-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산의 제조*

[1045] THF (8 mL) 및 H_2O (4 mL) 중 메틸 2-메틸-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트 (조질 400 mg, 1.45 mmol)의 용액에 LiOH (174 mg, 7.2. mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 RT에서 교반했다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고 EtOAc (20 mL x3)로 추출했다. 1M HCl을 사용하여 수성상을 pH=2로 조정하고 MeCN:H_2O (0.1% FA) =0% 내지 15%로 용출하는 C18 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물 (270 mg, 70.8%)을 백색 고체로 얻었다, ESI-MS $(M+H)^+$: 263.0

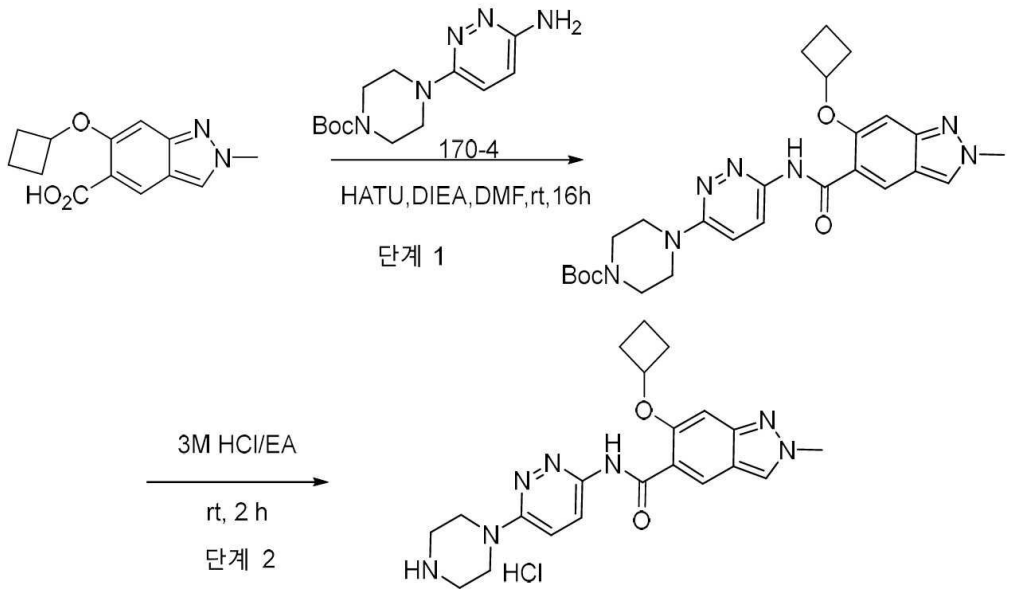
[1046] *단계 1: tert-부틸 (2S)-2-메틸-4-(6-(2-메틸-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1047] DMF (10 mL) 중 2-메틸-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (100 mg, 0.38 mmol) 및 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (111mg, 0.38 mmol)의 용액에 DIPEA (147 mg, 1.14 mmol) 및 HATU (216 mg, 0.57 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 RT에서 교반했다. 혼합물을 pre-HPLC (물 중 0.05% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (70 mg, 34.1%)을 회색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 538.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.09 - 4.06 (m, 1H), 3.98 - 3.95 (m, 3H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.99 - 2.88 (m, 1H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.22 - 2.13 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1048] *단계 2: 2-메틸-N-(6-((S)-3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조*

[1049] 3M HCl/EtOAc (3mL) 중 tert-부틸 (2S)-2-메틸-4-(6-(2-메틸-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (70 mg, 0.13 mmol)의 용액을 1시간 동안 RT에서 교반했다. 침전물을 여과하고, EtOAc (1 mL)로 세척하고 건조하여 표제 생성물 (50 mg, 82.2%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 438.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 9.77 - 9.68 (m, 2H), 9.25 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.38 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 3.96 (br s, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.45 - 3.30 (m, 3H), 3.22 - 2.87 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1050] **실시예 53. 6-사이클로부톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 HCl 염 (화합물 207)의 합성**



[1051]

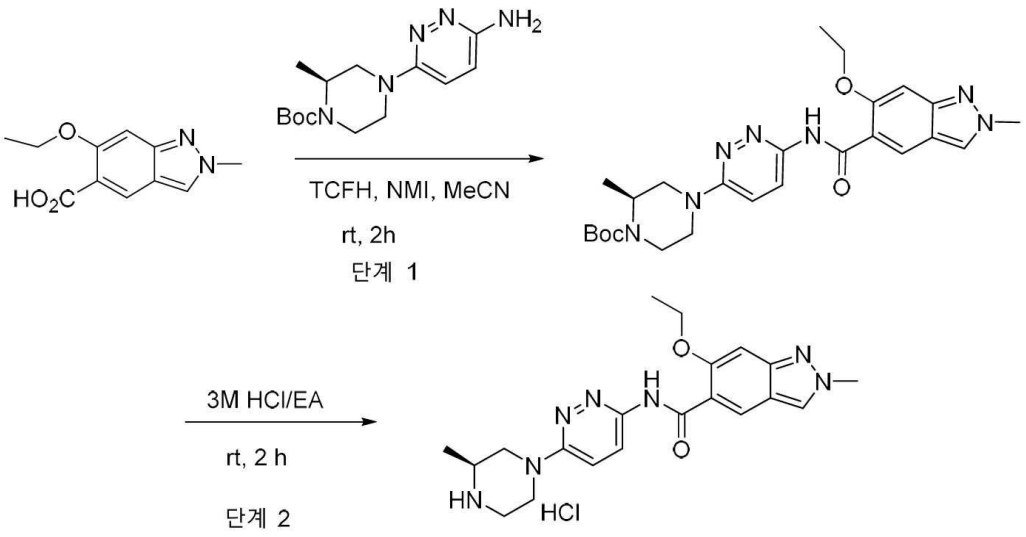
[1052] 단계 1: *tert-부틸 4-(6-(6-사이클로부톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1053] DMF (1 mL) 중 6-사이클로부톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (40 mg, 0.14 mmol), tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (40 mg, 0.14 mmol) 및 DIEA (55 mg, 0.429 mmol)의 교반한 용액에 HATU (70 mg, 0.18 mmol)를 rt에서 첨가했다. 혼합물을 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, EA (25 mL)로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고 황산화나트륨 상에서 건조했다. 감압 하에 농축한 후, 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.1% $NH_3.H_2O$/CH3CN)로 정제하여 표제 생성물 (34 mg, Y: 47.2%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 508.3

[1054] *단계 2: 6-사이클로부톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 HCl 염의 제조*

[1055] EA (2 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(6-사이클로부톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.04 mmol)의 용액에 HCl/EA (3 M, 2 mL)를 RT에서 첨가하고 혼합물을 rt로 가온되도록 하고 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 고체를 EA로 3회 (3 mL x3) 세척하고 진공 하에 건조하여 표제 생성물 (9 mg, 수율: 60%)을 담황색 고체로 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.25 - 8.15 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.02 - 4.98 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.05 - 4.00 (m, 4H), 3.48 - 3.43 (m, 4H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.36 - 2.25 (m, 2H), 1.99 - 1.81 (m, 2H). ESI-MS (M+H)+: 408.1.

[1056] **실시예 54. (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 HCl 염 (화합물 208)의 합성**



[1057]

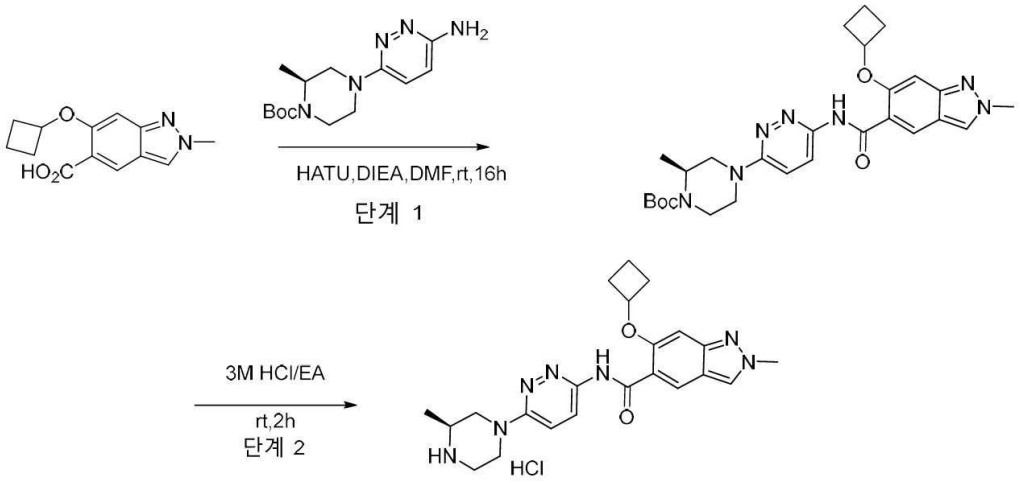
[1058] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1059] MeCN (10 mL) 중 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (1 g, 4.545 mmol) 및 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.3 g,4.545 mmol)의 용액에 NMI (1.1g, 13.635mmol) 및 TCFH (1.9 g, 6.815 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 RT에서 교반했다. 침전물을 여과하여 표제 화합물 (1 g, 45.4% 수율)을 회색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 - 8.50 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 - 6.98 (m, 1H), 4.49 - 4.22 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.03 - 3.94 (m, 2H), 3.48 (br.s, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 1.70 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)+: 496.0.

[1060] *단계 2: (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 HCl 염의 제조*

[1061] 3M HCl/EtOAc (10 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 2.02 mmol)의 용액을 2시간 동안 RT에서 교반했다. 침전물을 여과하고, EtOAc (1 mL)로 세척하여 표제 생성물 (740 mg, 85.4%)을 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 9.79 (d, J = 31.1 Hz, 2H), 8.53 - 8.41 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.39 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.53 - 3.10 (m, 5H), 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)+: 396.1.

[1062] **실시예 55. (S)-6-사이클로부톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 HCl 염 (화합물 209)의 합성**



[1063]

[1064] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(6-사이클로부톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

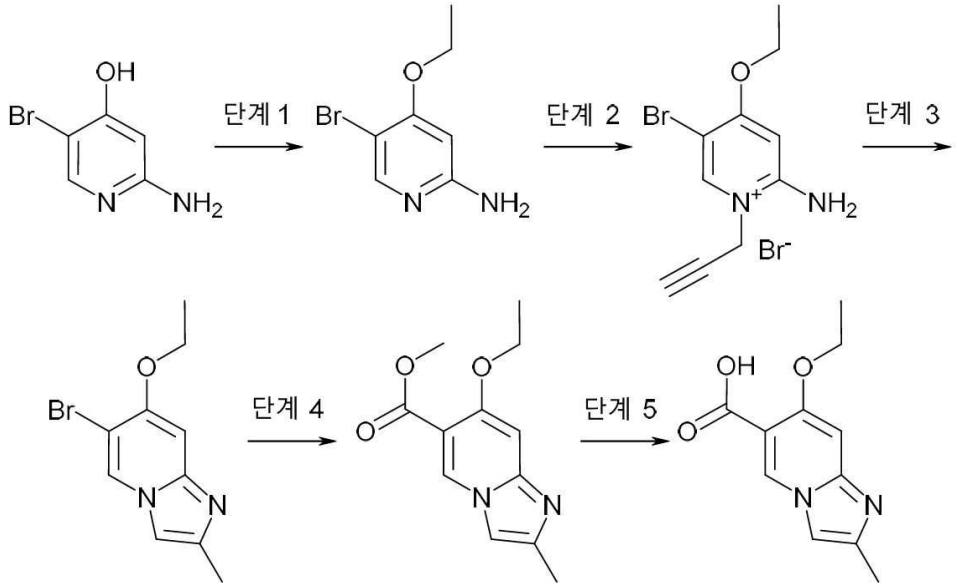
[1065] DMF (6 mL) 중 6-사이클로부톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (100 mg, 0.406 mmol) 및 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.406 mmol)의 용액에 DIEA (157 mg, 1.218 mmol) 및 HATU (200 mg, 0.528 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 RT에서 교반했다. 혼합물을 pre-HPLC (물 중 0.1% $NH_3.H_2O$/CH_3CN)로 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 52.3% 수율)을 회색 고체로 얻었다 ESI-MS (M+H)+: 522.2

[1066] *단계 2: (S)-6-사이클로부톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 HCl 염의 제조*

[1067] 3M HCl/EtOAc (4 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(6-사이클로부톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액을 2시간 동안 RT에서 교반했다. 침전물을 여과하고, EtOAc (1 mL)로 세척하고 건조하여 표제 화합물 (66 mg, 82.5% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 10.00 - 9.84 (m, 2H), 8.51 - 8.43 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 7.94 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.28 (m, 3H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 2.60 - 2.54 (m, 2H), 2.26 - 2.15 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.73 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.2 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)+: 422.1.

[1068] **실시예 56. N-(6-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 210)**

[1069] **출발 물질의 제조: 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산**



[1070]

[1071] *단계 1: 5-브로모-4-에톡시피리딘-2-아민의 제조*

[1072] DMF (100 mL) 중 2-아미노-5-브로모피리딘-4-올(20.8 g, 110.05 mmol) and 탄산칼륨 (30.42 g, 220.09 mmol)의 혼합물에 요오도에탄 (20.6 g, 132.06 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 2일 동안 r.t에서 교반했다. 결과 혼합물을 물 (200 mL)에 붓고 EtOAc (2 X 100 mL)로 추출했다. 유기층을 H_2O (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 증발시켜 조질의 5-브로모-4-에톡시피리딘-2-아민 (11.4 g, Y: 43%)을 얻고, 이를 여과 없이 다음 단계에 사용했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 6.00 (br s, 2H) 4.02 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1073] *단계 2: 2-아미노-5-브로모-4-에톡시-1-(프로프-2-인-1-일)피리딘-1-이윰 브로마이드의 제조*

[1074] 5-브로모-4-에톡시피리딘-2-아민 (11.4 g, 52.52 mmol), 3-브로모프로프-1-인 (7.5 g, 63.02 mmol) 및 2-프로판올 (200 mL)을 고무 마개가 장착된 둥근 바닥 플라스크에 첨가하고 80℃에서 6시간 동안 격렬하게 교반했다. 그 다음, 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 과량의 용매/프로파르길 브로마이드를 고진공 하에서 제거했다. 생성된 2-아미노-5-브로모-4-에톡시-1-(프로프-2-인-1-일)피리딘-1-이윰 브로마이드의 조질 잔류물 (18.0 g, Y: 86.7%)을 여과 없이 다음 단계에 사용했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (br s, 3H), 6.66 (s, 1H), 5.00 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.82 - 3.67 (m, 1H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1075] *단계 3: 6-브로모-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘의 제조*

[1076] 탈이온 H_2O (100 mL) 중 수산화나트륨 (2.57 g, 64.28 mmol)의 교반 용액에, 2-아미노-5-브로모-4-에톡시-1-(프로프-2-인-1-일)피리딘-1-이윰 브로마이드 (18.0 g, 53.57 mmol)를 5분에 걸쳐 첨가하고 반응 혼합물을 30분 동안 r.t에서 교반했다. 첨가 직후, 용액 상이 황색으로 변하고 황색 오일이 분리된 구별 상으로 퍼지기 시작했다. 오일 생성물을 이어서 EtOAc (2 X 60 mL)로 추출하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 6-브로모-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (15.1 g, Y: 93.9%)을 담황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.09 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1077] *단계 4: 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트의 제조*

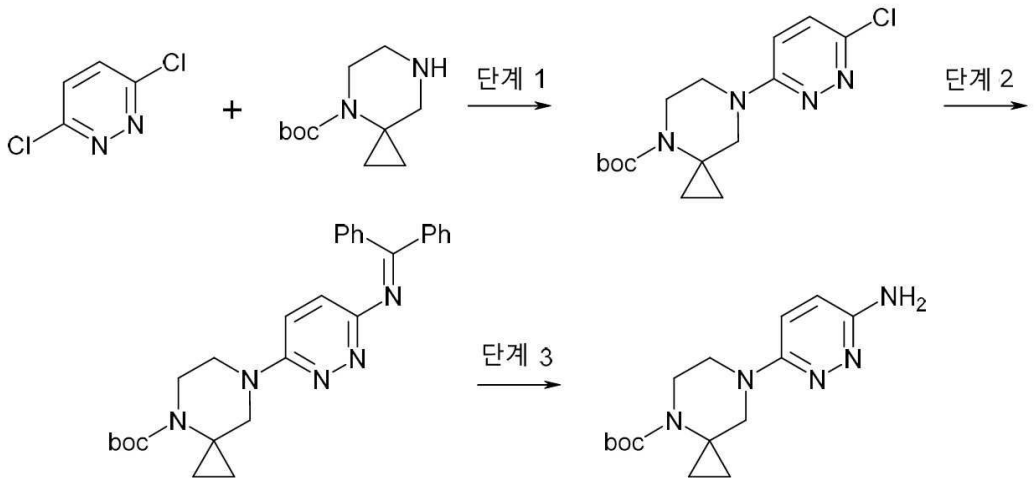
[1078] 6-브로모-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (15.1 g, 59.19 mmol)을 MeOH (100 mL)에 용해시키고 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 (966.71 mg, 1.18 mmol)을 첨가

한 후 트리에틸아민 (11.98 g, 118.38 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 오토클레이브로 옮기고 130℃에서 CO 압력 (40 bar) 하에 밤새 교반했다. 그 다음, MeOH를 증발시키고, 잔류물을 물 (100 mL)과 EtOAc (200 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 감압 하에 증발시켜 조질의 메틸 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2- a]피리딘-6-카르복실레이트 (12.5 g, Y: 72.1%)를 얻고, 이를 여과 없이 다음 단계에 사용했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.92 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.07 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1079] *단계 5: 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산의 제조*

[1080] 메틸 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트 (12.5 g, 53.36 mmol) 및 수산화칼륨 (4.49 g, 80.05 mmol)의 혼합물을 메탄올 (80 mL)과 H_2O (60 mL)의 혼합물 중에서 밤새 교반했다. 결과 혼합물을 감압 하에 농축하여 메탄올을 제거하고, 1 N HCl를 사용하여 생성 수용액을 pH=5로 중성화시켜 카르복실산을 침전시켰다. 고체 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (6.0 g, Y: 48.5%)을 여과하여 단리하고, 건조하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 그대로 사용했다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.06 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.33 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1081] **출발 물질의 제조: tert-부틸 7-(6-아미노피리다진-3-일)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트**



[1082]

[1083] *단계 1: tert-부틸 7-(6-클로로피리다진-3-일)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트의 제조*

[1084] 무수 톨루엔 (10 mL) 중 3,6-디클로로피리다진 (842.11 mg, 5.65 mmol)을 4-Boc-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄 (1.2 g, 5.65 mmol) 및 트리에틸아민 (1.72 g, 16.96 mmol)으로 처리했다. 반응 혼합물을 환류 하에 16시간 동안 가열하고, 감압 하에 농축하고, 잔류물을 SiO_2 (5%MeOH/CH_2Cl_2/1%NH_4OH) 상에서 정제하여 표제 tert-부틸 7-(6-클로로피리다진-3-일)-4,7-디아자스피로[2.5]-옥탄-4-카르복실레이트 (1.05 g, Y: 57.2%)를 백색 고체로 제공했다. ESI-MS (M+H)+: 325.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.48 (d, J = 9.5, 1H), 7.33 (d, J = 9.5, 1.6 Hz, 1H), 3.55 (m, 2H), 3.4 (s, 2H), 2.93 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 0.87 (m, 2H), 0.77 (m, 2H).

[1085] *단계 2: tert-부틸 7-6-[(디페닐메틸리덴)-아미노]피리다진-3-일-4,7-디아자스피로[2.5]-옥탄-4-카르복실레이트의 제조*

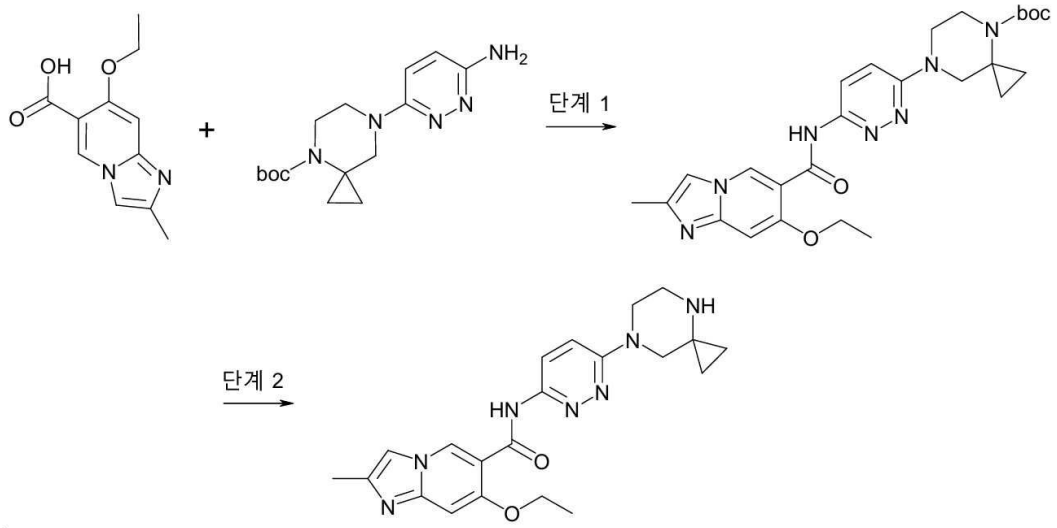
[1086] Tert-부틸 7-(6-클로로피리다진-3-일)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (949.7 mg, 2.92 mmol), 디페닐메탄이민 (582.9 mg, 3.22 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (133.87 mg, 146.2 μmol), 1-[2-(디페닐포스파닐)나프탈렌-1-일]나프탈렌-2-일디페닐포스판 (182.06 mg, 292.39 μmol) 및 탄산세슘 (1.91 g, 5.85 mmol)을 디옥산 (20.0 mL)에 현탁시키고, 현탁액을 100℃에서 밤새 교반했다. 결과 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 셀라이트를 통해 여과하고, 침전물을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 세척했다. 여액을 포화 염수 (10 mL)로 세척했다, 무수 황산마그네슘 상에서 건조하고 감압 하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (Hex/EtOAc 2/1를 용출액으로서)로 정제하여 순수한 tert-부틸 7-6-[(디페닐메틸리덴)-아미노]피리다진-3-일-4,7-디아자스피로

[2.5]옥탄-4-카르복실레이트를 얻었다 (1.0 g, Y: 72.8%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71-7.65 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.34 (s, 3H), 7.18-7.09 (m, 3H), 6.90-6.85 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 2H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.55-2.53 (m, 2H) 1.40 (s, 9H), 0.90-0.85 (m, 2H), 0.78-0.72 (m, 2H).

[1087] *단계 3: tert-부틸 7-(6-아미노피리다진-3-일)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트의 제조*

[1088] Tert-부틸 7-6-[(디페닐메틸리덴)아미노]피리다진-3-일-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (999.51 mg, 2.13 mmol)를 THF (10 mL)에 용해시켰다. 용액에 수용액 2-하이드록시-1,2,3-프로판트리카르복실산 일수화물 (2 M; 2.24 g, 10.64 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 결과 반응 혼합물을 포화 탄산수소나트륨 수용액 (25 mL)으로 중성화시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 X 15 mL)로 2회 추출했다. 유기상을 합하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조하고 감압 하에 농축했다. 조질의 잔류물을 MTBE (10 mL)로 분쇄하고 침전물을 여과하고, MTBE (5 mL)로 세척하고 진공에서 농축하여 tert-부틸 7-(6-아미노피리다진-3-일)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (260.0 mg, Y: 38% 수율)를 백색 고체로 수득했다. ESI-MS (M+H)+: 306.2. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 6.90 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.69 (br s, 2H), 3.71-3.66 (m, 2H), 3.45 - 3.37 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.05-0.99 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 2H).

[1089] **N-(6-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드**

[1090] 

[1091] *단계 1: tert-부틸 7-(6-아미노-피리다진-3-일)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트의 제조*

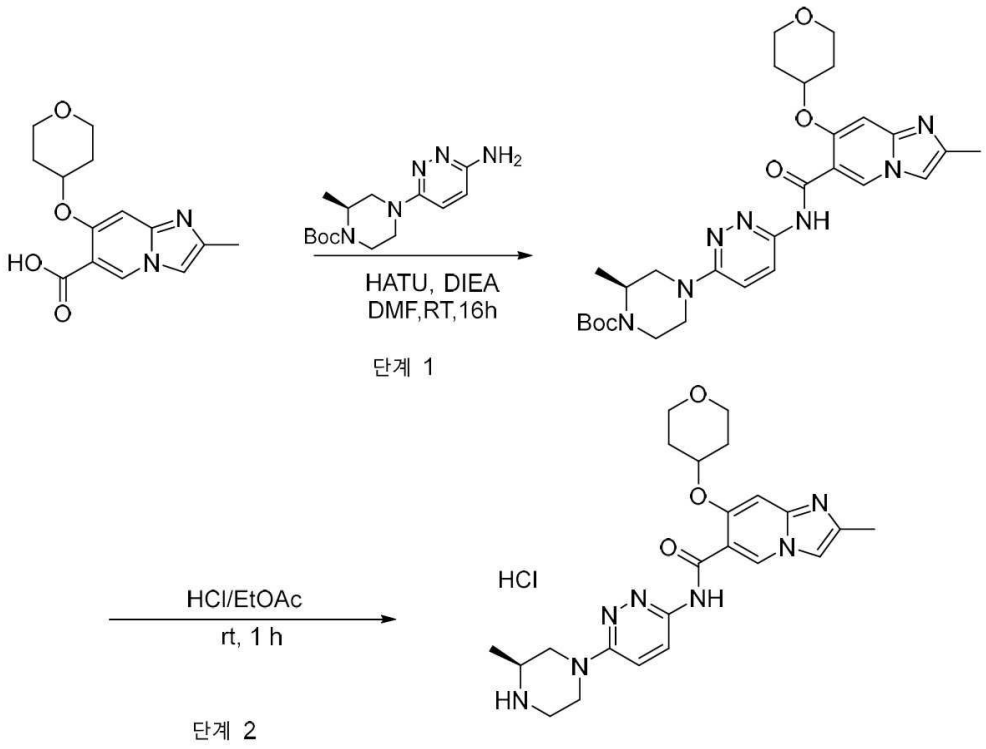
[1092] 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (100.0 mg, 454.08 μmol)을 DMF (4 mL)에 현탁시키고 에틸비스(프로판-2-일)아민 (146.41 mg, 1.13 mmol) 첨가한 후 [(디메틸아미노)(3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시)메틸리덴]디메틸아자늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (HATU) (206.75 mg, 543.75 μmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 30분 동안 r.t에서 교반했다. 그 다음, tert-부틸 7-(6-아미노-피리다진-3-일)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (138.37 mg, 453.13 μmol)를 한 번에 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 r.t에서 교반했다. 형성된 침전물을 여과하고, MeCN (2 mL), MTBE (2 mL)로 세척하고, 진공에서 건조하여 순수한 tert-부틸 7-(6-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도피리다진-3-일)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트를 얻었다 (88.0 mg, 173.37 μmol, 38.3% 수율). ESI-MS (M+H)+: 508.4.

[1093] *단계 2: N-(6-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조*

[1094] 디클로로메탄 (20 mL) 중 tert-부틸 7-(6-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도피리다진-3-일)-4,7-디아자스피로-[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (87.99 mg, 173.35 μmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산 (197.66 mg, 1.73 mmol)을 첨가하고 결과 혼합물을 밤새 r.t에서 교반했다. 그 다음 용매를 감압 하에 증발시켜 건조했다. 조질의 잔류물을 MTBE/MeCN (4/1, ~5 mL)에서 결정화하여 N-(6-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드를 TFA 염으로 얻었다 (64.5 mg, Y:

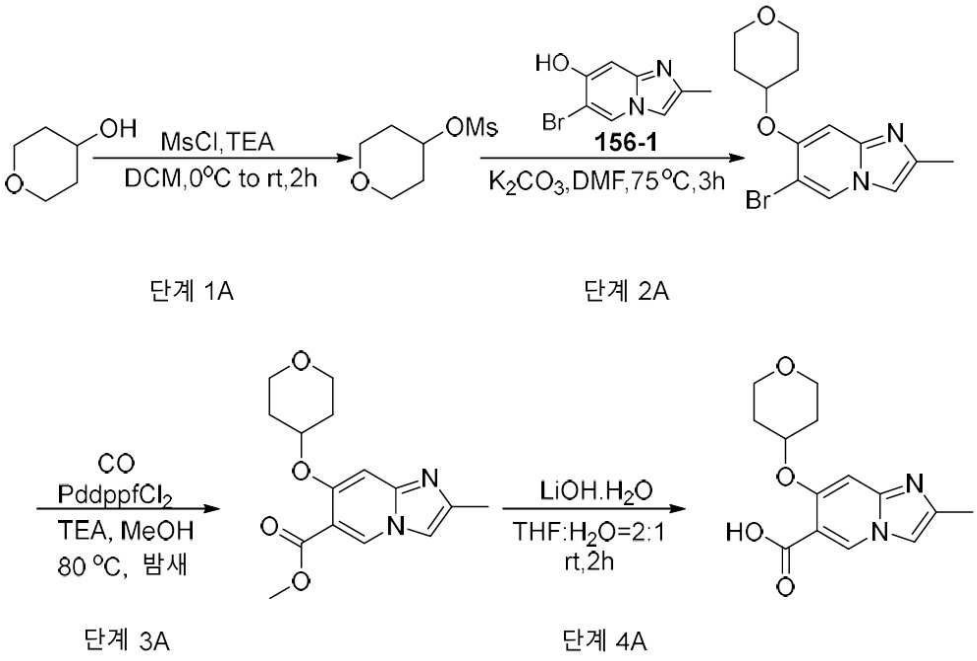
67.8%). ESI-MS (M+H)+: 408.2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11.01 (s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.15-1.05 (m, 2H), 0.98-90 (m, 2H).

[1095] **실시예 57. (S)-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 211)의 합성**



[1096]

[1097] *2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산의 제조*



[1098]

[1099] *단계 1A: 테트라하이드로-2H-피란-4-일 메탄설포네이트의 제조*

[1100] DCM (50 mL) 중 테트라하이드로-2H-피란-4-올(5.0 g, 49 mmol)의 용액에 TEA (15 g, 147 mmol) 및 MsCl (6.8

g, 58.8 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 rt에서 교반했다. 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과했다. 조물질을 PE:EtOAc=1:2로 용출하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물 (8.3 g, 86.1% 수율)을 무색 오일로 얻었다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.91 - 4.90 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.10 - 2.00 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H).

[1101] *단계 2A: 6-브로모-2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘의 제조*

[1102] DMF (10 mL) 중 6-브로모-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-올(500 mg, 2.19 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (0.92 g, 6.6 mmol) 및 테트라하이드로-2H-피란-4-일 메탄설포네이트 (800 mg, 4.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 75℃에서 교반했다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mL x3)로 추출했다. 유기물을 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과했다. 여액을 농축하고 조물질을 MeCN:H_2O=20% 내지 60%로 용출하는 C18 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (400 mg, 58.8% 수율)을 회색 고체로 얻었다 ESI-MS $(M+H)^+$: 310.8.

[1103] *단계 3A: 메틸 2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트의 제조*

[1104] MeOH (50 mL) 중 6-브로모-2-메틸-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘 (400 mg, 1.29 mmol)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2$ (141 mg, 0.2 mmol) 및 TEA (1.0 g, 10 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 CO로 3회 충전하고 밤새 80℃에서 CO 풍선 하에 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물 (600 mg, 조질)을 회색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 290.9

[1105] *단계 4A: 2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 제조*

[1106] THF (8 mL) 및 H_2O (4 mL) 중 메틸 2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트 (600 mg, 조질)의 용액에 LiOH (200 mg, 8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 RT에서 교반했다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고 EtOAc (20 mL x3)로 추출했다. 1M HCl를 사용하여 수성상을 pH=2로 조정하고 MeCN:H_2O (FA)=0% 내지 15%로 용출하는 C18 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (70 mg, 2단계에 대해 19.7% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 277.0.

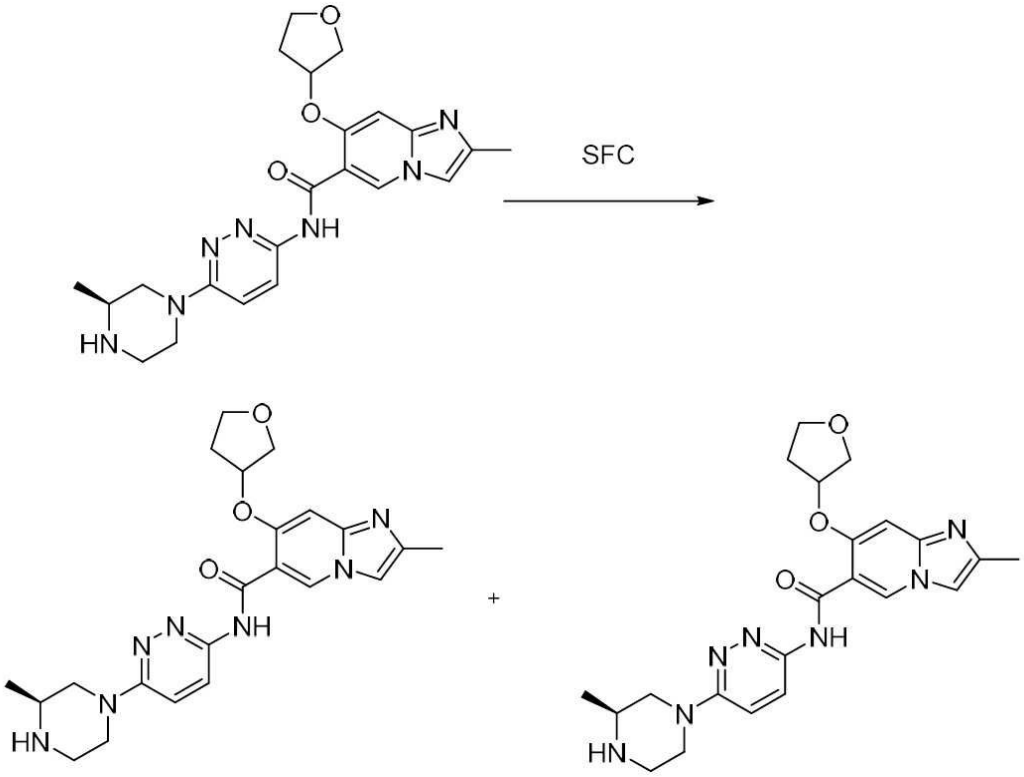
[1107] *단계 1: tert-부틸 (S)-2-메틸-4-(6-(2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1108] DMF (1.5 mL) 중 2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (60 mg, 0.22 mmol) 및 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (60 mg, 0.20 mmol)의 용액에 DIPEA (100 mg, 0.775 mmol) 및 HATU (120 mg, 0.31 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 RT에서 교반했다. 혼합물을 pre-HPLC (물 중 0.05% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 화합물 (10 mg, 8.8% 수율)을 회색 고체로서 얻었다, ESI-MS (M+H)+: 552.2.

[1109] *단계 2: (S)-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조*

[1110] 3M HCl/EtOAc (2 mL) 중 tert-부틸 (S)-2-메틸-4-(6-(2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (10 mg, 0.022 mmol)의 용액을 1시간 동안 RT에서 교반했다. 침전물을 여과하고, EtOAc (1 mL)로 세척하고 건조하여 표제 생성물 (5.5 mg, 63.0% 수율)을 황색 고체로 얻었다, ESI-MS (M+H)+: 452.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.16 (s, 1H), 8.57 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.73 - 3.57 (m, 5H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.21 (br s, 2H), 1.92 (br s, 2H), 1.29 (br s, 3H).

[1111] **실시예 58. 2-메틸-N-(6-((S)-3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 212 및 213)의 합성**



[1112]

[1113] *단계 1: 2-메틸-N-(6-((S)-3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조*

[1114] 2-메틸-N-(6-((S)-3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-((테트라하이드로푸란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (20 mg)를 SFC로 얻어서, 표제 화합물 212 (7 mg, 35%)를 백색 고체로, 화합물 213 (7.64 mg, 38.2%)을 회색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 438.1.

[1115] 화합물 212

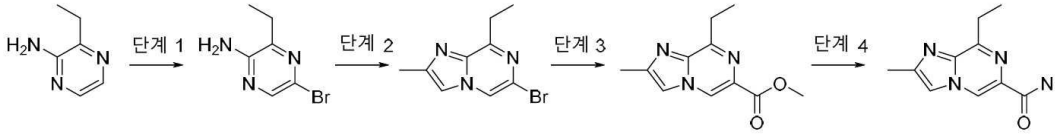
[1116] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.28 - 5.21 (m, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 5H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 2.98 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 3H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 2.41 - 2.23 (m, 5H), 1.06 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[1117] 화합물 213

[1118] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.98 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.32 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.38 - 5.26 (m, 1H), 4.19 - 4.02 (m, 5H), 3.99 - 3.86 (m, 1H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.97 - 2.81 (m, 3H), 2.55 (dd, J = 24.4, 13.2 Hz, 1H), 2.48 - 2.29 (m, 5H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

[1119] **실시예 59. 8-에틸-2-메틸-N-{6-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]피리다진-3-일}이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 (화합물 214)의 합성**

[1120] **출발 물질의 제조: 8-에틸-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드**



[1121]

[1122] *단계 1: 5-브로모-3-에틸피라진-2-아민의 제조*

[1123] 3-에틸피라진-2-아민 (10.73 g, 87.13 mmol) 및 피리딘 (7.58 g, 95.84 mmol, 7.75 mL)을 $CHCl_3$ (200 mL)에서 혼합하고, 브롬 (14.62 g, 91.48 mmol, 4.69 mL)을 적가하고, 혼합물을 r.t.에서 밤새 교반하도록

두었다. 그 후, 결과 혼합물을 물 및 염수로 세척하고 감압 하에 증발시켜 순수한 5-브로모-3-에틸피라진-2-아민을 얻었다 (15.8 g, Y: 80.8%). ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.93 (s, 1H), 4.61 (br s, 2H), 2.62 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.29 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[1124] *단계 2: 6-브로모-8-에틸-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진의 제조*

[1125] i-PrOH (100 mL) 중 4-메틸벤젠-1-설폰산 수화물 (1.49 g, 7.82 mmol) 및 피리딘 (618.53 mg, 7.82 mmol, 630.0 μL)의 혼합물에 5-브로모-3-에틸피라진-2-아민 (15.8 g, 78.2 mmol) 및 1-브로모-2,2-디메톡시프로판 (16.46 g, 89.93 mmol, 12.16 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 90℃로 4시간 동안 가열했다. 결과 혼합물을 DCM으로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4) 감압 하에 농축하여 순수한 6-브로모-8-에틸-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진을 얻었다 (16.0 g, Y: 85.2%). ESI-MS (M+H)+: 240.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.09 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 3.11 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

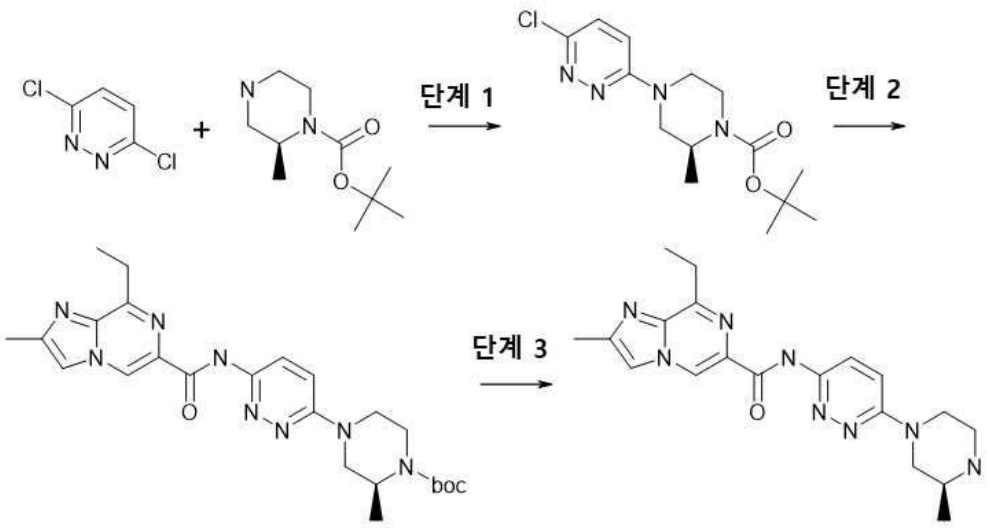
[1126] *단계 3: 메틸 8-에틸-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실레이트의 제조*

[1127] 6-브로모-8-에틸-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진 (5.0 g, 20.82 mmol), 트리에틸아민 (2.53 g, 24.98 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 복합체 (1.7 g, 2.08 mmol)를 건조 MeOH (200 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 125℃에서 고압 용기에서 CO 압력 (20 atm) 하에 48시간 동안 가열했다. 용매를 증발시키고, 혼합물을 물 (250 mL)에 부었다. 결과 혼합물을 EtOAc (2 X 100 mL)로 추출하고 유기물을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 증발 건조하여 순수한 메틸 8-에틸-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실레이트를 얻었다 (4.0 g, Y: 87.6%). ESI-MS (M+H)+: 220.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.12 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[1128] *단계 4: 8-에틸-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드의 제조*

[1129] 메틸 8-에틸-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복실레이트 (400.0 mg, 1.82 mmol)를 NH_3/MeOH (10 mL)에 용해시키고 반응 혼합물을 밀봉하고 90℃로 밤새 가열했다. EtOAc로 워크업 후, 순수한 8-에틸-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 (300.0 mg, Y: 80.4%)를 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.97 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 3.09 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

[1130] **8-에틸-2-메틸-N-{6-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]피리다진-3-일}이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드;**



[1131]

[1132] *단계 1: tert-부틸 (2S)-4-(6-클로로피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1133] DMF (100 mL) 중 3,6-디클로로피리다진 (5.0 g, 33.56 mmol)의 용액에 에틸비스(프로판-2-일)-아민 (4.54 g, 35.16 mmol, 6.12 mL) 및 tert-부틸 (2S)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (6.4 g, 31.96 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 90℃로 17시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트 (200 mL)와 H_2O (100 mL) 사이에 분배되었다. 수성층을 에틸 아세테이트 (2 X 80 mL)로 추출하고 합한 유기층을 H_2O (200 mL), 염수 (200 mL)로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 용매를 감압 하에 제거하여 조생성물을 얻었다. 플래시 실리카 크로마토그래피로 정제하여 원하는 tert-부틸 (2S)-4-(6-클로로피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트를 얻었다 (5.88 g, Y: 56%). ESI-MS (M+H)+: 313.2

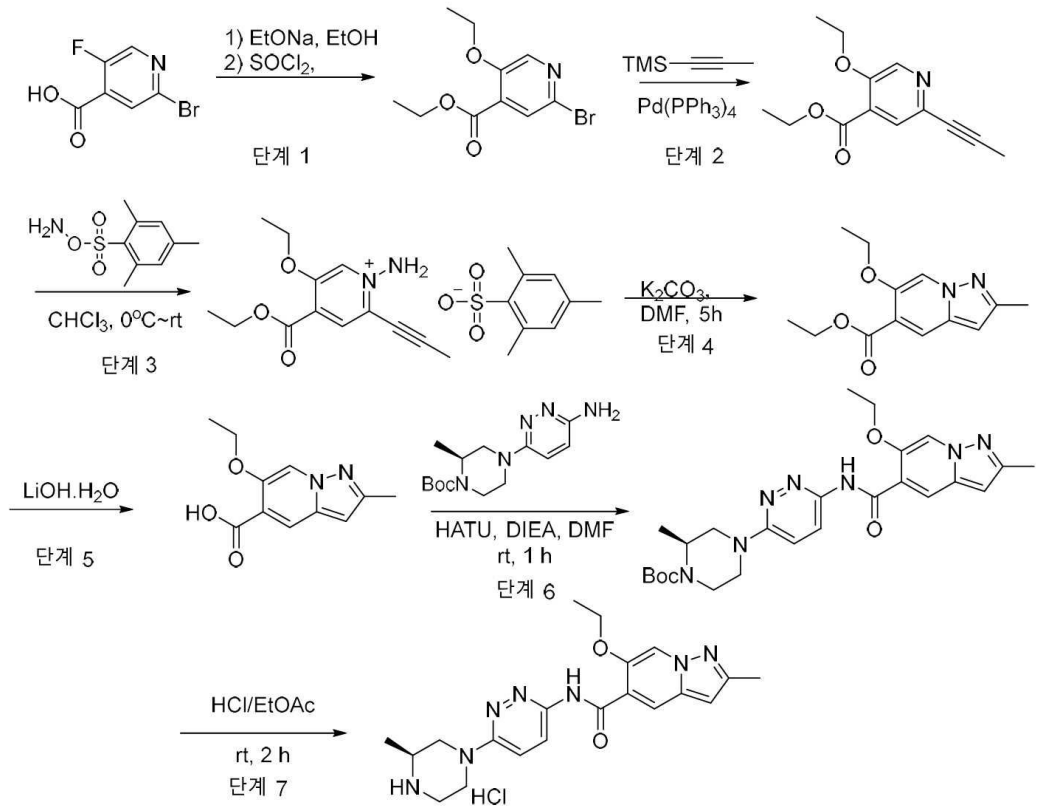
[1134] *단계 2: tert-부틸 (2S)-4-(6-{8-에틸-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-아미도}피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1135] 8-에틸-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드 (118.57 mg, 580.57 μmol), tert-부틸 (2S)-4-(6-클로로-피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (199.76 mg, 638.63 μmol), 트리스((1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온) 디팔라듐 (53.16 mg, 58.06 μmol), [5-(디페닐포스파닐)-9,9-디메틸-9H-잔텐 -4-일]-디페닐포스판 (67.19 mg, 116.11 μmol), 및 탄산세슘 (567.48 mg, 1.74 mmol)을 디옥산에서 아르곤 분위기 하에 혼합하고 반응 혼합물을 100℃로 17시간 동안 가열했다. 증발 및 HPLC 후, tert-부틸 (2S)-4-(6-8-에틸-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-아미도피리다진-3-일)-2-메틸-피페라진-1-카르복실레이트 (200.0 mg, Y: 61.6%)를 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 481.4.

[1136] *단계 3: 8-에틸-2-메틸-N-{6-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]피리다진-3-일}이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드; 트리플루오로아세트산의 제조*

[1137] Tert-부틸 (2S)-4-(6-8-에틸-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진-6-아미도피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.2 g, 0.42 mmol)를 DCM (1 mL)과 TFA (1 mL)의 혼합물에 용해시키고 반응 혼합물을 r.t.에서 밤새 교반했다. 완전한 증발 및 HPLC 후에, 순수한 8-에틸-2-메틸-N-6-[(3S)-3- 메틸피페라진-1-일]피리다진-3-일 이미다조[1,2-a]피라진-6-카르복스아미드를 트리플루오로아세트산 염 (117.9 mg, Y: 58% 수율)으로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 381.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.46-3.35 (m, 2H), 3.29 - 3.07 (m, 4H), 3.00 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

[1138] **실시예 60. (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드 HCl 염 (화합물 215)의 합성**



[1139]

[1140] *단계 1: 에틸 2-브로모-5-에톡시이소니코티네이트의 제조.*

[1141] EtOH (30 mL) 중 2-브로모-5-플루오로이소니코틴산 (3.0 g, 13.6 mmol)의 혼합물에 EtONa (2.8 g, 54.6 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 교반했다. rt로 냉각시킨 후, 반응 혼합물에 $SOCl_2$ (3.0 mL, 4.9 g, 41.3 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 2일 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 EA (100 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조했다. 농축한 후, 조생성물을 실리카겔 컬럼 (PE/EA= 5:1)으로 정제하여 표제 생성물 (3.0 g, Y: 80.5%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 273.9.

[1142] *단계 2: 에틸 5-에톡시-2-(프로프-1-인-1-일)이소니코티네이트의 제조.*

[1143] 톨루엔 (10 mL) 중 에틸 2-브로모-5-에톡시이소니코티네이트 (0.36 g, 1.3 mmol), 트리메틸(프로프-1-인-1-일)실란 (0.16 g, 1.4 mmol), CuI (76 mg, 0.4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (150 mg, 0.13 mmol), TEA (0.56 mL, 3.9 mmol) 및 TBAF (1.0 M, 1.3 mL, 1.3 mmol)의 혼합물을 r.t.에서 5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EA (200 mL)로 희석하고, 염수 및 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조했다. 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 (PE/EA= 3:1)으로 정제하여 표제 생성물 (100 mg, Y: 33%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 234.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.37 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.47 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1144] *단계 3 및 4: 에틸 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실레이트의 제조.*

[1145] 트리클로로메탄 (5 mL) 중 에틸 5-에톡시-2-(프로프-1-인-1-일)이소니코티네이트 (160 mg, 0.67 mmol) 및 O-(메시틸설포닐)하이드록실아민 (740 mg, 3.4 mmol)의 혼합물을 r.t에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 DMF (5 mL)로 희석하고, K_2CO_3 (180 mg, 1.3 mmol)를 첨가하고 r.t.에서 5시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EA (120 mL)로 희석하고, 염수 및 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조했다. 농축한 후, 조생성물을 실리카겔 컬럼 (PE/EA= 3:1)으로 정제하여 표제 생성물 (100 mg, Y: 60%)을 무색 액체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 249.0.

[1146] *단계 5: 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실산의 제조.*

[1147] THF/물 (10 mL, 2:1) 중 에틸 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실레이트 (100 mg, 0.4 mmol)의

혼합물에 $LiOH.H_2O$ (50 mg, 1.2 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 1M HCl을 사용하여 잔류물을 pH = 5로 조정했다. 조물질을 pre-HPLC로 정제하여 표제 생성물 (80 mg, Y: 90%)을 무색 액체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 221.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 - 8.24 (m, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.26 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.59 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

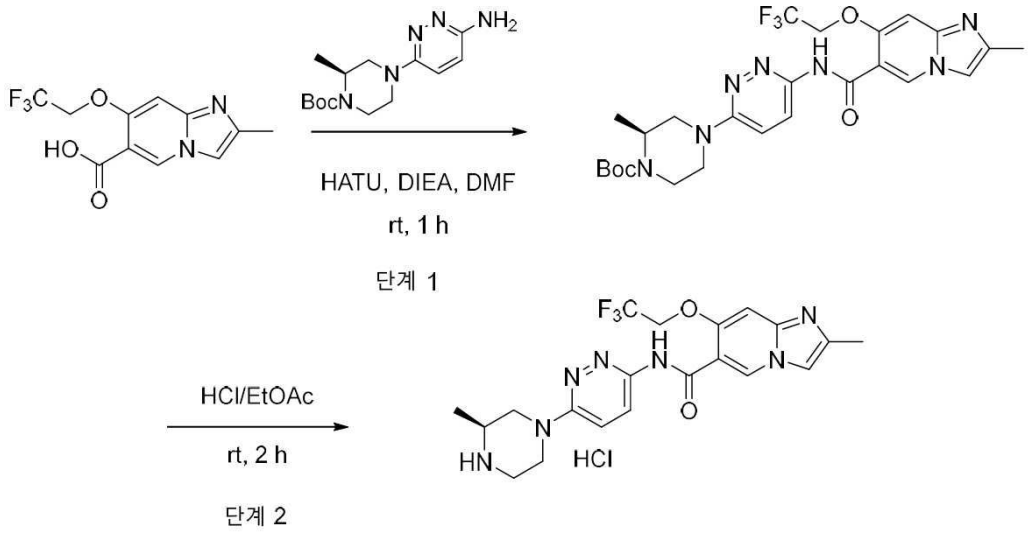
[1148] *단계 6: tert-부틸 (S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1149] DMF (5 mL) 중 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실산 (100 mg, 0.45 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (146 mg, 0.5 mmol), DIEA (116 mg, 0.9 mmol) 및 HATU (190 mg, 0.5 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 5시간 동안 교반하고 물 (20 mL)로 켄칭하고, EA (60 mL X 2)로 추출했다. 유기층을 합하고, Na_2SO_4로 건조했다. 농축한 후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 (PE/EA= 2:1)으로 정제하여 표제 생성물 (100 mg, 45%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 496.1.

[1150] *단계 7: (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드 HCl 염의 제조.*

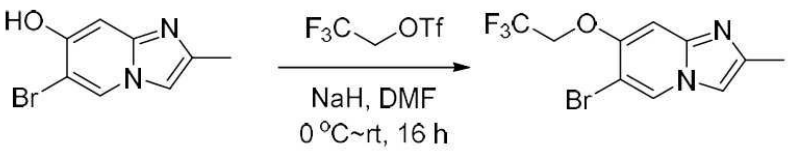
[1151] EA (2 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.1 mmol)의 용액에 HCl-EA (3 M, 2 mL)를 0℃에서 첨가하고 혼합물을 rt로 가온되도록 하고 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% HCl/MeCN)로 정제하여 표제 화합물 (20.0 mg, 수율: 50%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 396.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.32 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.64 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.36 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 4.25 - 4.19 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 3H), 3.15 - 3.08 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1152] **실시예 61. (S)-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 216)**

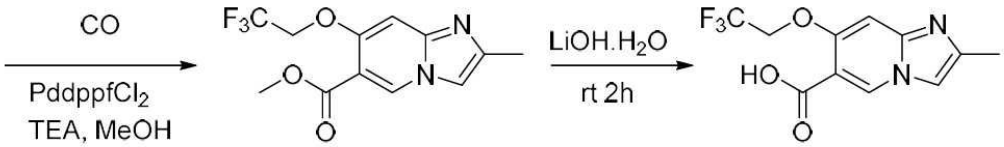


[1153]

[1154] *tert-부틸 (S)-2-메틸-4-(6-(2-메틸-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*



단계 1A



단계 2A 단계 3A

[1155]

[1156] *단계 1A: 6 브로모 -2-메틸-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시) 이미다조 [1,2-a]피리딘의 제조*

[1157] DMF (20 mL) 중 6-브로모-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-올(1.5 g, 6.6 mmol)의 혼합물에 NaH (0.48 g, 13.2 mmol)를 0℃에서 첨가하고 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반했다. 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(2.23 g, 9.9 mmol)를 혼합물에 첨가하고 rt에서 추가로 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고 EA (3 x 30 mL)로 추출했다. 유기층을 염수 (3 x 40 mL)로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조했다. 여액을 진공에서 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (MeOH/DCM =1:10)로 정제하여 표제 생성물 (1.1 g, 53.8%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 310.9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.85 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.94 - 4.90 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

[1158] *단계 2A: 메틸 2-메틸 -7-(2,2,2-트리플루오로에톡시) 이미다조 [1,2-a] 피리딘-6-카르복실레이트의 제조*

[1159] MeOH (30 mL) 중 6-브로모-2-메틸-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘 (300 mg, 1 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (143 mg, 0.2 mmol) 및 TEA (2.7 mL, 0.2 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 60℃에서 20시간 동안 CO 분위기 하에 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 표제 생성물 (조질 240 mg, 84.6%)을 회색 고체로 얻었다 ESI-MS $(M+H)^+$: 289.1.

[1160] *단계 3A: 메틸 2-메틸-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산의 제조*

[1161] THF/H_2O (8 mL/4 mL) 중 메틸 2-메틸-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트 (300 mg, 1 mmol)의 용액에 LiOH (100 mg, 4.1 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 1M HCl을 사용하여 혼합물을 pH=5로 조정했다. 수성층을로 추출했다 EA (3 x 50 mL). 유기층을 진공에서 농축하고, 잔류물을 C18 플래시 (물 중 0.1% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (174 mg, 57.8%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 275.1.

[1162] *단계 1: tert-부틸 (S)-2-메틸-4-(6-(2-메틸-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

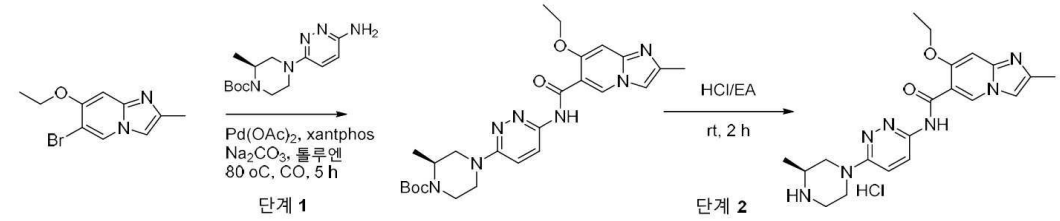
[1163] DMF (10 mL) 중 2-메틸-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (120 mg, 0.44 mmol) 및 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (107 mg, 0.36 mmol)의 용액에 HATU (208 mg, 0.54 mmol) 및 DIEA (0.25mL, 1.44 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고 EA (3 x 50 mL)로 추출했다. 유기층을 염수 (3 x 50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 여과물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.1% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (90 mg, 37.3%)을 회색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 550.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.97 (dd, J = 17.4, 8.7 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 13.1 Hz, 1H),

3.82 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.17 (dd, J = 13.0, 3.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1164] *단계 2: (S)-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조*

[1165] EA (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-2-메틸-4-(6-(2-메틸-7-(2,2,2-트리플루오로에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (70 mg, 0.13 mmol)의 혼합물에 EA/HCl (5 mL)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 pre-HPLC (물 중 0.1% $NH_3.H_2O$/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (20 mg, 34.9%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 450.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.95 (s, 1H), 8.29 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.17 (dd, J = 15.1, 6.6 Hz, 2H), 3.10 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 13.2, 2.9 Hz, 3H), 2.62 (dd, J = 12.8, 10.6 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1166] **실시예 62. (S)-7-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 HCl 염 (화합물 217)의 합성**



[1167]

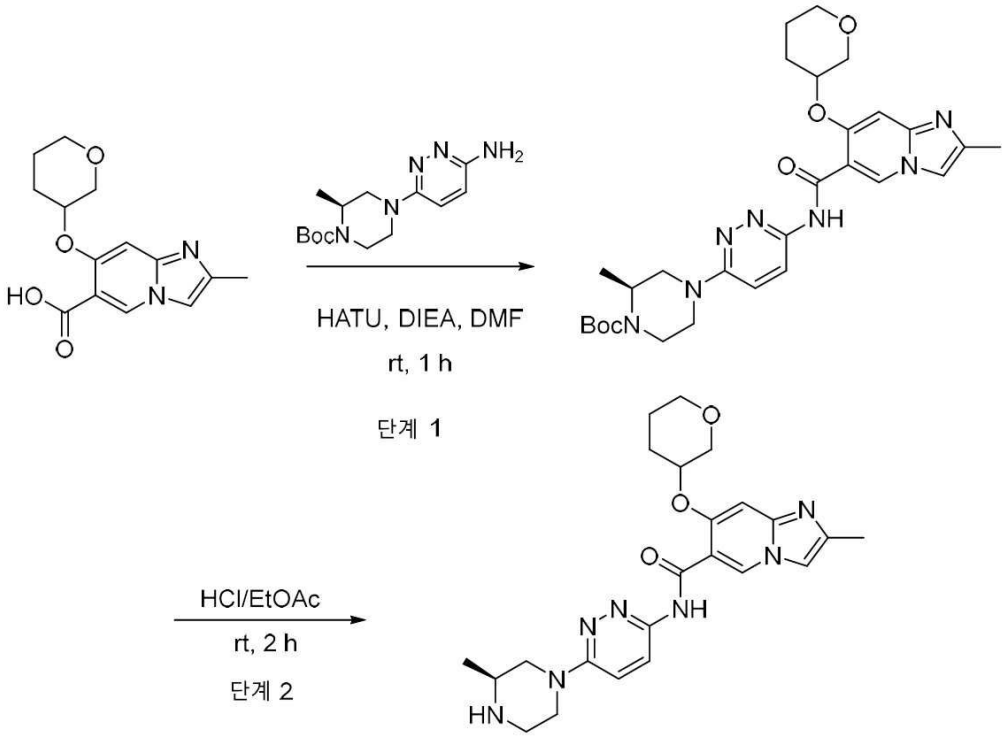
[1168] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1169] 톨루엔 (40 mL) 중 6-브로모-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (2 g, 7.87 mmoL)의 용액에 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.31 g, 7.87 mmoL), $Pd(OAc)_2$ (176 mg, 0.787 mmoL), xantphos (455 mg, 0.787 mmoL) 및 Na_2CO_3 (1.31 g, 15.78 mmoL)를 첨가했다. 결과 용액을 80℃에서 5시간 동안 CO 분위기 하에 교반했다. 결과 용액을 진공 하에 농축했다. 잔류물을 C18 컬럼 (물 중 0.1% $NH_3.H_2O$/CH_3CN)으로 정제하여 표제 생성물 (2.1 g, Y: 53.8%)을 회백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 496.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.48 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.36 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.01 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.50 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.38 - 4.37 (m, 1H), 4.17 - 4.16 (m, 1H), 4.07 - 3.89 (m, 2H), 3.44 - 3.21 (m, 2H), 3.09 - 3.08 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.74 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

[1170] *단계 2: (S)-7-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 HCl 염의 제조*

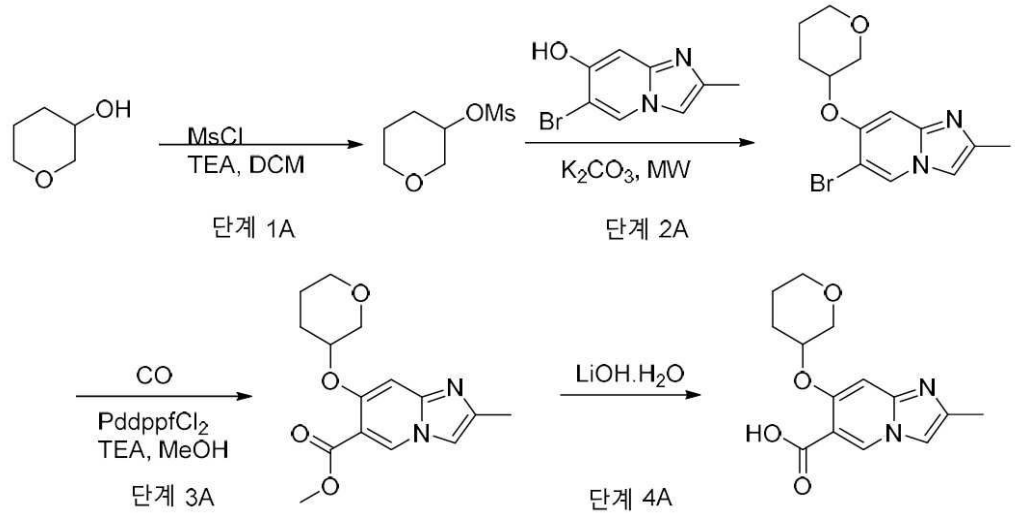
[1171] EA (10 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.1 g, 4.24 mmoL)의 용액에 3M HCl/EA (10 mL)를 첨가하고, 결과 용액을 2시간 동안 RT에서 교반했다. 침전물을 여과하고 건조하여 표제 생성물 (650 mg, Y: 35.7%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 396.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.18 (s, 1H), 8.53 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.62 - 4.30 (m, 4H), 3.76 - 3.55 (m, 3H), 3.47 - 3.32 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.57 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1172] **실시예 63. 2-메틸-N-(6-((S)-3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 218)의 합성**



[1173]

[1174] *2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산의 제조*



[1175]

[1176] *단계 1A: 테트라하이드로-2H-피란-3-일 메탄설포네이트의 제조*

[1177] DCM (5 mL) 중 테트라하이드로-2H-피란-3-올(150 mg, 1.46 mmol) 및 TEA (445 mg, 4.4 mmol)의 용액에 MsCl (200 mg, 1.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간 동안 0℃에서 교반했다. rt로 냉각시키고 물로 희석한 후, 혼합물을 EA로 추출했다. 합한 유기물을 염수 및 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하여 원하는 생성물을 무색 오일로 얻고 (250 mg, 조질), 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.77 - 4.68 (m, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.73 - 3.59 (m, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.65 - 1.55 (m, 1H).

[1178] *단계 2A: 6-브로모-2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘의 제조*

[1179] DMF (5 mL) 중 테트라하이드로-2H-피란-3-일 메탄설포네이트 (1.3 g, 7.2 mmol), 6-브로모-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-올(1.1 g, 5.0 mmol) 및 K_2CO_3 (2.6 g, 20.0 mmol)의 용액을 1시간 동안 75℃에서 밀봉한 튜브에서 마이크로파 하에 교반했다. rt로 냉각시키고 물 (80 mL)로 희석한 후, 혼합물을 EA (100 mL x2)로 추출했

다. 합한 유기물을 염수 및 물로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축했다. 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (200 mg, 수율: 15%)을 황색 고체로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.79 - 3.61 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 2H), 1.73 - 1.56 (m, 1H).

[1180] *단계 3A: 메틸 2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트의 제조*

[1181] MeOH (5 mL) 중 6-브로모-2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘 (155 mg, 0.5 mmol)의 혼합물에 TEA (510 mg, 5.0 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (65 mg, 0.1 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 밤새 60℃에서 CO (풍선) 하에 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE:EA=3:1)로 정제하여 표제 생성물 (100 mg, 69%)을 갈색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 291.0.

[1182] *단계 4A: 2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산의 제조*

[1183] THF/물 (5 mL, 2:1) 중 메틸 2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트 (150 mg, 0.5 mmol)의 혼합물에 LiOH (48 mg, 2.0 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 1M HCl을 사용하여 잔류물을 pH = 5로 조정했다. 경화물을 pre-HPLC로 정제하여 표제 생성물 (32 mg, Y: 23.1%)을 무색 액체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 277.0.

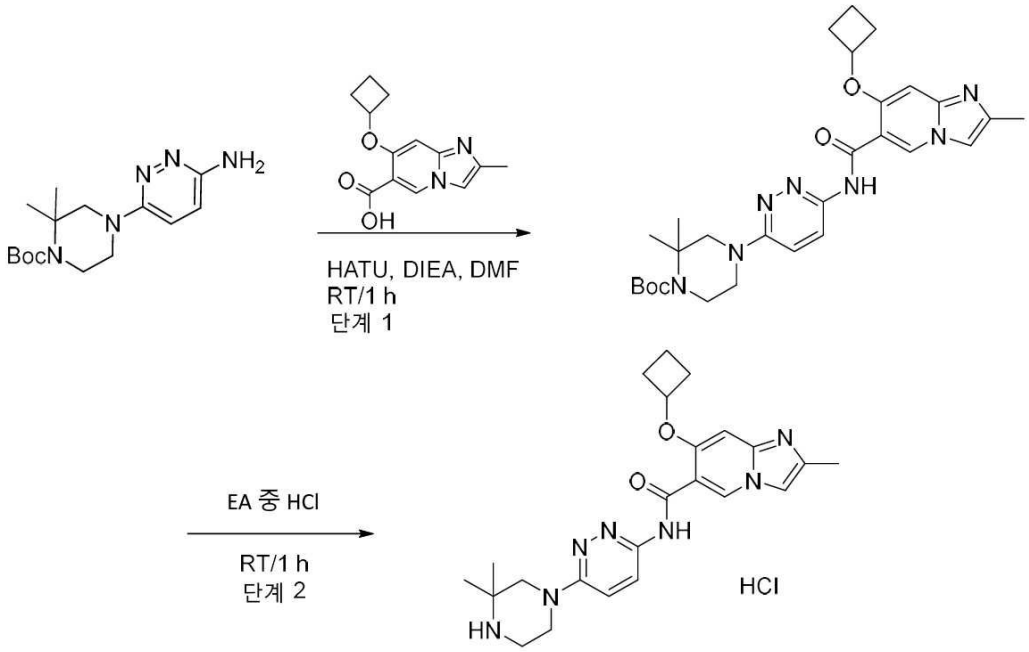
[1184] *단계 1: tert-부틸 (2S)-2-메틸-4-(6-(2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1185] DMF (2 mL) 중 2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (30 mg, 0.11 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (40 mg, 0.13 mmol), DIEA (30 mg, 0.29 mmol) 및 HATU (50 mg, 0.13 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 물로 희석한 후, 혼합물을 여과하고 케이크를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=20:1)로 정제하여 표제 생성물 (30 mg, 50%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 552.4.

[1186] *단계 2: 2-메틸-N-(6-((S)-3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조*

[1187] HCl/EA (1.0 M, 3 mL) 중 tert-부틸 (2S)-2-메틸-4-(6-(2-메틸-7-((테트라하이드로-2H-피란-3-일)옥시)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (30 mg, 0.05 mmol)의 용액을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% NH3.H2O/MeCN)로 정제하여 표제 생성물 (24 mg, Y: 98%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 452.1. 1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.31 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 5.07 - 4.99 (m, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.98 - 3.87 (m, 2H), 3.76 - 3.55 (m, 4H), 3.44 - 3.34 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.23 - 2.09 (m, 2H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 1H), 1.46 (s, 3H).

[1188] **실시예 64. 7-사이클로부톡시-N-(6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 219)의 합성**



[1189]

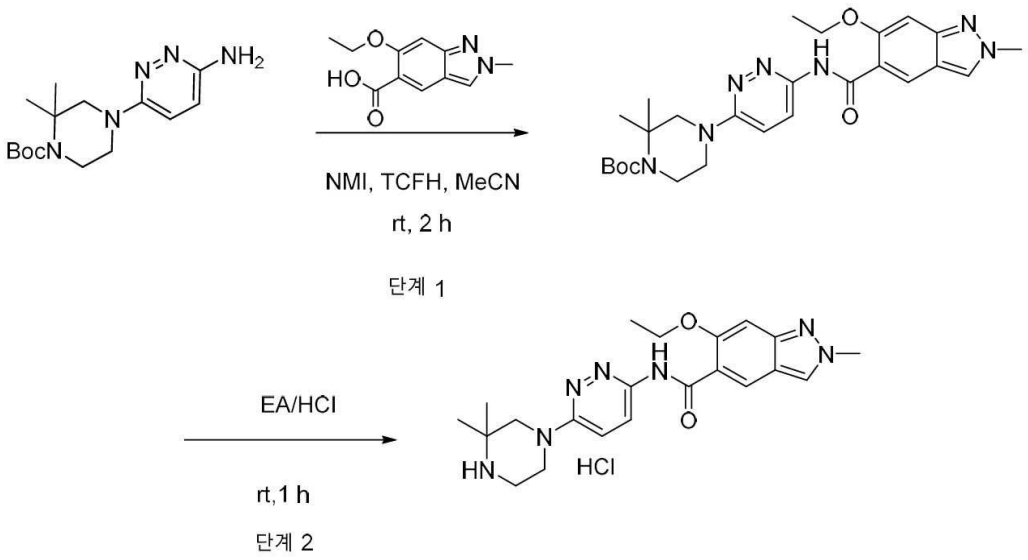
[1190] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1191] DMF (3 mL) 중 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (35 mg, 0.114 mmol) 및 7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (42 mg, 0.171 mmol)의 혼합물에 HATU (65 mg, 0.171 mmol) 및 DIEA (44 mg, 0.342 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 물로 희석한 후, 침전물을 여과하고 건조하여 표제 생성물 (30 mg, 49.2%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 536.2. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.67 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.43 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.85 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.93 - 4.86 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 4H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 2H), 2.46 - 2.41 (m, 4H), 2.06 - 1.78 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.43 (s, 6H).

[1192] *단계 2: 7-사이클로부톡시-N-(6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조*

[1193] EA (2 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (25 mg, 0.047 mmol)의 혼합물에 EA/HCl (2 mL, 3 M)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 동결 건조하여 표제 생성물 (18.18 mg, 82.6%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 436.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.21 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.20 - 5.06 (m, 1H), 4.05 - 3.97 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.53 - 3.45 (m, 2H), 2.64 - 2.61 (m, 2H), 2.51 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.43 - 2.31 (m, 2H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.51 (s, 6H).

[1194] **실시예 65. N-(6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 220)의 합성**



[1195]

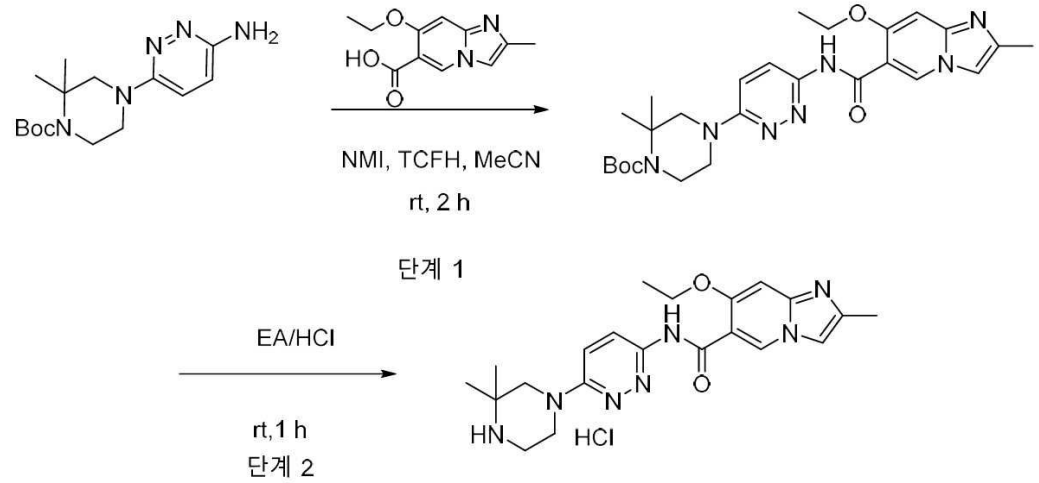
[1196] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트*

[1197] MeCN (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (42 mg, 0.136 mmol) 및 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실릭 (30 mg, 0.136 mmol)의 혼합물에 NMI (33.7 mg, 0.411 mmol) 및 TCFH (59 mg, 0.20 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 건조하여 표제 생성물 (50 mg, 72%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 510.3.

[1198] *단계 2: N-(6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조*

[1199] EA (5 mL) 중 4- (6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도) 피리다진-3-일)-2,2-디메틸피페라진 -1-카르복실레이트 (50 mg, 0.1 mmol)의 혼합물에 EA/HCl (5 mL, 3 mol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 동결 건조하여 표제 생성물 (24 mg, 58%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 410.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.49 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 - 8.16 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.02 - 3.98 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 1.57 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.50 (s, 6H).

[1200] **실시예(Exaple) 66. N-(6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 221)의 합성**



[1201]

[1202] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2,2-디메틸*

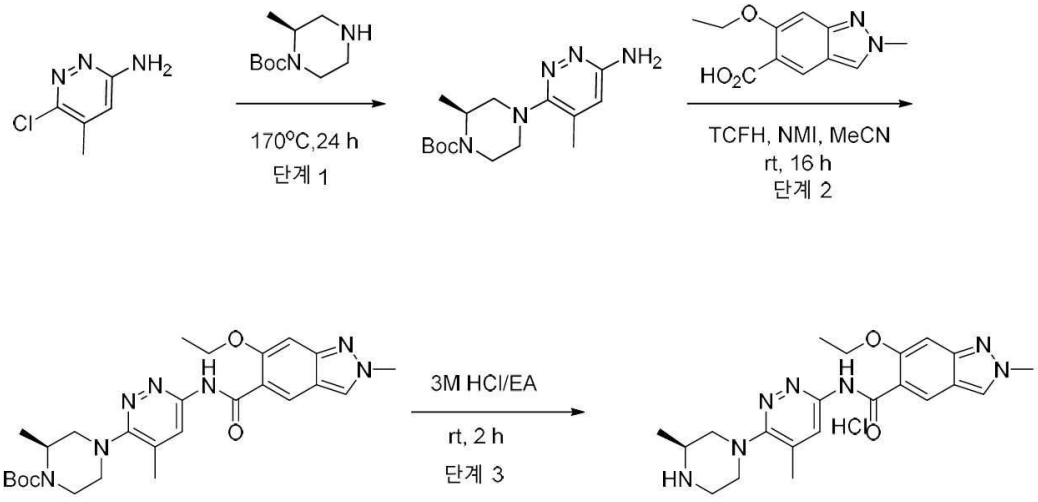
피페라진-1-카르복실레이트의 제조

[1203] MeCN (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (42 mg, 0.136 mmol) 및 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (30 mg, 0.136 mmol)의 혼합물에 NMI (33.7 mg, 0.411 mmol) 및 TCFH (59 mg, 0.20 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 표제 생성물 (50 mg, 72%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 510.3.

[1204] *단계 2: N-(6-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조*

[1205] EA (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.1 mmol)의 혼합물에 EA/HCl (5 mL, 3 mol)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 pre-HPLC로 정제하여 표제 생성물 (20 mg, 55%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 410.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.19 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.46 (br s, 2H), 4.04 (br.s, 2H), 3.90 (br.s, 2H), 3.51 (br.s, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.59 (br.s, 3H), 1.52 (s, 6H).

[1206] **실시예 67. (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(5-메틸-6-(3-메틸피페라진-1-일) 피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 222)의 합성**

[1207] 

[1208] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-아미노-4-메틸피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1209] tert-부틸 (S)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (13.44 g, 67.2 mmol) 중 6-클로로-5-메틸피리다진-3-아민 (1.2 g, 8.4 mmol)의 용액을 170℃에서 24시간 동안 교반했다. rt로 냉각시킨 후, 혼합물을 농축하고 (EA/PE=1:5)로 용출하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1 g, 38%)을 황색 오일로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 308.3.

[1210] *단계 2: tert-부틸 (S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)-4-메틸피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

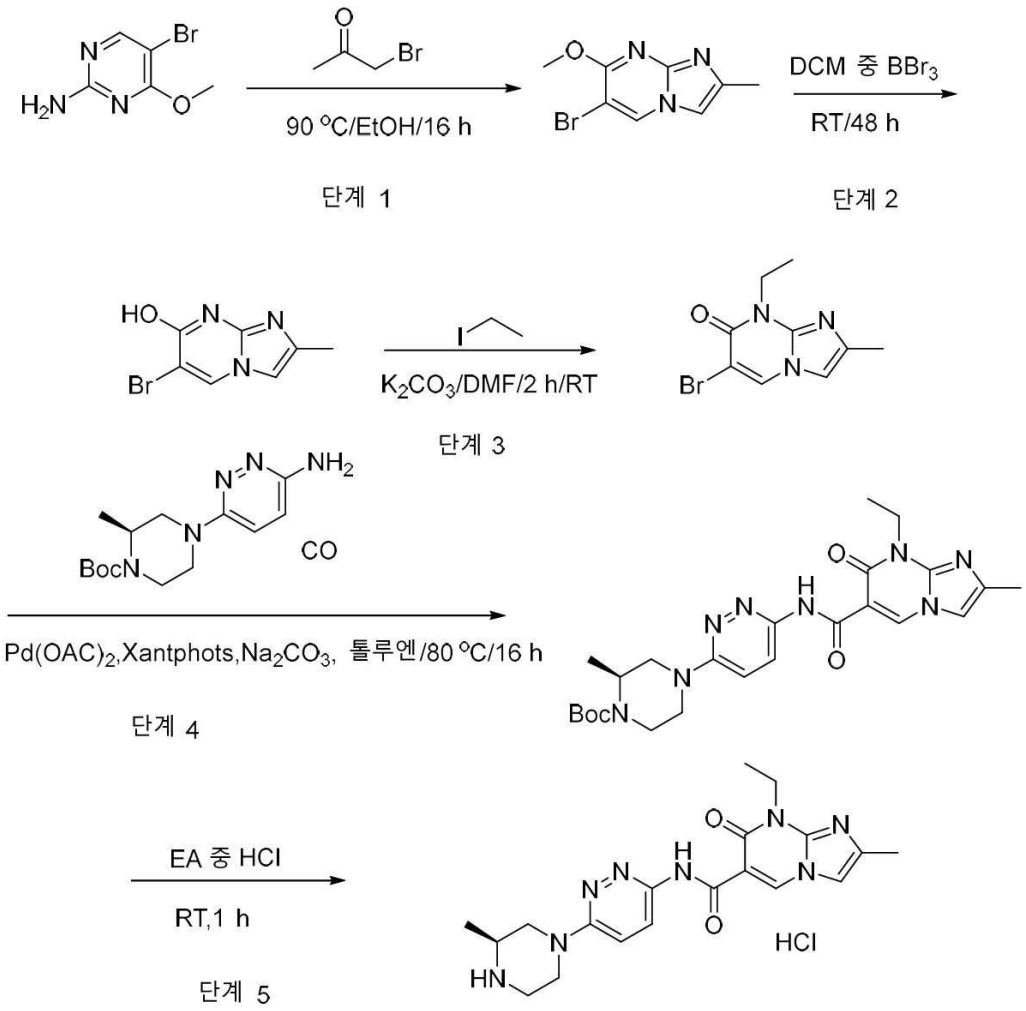
[1211] MeCN (3 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노-4-메틸피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.163 mmol), 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (36 mg, 0.163 mmol)의 용액에 NMI (40.1 mg, 0.489 mmol) 및 TCFH (68.5 mg, 0.2445 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하여 조질의 표제 화합물 (20 mg, 24.3%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 510.2.

[1212] *단계 3: (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(5-메틸-6-(3-메틸피페라진-1-일) 피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1213] EtOAc (1 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)-4-메틸피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (20 mg, 0.04 mmol)의 용액에 3M HCl/EtOAc (1 mL)를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 건조하여 표제 화합물 (5 mg, 31%)을 백색 고체로 얻었다.

ESI-MS (M+H)+: 410.3. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.35 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.90 - 3.88 (m, 2H), 3.66 - 3.65 (m, 1H), 3.54 - 3.53 (m, 1H), 3.44 - 3.43 (m, 2H), 3.26 - 3.09 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.56 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[1214] **실시예 68. 8-에틸-2-메틸-N-{6-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]피리다진-3-일}-7-옥소-7H,8H-이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 (화합물 223)의 합성**



[1215]

[1216] 단계 1: *6-브로모-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘의 제조.*

[1217] EtOH (100 mL) 중 5-브로모-4-메톡시피리미딘-2-아민 (4.5 g, 22.057 mmol)의 용액에 1-브로모프로판-2-온 (6 g, 44.113 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반했다. RT로 냉각시킨 후, 혼합물을 감압 하에 농축한 후, 잔류물을 EA로 세척하고 여과했다. 잔류물을 NaOH (2 mol/L, 100 mL)에 용해시키고 rt에서 2시간 동안 교반했다. 그 다음, 고체를 여과하여 수집하고 표제 생성물 (1.1 g, 20%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 242.0/243.9. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

[1218] 단계 2: *6-브로모-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-7-올의 제조.*

[1219] DCM (20 mL) 중 6-브로모-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘 (1 g, 4.15 mmol)의 용액에 BBr_3 (1 mol/L in DCM, 50 mL)를 빙냉 온도에서 첨가했다. 혼합물을 rt에서 48시간 동안 교반했다. MeOH (30 mL)로 켄칭한 후, 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액으로 염기성화하고 DCM (50 mLx3)으로 추출했다. 수성상을 진공에서 농축하고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM:MeOH=10:1)로 정제하여 표제 생성물 (307 mg, 32%)을 갈색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 227.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 6.99 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H),

2.15 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H).

[1220] *단계 3: 6-브로모-8-에틸-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-7(8H)-온의 제조.*

[1221] DMF (10 mL) 중 6-브로모-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-7-올(150 mg, 0.658 mmol)의 용액에 요오도에탄 (205 mg, 1.316 mmol) 및 K_2CO_3 (272 mg, 1.974 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 물 (30 mL)로 희석한 후, 혼합물을 EA (50 mLx3)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산화나트륨 상에서 건조했다, 여과하고 진공에서 농축하여 표제 생성물 (145 mg, 86%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 257.9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.24 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

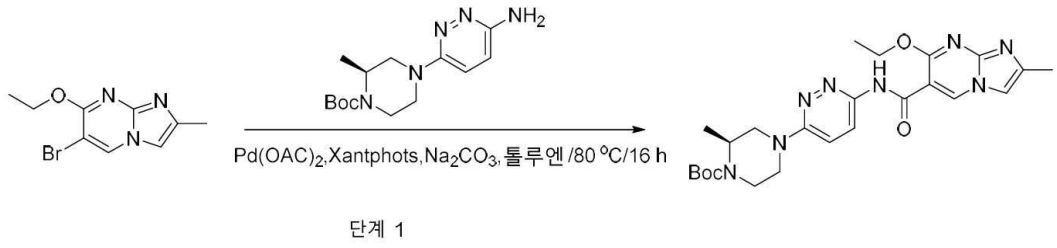
[1222] *단계 4: tert-부틸 (S)-4-(6-(8-에틸-2-메틸-7-옥소-7,8-디하이드로이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1223] 톨루엔 (15 mL) 중 6-브로모-8-에틸-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-7(8H)-온 (105 mg, 0.412 mmol), tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (121 mg, 0.412 mmol) 및 Na_2CO_3 (66 mg, 0.618 mmol)의 용액에 Xantphots (9 mg, 0.016 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0.016 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 CO로 3회 충전하고 80℃에서 CO 하에 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압 하에 농축하여 표제 생성물 (100 mg, 조질)을 어두운 색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 497.2.

[1224] *단계 5: (S)-8-에틸-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-옥소-7,8-디하이드로이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

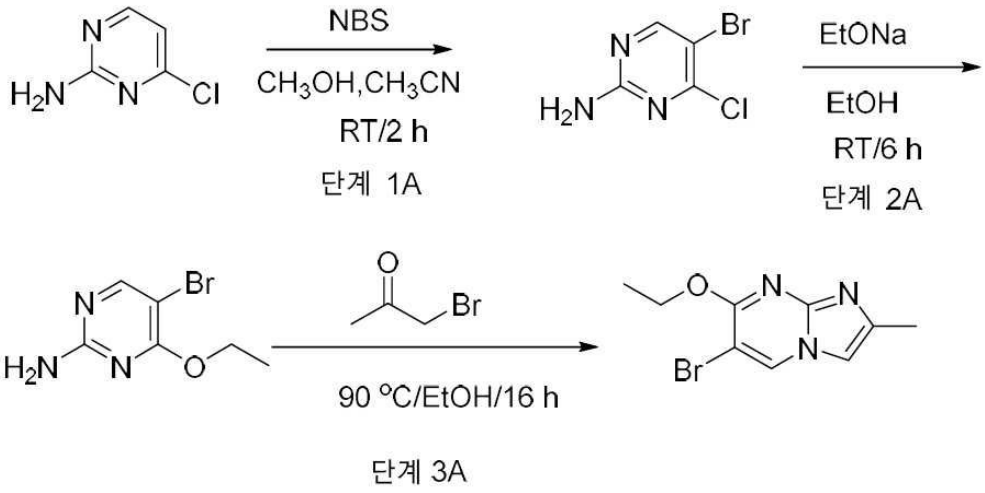
[1225] EA (4 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(8-에틸-2-메틸-7-옥소-7,8-디하이드로이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (조질 100 mg, 0.202 mmol)의 용액에 EA/HCl (4 mL, 3 mol/L)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% HCl/CH_3CN)로 정제하여 표제 화합물 (33 mg, 수율: 2단계에 대해 38%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 397.1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.29 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.39 - 4.34 (m, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.44 - 1.40 (m, 6H).

[1226] **실시예 69. (S)-7-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 224)의 합성**



[1227]

[1228] *6-브로모-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘의 제조*



[1229]

[1230] *단계 1A: 5-브로모-4-클로로피리미딘-2-아민의 제조*

[1231] 메탄올 (210 mL) 및 아세토니트릴 (150 mL) 중 4-클로로피리미딘-2-아민 (15 g, 115.385 mmol)의 용액에 N-브로모석신이미드 (20.4 g, 115.385 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반한 후, 디에틸 에테르 (300 mL)를 첨가하고 1시간 동안 5℃에서 교반했다. 그 후 고체를 여과하여 수집하고 건조하여 표제 화합물 (18.4 g, Y: 77%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 209.9. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.41 (s, 1H), 7.34 (s, 2H).

[1232] *단계 2A: 5-브로모-4-에톡시피리미딘-2-아민의 제조*

[1233] 에탄올 (200 mL) 중 5-브로모-4-클로로피리미딘-2-아민 (10 g, 48.309 mmol) 및 나트륨 에톡사이드 (에탄올 중 20%, 6.57 g, 96.61 mmol)의 용액을 RT에서 6시간 동안 교반했다. 그 후 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고 DCM (200 mLx3)으로 추출했다. 유기층을 진공에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (11.4 g, 수율: 95%). ESI-MS (M+H)$^+$: 218.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1234] *단계 3A: 6-브로모-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘의 제조*

[1235] EtOH (40 mL) 중 5-브로모-4-에톡시피리미딘-2-아민 (2 g, 9.217 mmol)의 용액에 1-브로모프로판-2-온 (2.5 g, 18.433 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반했다. RT로 냉각시킨 후, 혼합물을 감압 하에 농축하고, 그 다음 잔류물을 EA로 세척하고 여과했다. 잔류물을 NaOH (2 mol/L, 20 mL)에 용해시키고 rt에서 2시간 동안 교반했다. 그 후 용액을 EA (40 mLx3)로 추출하고 유기층을 포화 NaCl 용액으로 세척하고 진공에서 농축하여 조질의 화합물을 얻었다. 조물질을 실리카겔 컬럼 (PE: EA=4:1~1:1)으로 정제하여 표제 화합물 (500 mg, Y: 17%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 257.9. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1236] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

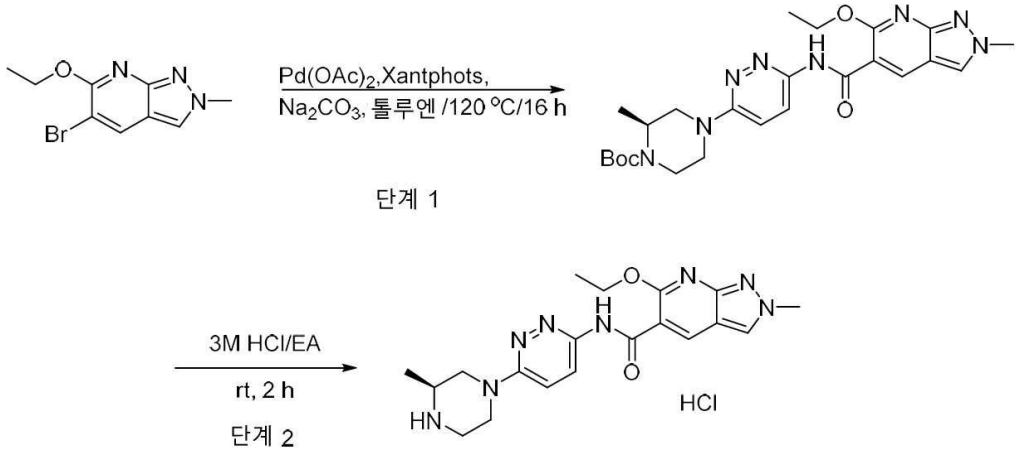
[1237] 톨루엔 (6 mL) 중 6-브로모-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘 (100 mg, 0.389 mmol), tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (114 mg, 0.389 mmol) 및 Na_2CO_3 (62 mg, 0.584 mmol)의 용액에 Xantphots (10 mg, 0.016 mmol) 및 $Pd(OAc)_2$ (4 mg, 0.016 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 CO로 3회 충전하고 80℃에서 CO 하에 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압 하에 농축하고 표제 생성물 (300 mg, 조질)을 어두운 색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS (M+H)+: 497.2.

[1238] *단계 2: (S)-7-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아*

미드 하이드로클로라이드의 제조

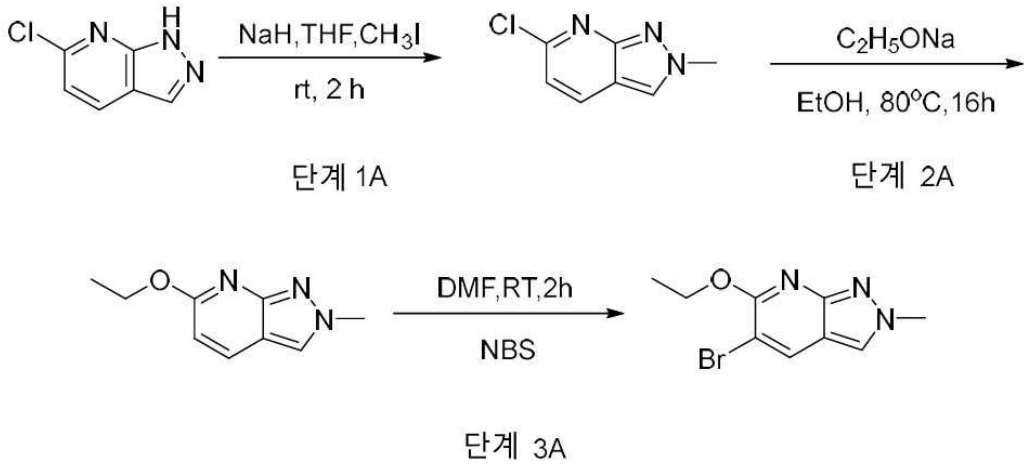
[1239] EA (4 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (250 mg, 조질)의 용액에 EA/HCl (4 mL, 3 mol/L)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% HCl/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (40 mg, 수율: 26%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 397.1. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.49 (s, 1H), 8.59 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.51 - 4.45 (m, 2H), 3.70 - 3.66 (m, 1H), 3.64 - 3.60 (m, 2H), 3.47 - 3.40 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.55 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.47 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1240] **실시예 70. (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일) 피리다진-3-일)-2H-피라졸로 [3, 4-b] 피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 225)의 합성**



[1241]

[1242] *5-브로모-6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로 [3, 4-b] 피리딘의 제조*



[1243]

[1244] *단계 1A: 6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로 [3, 4-b] 피리딘의 제조*

[1245] THF (250 mL) 중 6-클로로-2-메틸-2H-피라졸로 [3, 4-b] 피리딘 (10.3 g, 67.3 mmol)의 혼합물에 NaH (5.38 g, 224 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하고, CH_3I (36.3 g, 256 mmoL)를 첨가하고, 결과물을 RT에서 2시간 동안 교반했다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타냈다. 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EA (150 mL)로 추출하고, 염수 (100 mL *3)로 세척했다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (EA)로 정제하여 표제 생성물 (9.5 g, Y: 85%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H$^+$): 168.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (s,

1H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H).

[1246] *단계 2A: 6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로 [3, 4-b] 피리딘의 제조*

[1247] EtOH (20 mL) 중 6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로 [3, 4-b] 피리딘 (1.1 g, 6.6 mmol)의 혼합물에 NaOEt (4.47 g, 24 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소비되었음을 나타낸다. 혼합물을 물 (40 mL)로 희석하고, EA (50 mL)로 추출하고, 염수 (40 mL *3)로 세척했다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (EA)로 정제하여 표제 생성물 (1 g, Y: 94%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H$^+$): 178.1. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.50 (q, *J* = 7.2 Hz 2H), 4.12 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[1248] *단계 3A: 5-브로모-6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로 [3, 4-b] 피리딘의 제조*

[1249] DMF (20 mL) 중 6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로 [3, 4-b] 피리딘 (800 mg, 4.52 mmol)의 혼합물에 NBS (950 g, 5.37 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고, EA (40 mL)로 추출하고, 염수 (30 mL *3)로 세척했다. 합한 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (EA)로 정제하여 표제 생성물 (800 mg, Y: 69%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H$^+$): 257.9. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.56 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 1.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

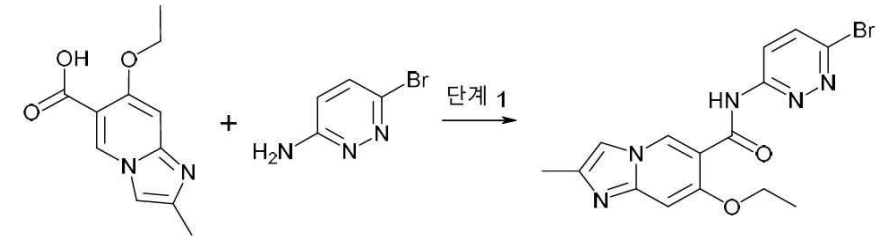
[1250] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로 [3, 4-b] 피리딘-5-카르복스아미도) 피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1251] 톨루엔 (10 mL) 중 5-브로모-6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로 [3, 4-b] 피리딘 (100 mg, 0.4 mmol) 및 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (115 mg, 0.4 mmol)의 혼합물에 $Pd(OAc)_2$ (3.5 mg, 0.02 mmol), Xantphots (10 mg, 0.02 mmol) 및 Na_2CO_3 (62 mg, 0.6 mmoL)를 첨가했다. 혼합물을 CO로 3회 충전하고 120℃에서 16시간 동안 교반했다. rt로 냉각시킨 후, 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 표제 생성물 (100 mg, 조질)을 흑색 고체로 얻고, 이는 다음 단계에 그대로 사용했다. ESI-MS (M+H+): 497.4.

[1252] *단계 2: (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일) 피리다진-3-일)-2H-피라졸로 [3, 4-b] 피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조*

[1253] HCl/EA (8.00 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로 [3, 4-b] 피리딘-5-카르복스아미도) 피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (조질, 100 mg, 0.2 mmol)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% HCl/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (13.00 mg, Y: 2단계에 대해 16.25%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H+): 397.3. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 1H), 4.69 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 4.53 - 4.44 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.64 - 3.55 (m, 3H), 3.32 - 3.30 (m, 2H), 1.56 - 1.52 (m, 3H), 1.49 - 1.45 (m, 3H).

[1254] **출발 물질의 제조: N-(6-클로로피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드**



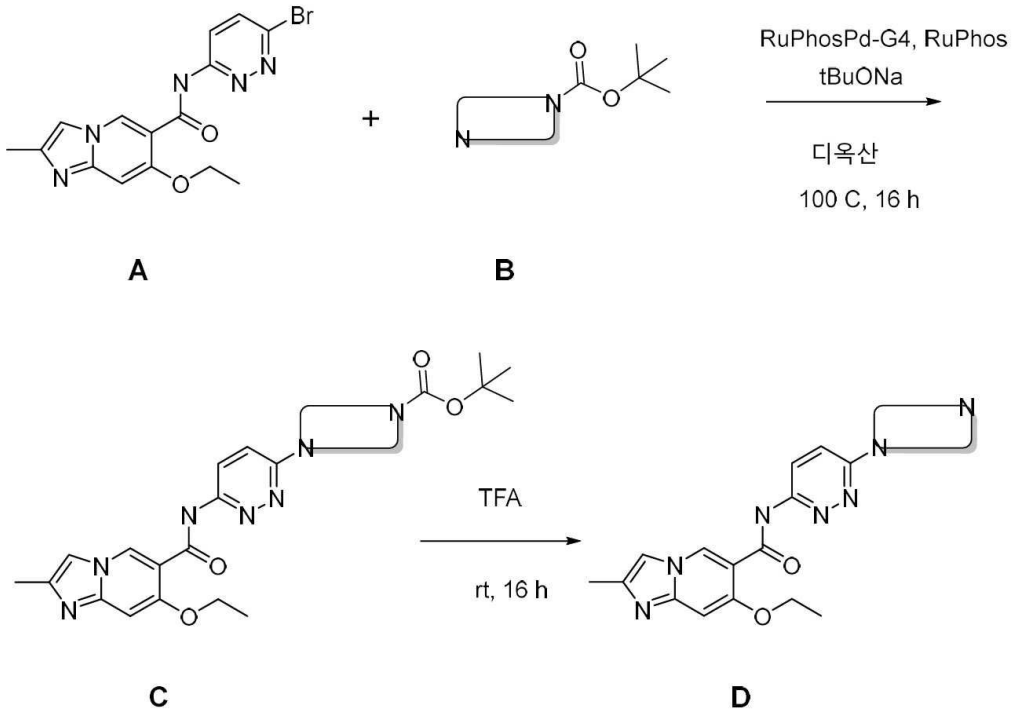
[1255]

[1256] *단계 1: N-(6-클로로피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조*

[1257] 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (6.1 g, 27.7 mmol)을 DMF (50 mL)에 현탁시키고 6-브

로모피리다진-3-아민 (4.82 g, 27.7 mmol)을 첨가한 후 N,N-디메틸피리딘-4-아민 (4.06 g, 33.24 mmol)을 첨가했다. 결과 혼합물에 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 하이드로클로라이드 (6.37 g, 33.24 mmol)를 한 번에 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 r.t에서 교반했다. 형성된 침전물을 여과하고, MeCN (30 mL), MTBE (30 mL)로 세척하고, 진공에서 건조하여 순수한 N-(6-클로로피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (9.06 g, Y: 87%)를 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 377.0 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.4 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 9 Hz), 7.64 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1258] **실시예 71. 표 3의 화합물의 합성.**



A B C D

[1259]

[1260] 1 mL 디옥산 중 1 eq.의 ArBr (A) 및 1.5 eq. 아민 (B)의 혼합물에 불활성 분위기 하에 0.1 eq. RuPhosPdG4, 0.1 eq. RuPhos 및 3 eq. tBuONa*를 첨가했다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고 1 ml의 절단 칵테일**을 첨가했다. 혼합물을 4시간 동안 반응하도록 두고 증발시켜 건조시켰다. 잔류물을 DMSO에 용해시키고 HPLC 정제***를 행했다.

[1261] * 시약 1 및/또는 시약 2를 염으로 사용하는 경우, 시약을 유리 형태로 전환하기 위해 반응 혼합물에 추가량의 t-BuONa (산의 각 eq.에 대해 1.1 eq.)를 첨가했다.

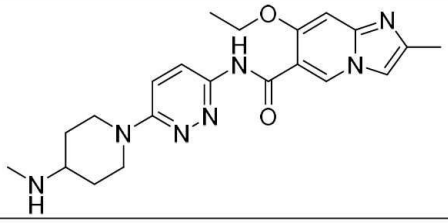
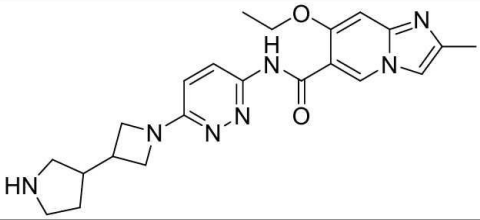
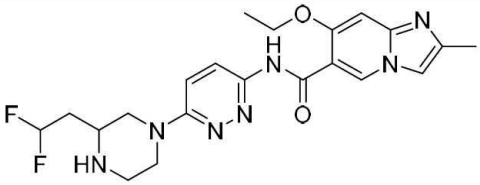
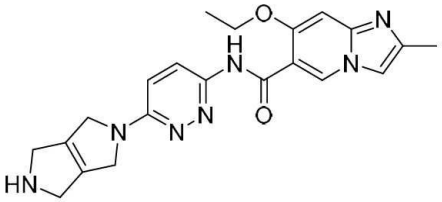
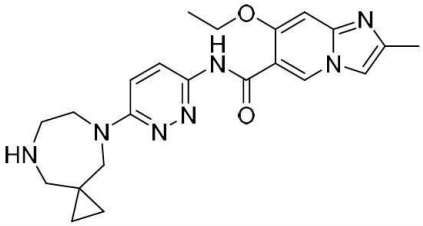
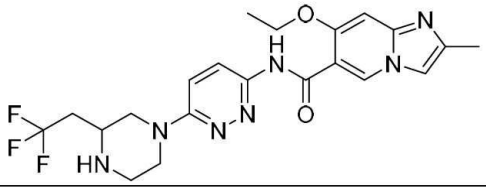
[1262] ** 절단 칵테일은 TFA (92.5% v/v), 물 (5% v/v) 및 TIPS (2.5% v/v)를 혼합하여 제조했다.

[1263] *** 결과 용액을 HPLC로 정제하고 (탈이온 물 (상 A)과 HPLC 등급 아세토니트릴 (상 B)을 용출액으로 사용하여 최종 화합물 (D)를 얻었다. 대부분의 경우 TFA를 첨가제로 사용했다.

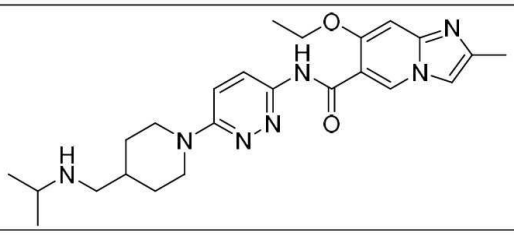
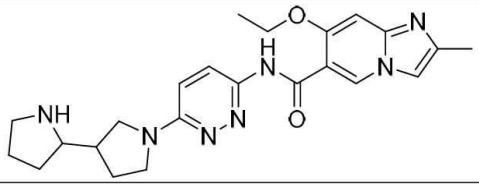
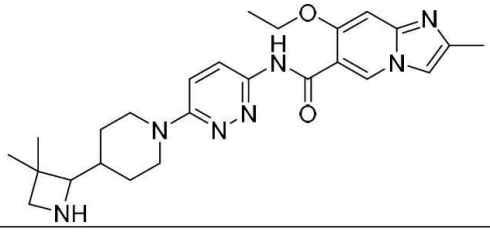
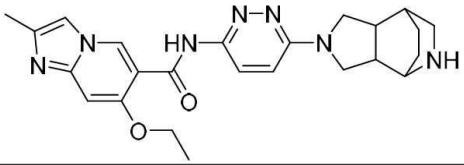
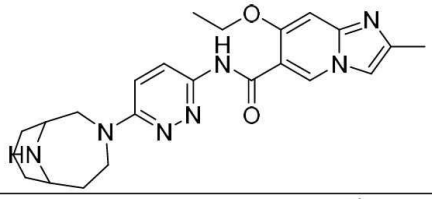
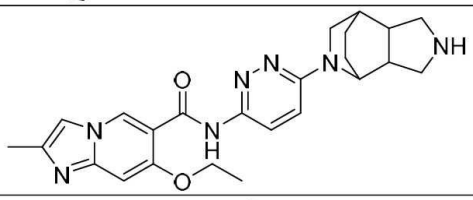
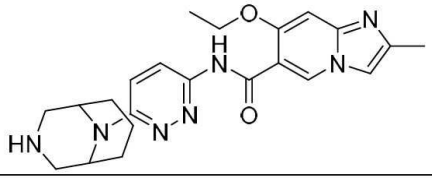
[1264] 기구: DAD 및 질량 검출기가 장착된 Agilent 1260 Infinity 시스템

[1265] 컬럼: Waters Sunfire C18 OBD Prep 컬럼, 100 A, 5 μm, 19 mm x 100 mm에 SunFire C18 Prep Guard Cartridge, 100 A, 10 μm, 19 mm x 10 mm 사용.

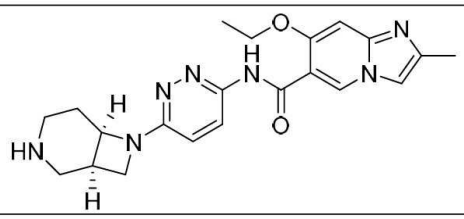
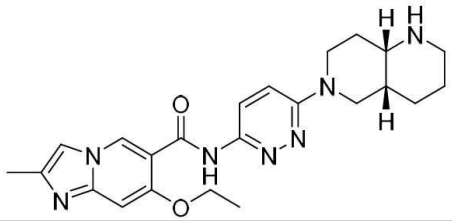
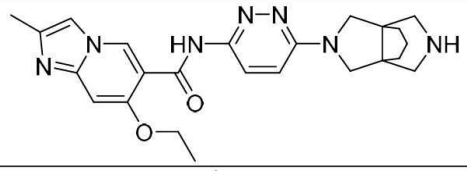
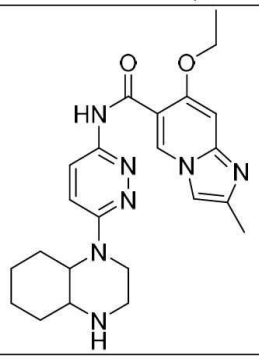
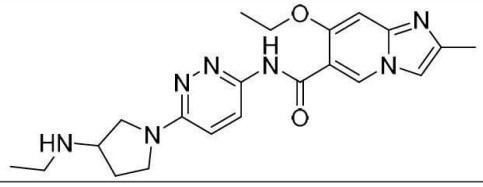
표 **3.** 실시예 **71** 의 절차를 사용하여 합성된 화합물.

화합물 번호	화합물	**ESI-MS (M+H)+**
226		411.0
227		423.1
228		446.2
229		406.0
230		422.2
231		464.2

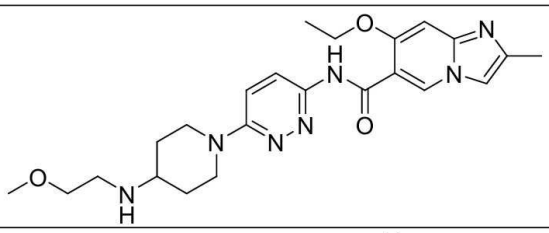
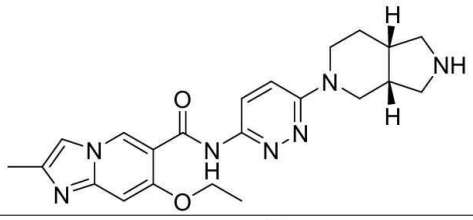
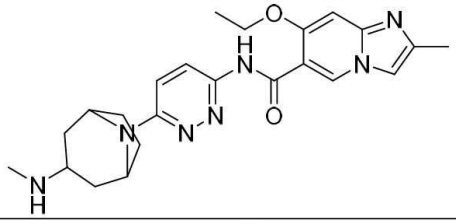
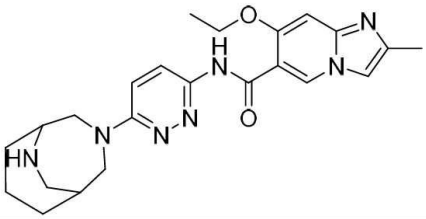
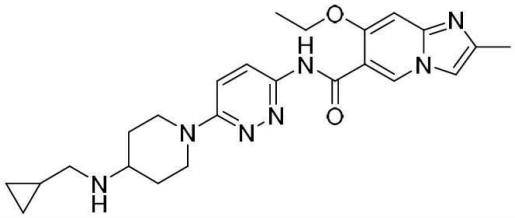
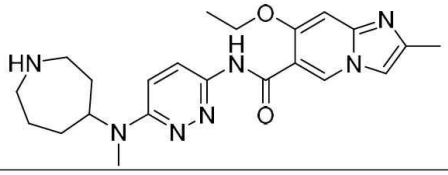
[1266]

232		452.2
233		437.2
234		464.4
235		448.4
236		436.3
237		448.4
238		422.1

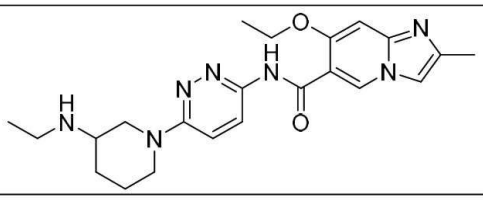
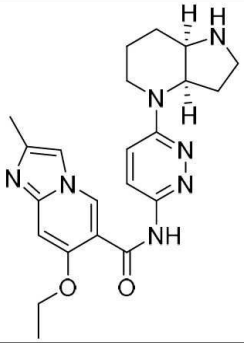
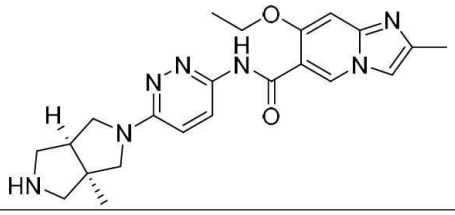
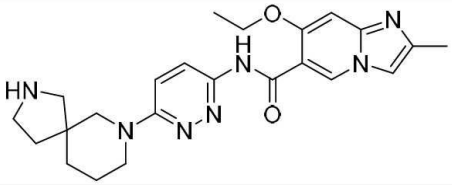
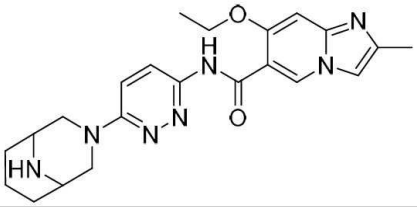
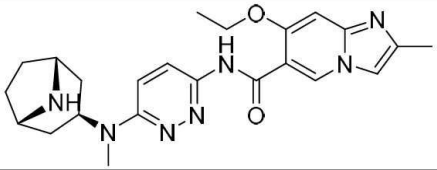
[1267]

239		408.2 라세메이트
240		436.2
241		436.2 라세메이트
242		448.2
243		436.2
244		410.2

[1268]

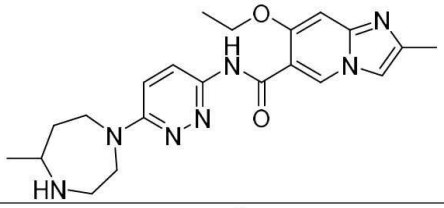
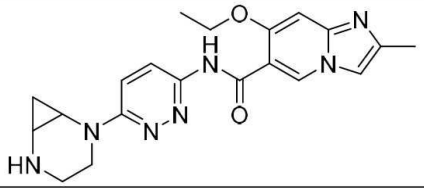
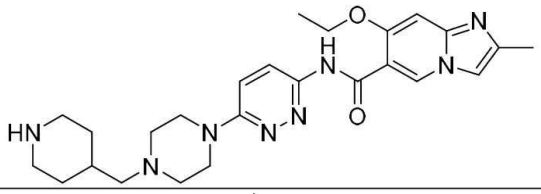
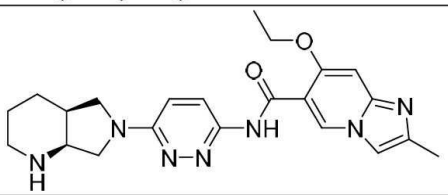
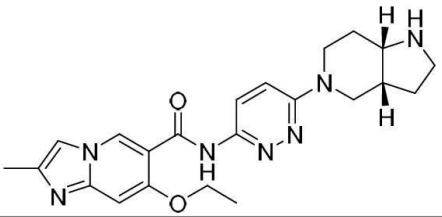
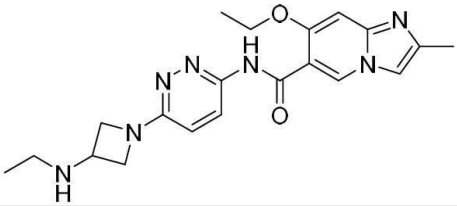
245		454.2
246		422.2 라세메이트
247		436.2
248		437.1
249		450.2
250		424.2

[1269]

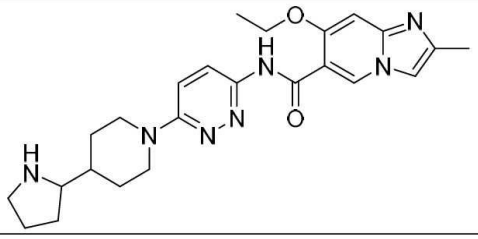
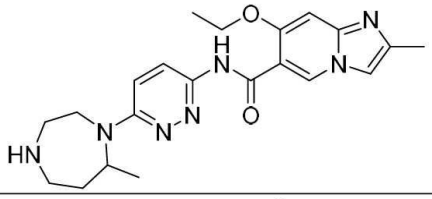
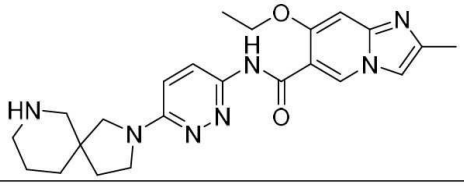
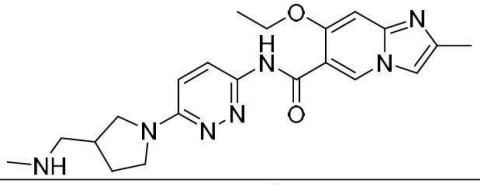
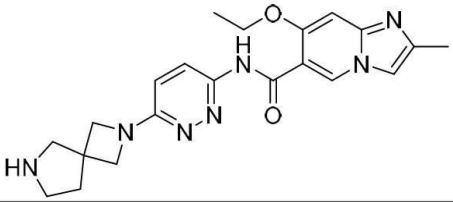
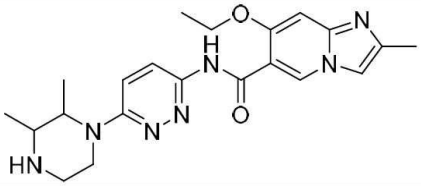
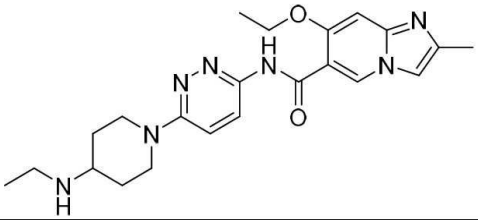
251		424.2
252		422.2 라세메이트
253		422.2 라세메이트
254		436.1
255		422.2
256		436.2

[1270]

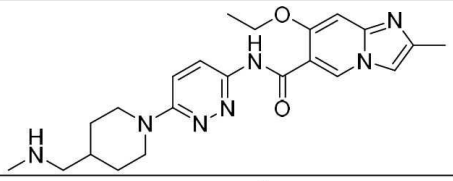
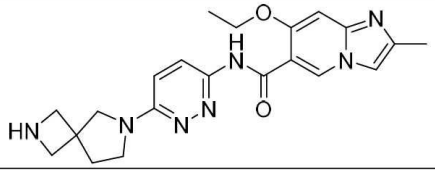
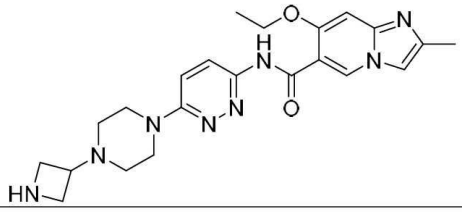
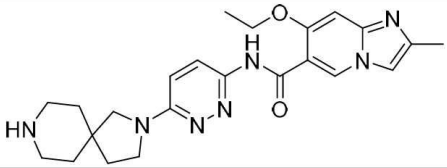
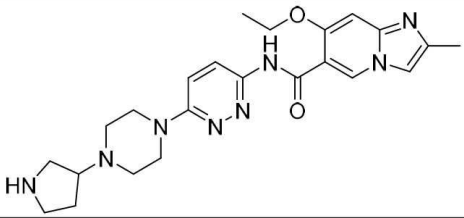
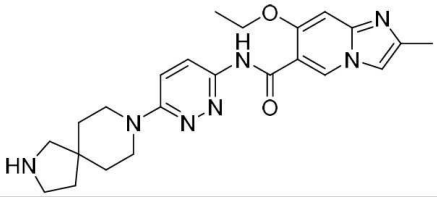
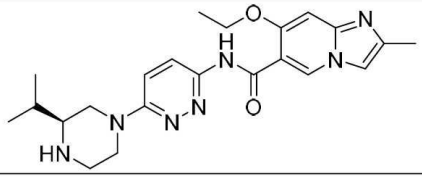
[1271]

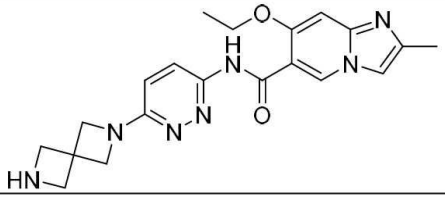
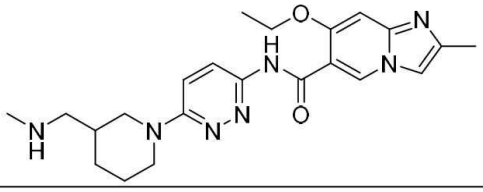
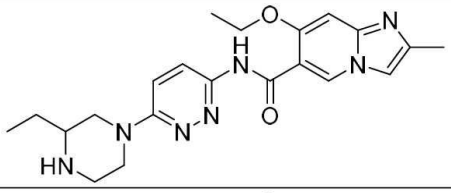
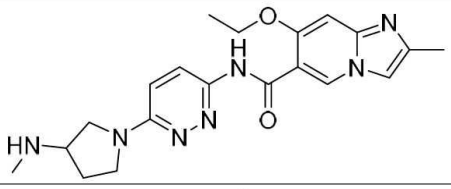
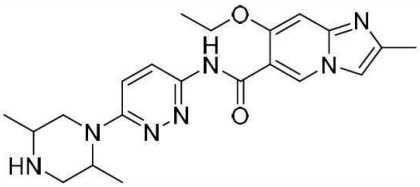
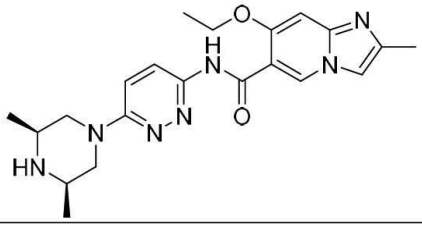
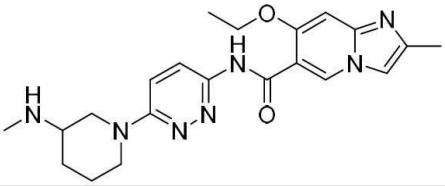
257		410.2
258		394.4
259		479.2
260		422.2
261		422.1 라세메이트
262		396.2

[1272]

263		450.2
264		410.2
265		436.2
266		410.4
267		408.2
268		410.2
269		424.4

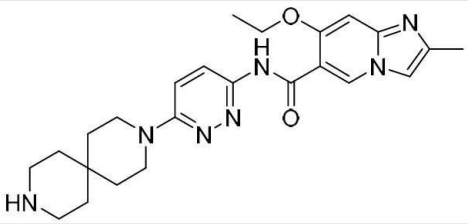
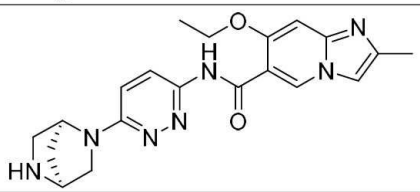
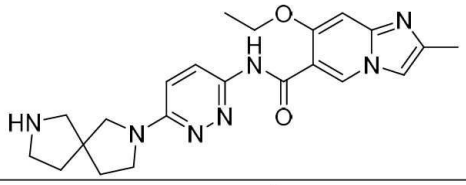
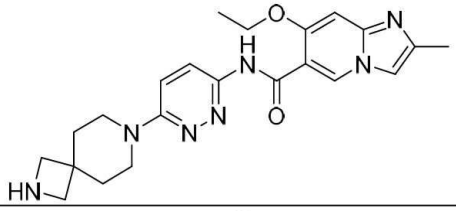
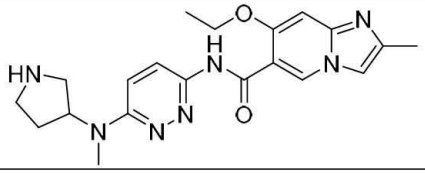
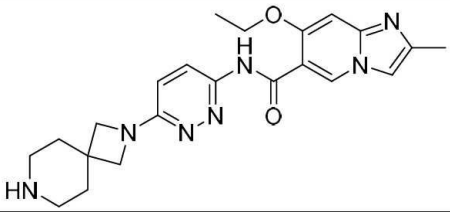
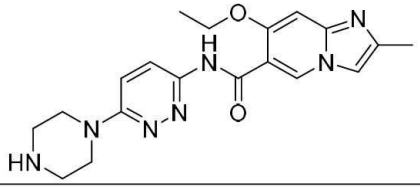
[1273]

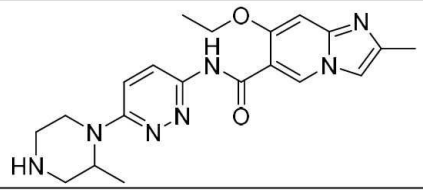
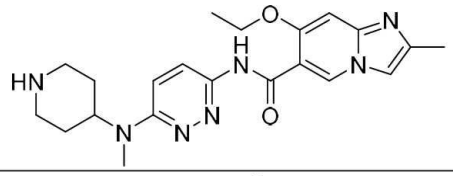
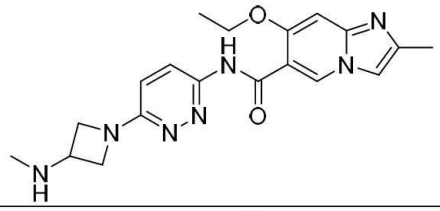
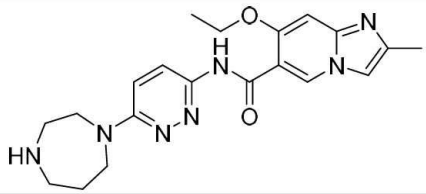
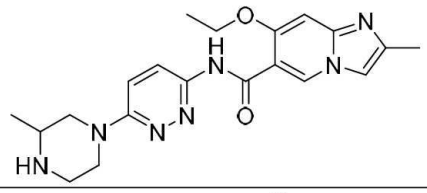
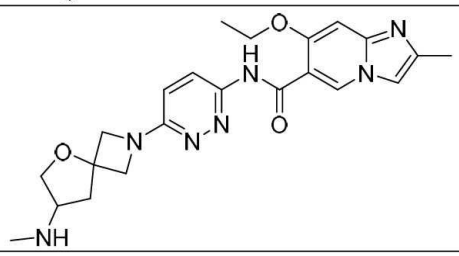
270		424.4
271		408.2
272		437.3
273		436.2
274		451.4
275		436.2
276		424.4

277		394.2
278		424.2
279		410.2
280		396.4
281		410.1
282		410.2
283		410.2

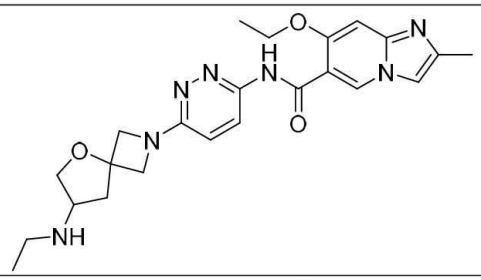
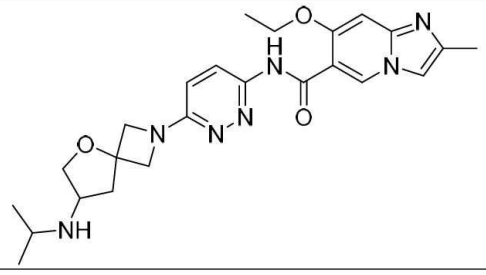
[1274]

[1275]

284		450.4
285		394.2
286		422.4
287		422.4
288		396.2
289		422.4
290		382.4

291		396.4
292		410.4
293		382.2
294		396.2
295		396.2
296		438.1

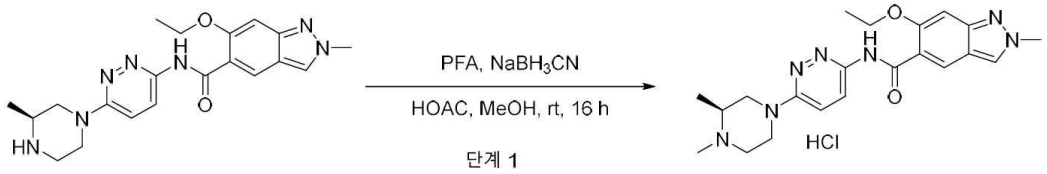
[1276]

297		452.2
298		466.2

[1277]

[1278] 실시예 72. (S)-N-(6-(3,4-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드

하이드로클로라이드 (화합물 299)의 합성

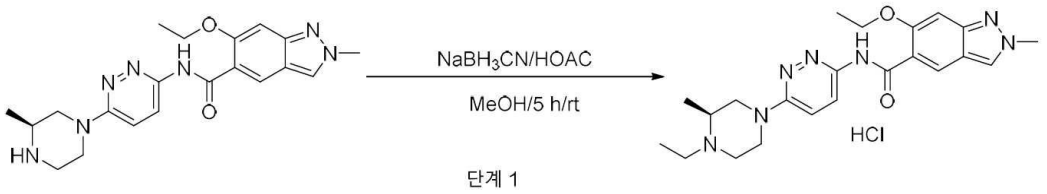


[1279]

[1280] *단계 1: (S)-N-(6-(3,4-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조*

[1281] MeOH (5 mL) 중 (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 (50 mg, 0.13 mmol)의 용액에 PFA (19 mg, 0.63 mmol) 및 아세트산 (50 mg, 0.83 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반한 후, 나트륨 시아노보로하이드라이드 (24 mg, 0.38 mmol)를 빙조 하에 첨가하고 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반한 다음, 물 (10 mL)을 첨가하고 용액을 진공에서 농축했다. 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.05% HCl/CH_3CN)로 정제하여 표제 화합물 (17 mg, 수율: 32.8%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 410.3. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.50 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.54 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.58 - 3.46 (m, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.60 - 1.56 (m, 3H), 1.54 - 1.47 (m, 3H).

[1282] **실시예 73. (S)-6-에톡시-N-(6-(4-에틸-3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 300)의 합성**

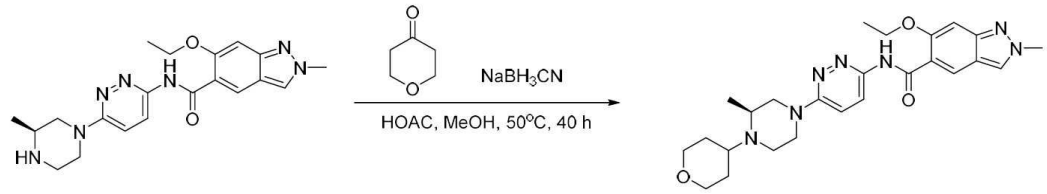


[1283]

[1284] *단계 1: (S)-6-에톡시-N-(6-(4-에틸-3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1285] MeOH (8 mL) 및 HOAc (45.6 mg, 0.76 mmol) 중 (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 (100 mg, 0.25 mmol) 및 CH_3CHO (56.3 mg, 1.28 mmol)의 혼합물에 $NaBH_3CN$ (50 mg, 0.8 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 RT에서 5시간 동안 교반했다. 혼합물을 H_2O (3 mL)로 희석하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% HCl/ACN)로 정제하여 표제 생성물 (33 mg, Y: 28%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H+): 424.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.72 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (br.s, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.39 - 4.33 (m, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.77 (br s, 2H), 3.69 - 3.45 (m, 3H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 1H), 1.56 (br.s, 6H), 1.43 (br.s, 3H).

[1286] **실시예 74. 6-에톡시-2-메틸-N-{6-[(3S)-3-메틸-4-(옥산-4-일)피페라진-1-일]피리다진-3-일}-2H-인다졸-5-카르복스아미드 (화합물 301)의 합성**

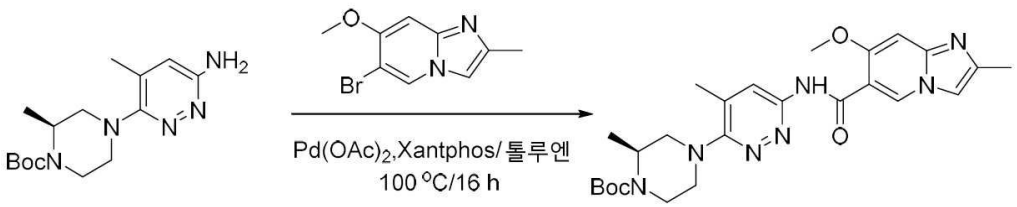


[1287]

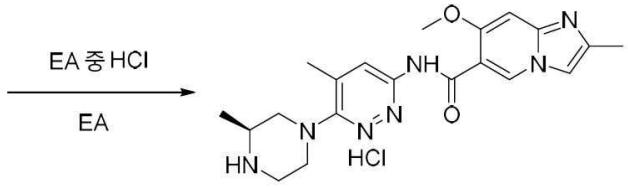
[1288] *단계 1: (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸-4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드의 제조*

[1289] MeOH (5 mL) 중 (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 (100 mg, 0.25 mmol)의 용액에 테트라하이드로-4H-피란-4-온 (253 mg, 2.5 mmol) 및 아세트산 (100 mg, 1.66 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반한 후, 나트륨 시아노보로하이드라이드 (47 mg, 0.76 mmol)를 빙조 하에 첨가하고 혼합물을 50℃에서 40시간 동안 교반했다. 농축한 후, 조물질을 Prep-HPLC (물 0.05% $NH_3.H_2O/CH_3CN$)로 정제하여 표제 화합물 (7 mg, 수율: 5.8%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 480.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.25 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.92 - 3.82 (m, 4H), 3.31 - 3.24 (m, 4H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 2.97 - 2.90 (m, 2H), 2.87 - 2.80 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.54 - 1.51 (m, 3H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.10 - 1.05 (m, 3H).

[1290] **실시예 76. 7-메톡시-2-메틸-N-{5-메틸-6-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]피리다진-3-일}이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 302)의 합성**



단계 1



단계 2

[1291]

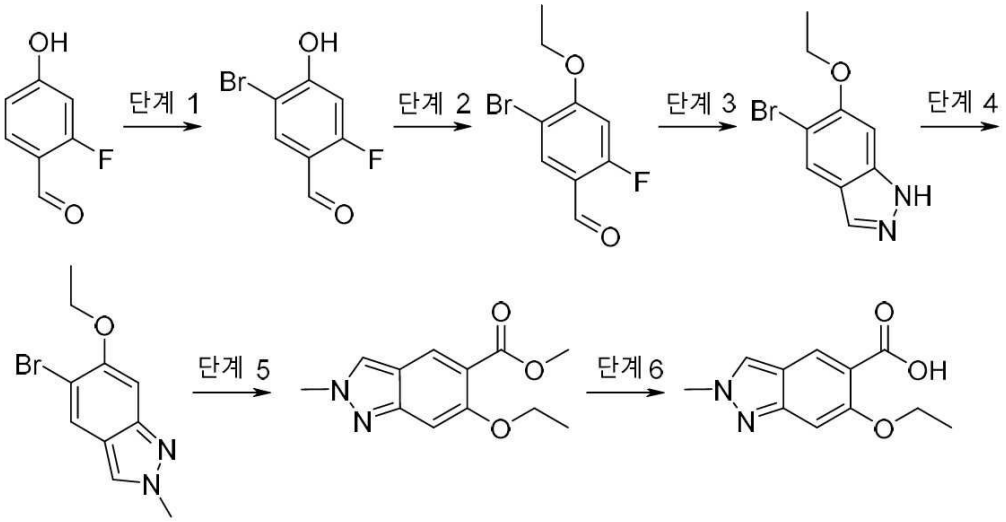
[1292] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)-4-메틸피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1293] 톨루엔 (15 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노-4-메틸피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.417 mmol)의 혼합물에 6-브로모-7-메톡시-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리딘 (86 mg, 0.417 mmol), $Pd(OAc)_2$ (9 mg, 0.042 mmol), Xantphos (48 mg, 0083 mmol) 및 Na_2CO_3 (88.4 mg, 0.834 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 밤새 100℃에서 CO 하에 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키도록 하고 농축했다. 그 다음 물 (15 mL)로 희석하고 EA (30 mL *2)로 추출했다. 합한 유기층을 농축하여 조 생성물 (150 mg, 조질)을 제공하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 496.2

[1294] *단계 2: (S)-7-메톡시-2-메틸-N-(5-메틸-6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조*

[1295] EA (5 mL) 중 tert-부틸 (*S*)-4-(6-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)-4-메틸피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 조질)의 용액에 EA 중 3M HCl (5 mL)를 rt에서 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 rt에서 교반했다. 반응을 농축하고, 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% HCl/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (7 mg, 수율: 5% 2단계)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 396.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.60 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.43 - 3.37 (m, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1296] **실시예 77. 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산의 제조**



[1297]

[1298] *단계 1: 5-브로모-2-플루오로-4-하이드록시벤즈알데하이드의 제조*

[1299] 아세트산 (250 mL) 중 2-플루오로-4-하이드록시벤즈알데하이드 (30.0 g, 214.11 mmol)의 용액에 아세트산 (20 mL) 중 브롬 (35.93 g, 224.82 mmol, 11.52 mL)의 용액을 첨가하고, 혼합물을 45℃에서 26시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 염수를 잔류물에 첨가하고, 결과 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조하고 감압 하에 농축하여 5-브로모-2-플루오로-4-하이드록시벤즈알데하이드 (45.4 g, 85.0% 순도, 176.2 mmol, Y: 82.3%)를 무색 결정으로 얻었다. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.95 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.1, 1H), 6.82 (d, J = 12.2 Hz, 1H).

[1300] *단계 2: 5-브로모-4-에톡시-2-플루오로벤즈알데하이드의 제조*

[1301] DMF (300 mL) 중 5-브로모-2-플루오로-4-하이드록시벤즈알데하이드 (45.4 g, 207.3 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (57.3 g, 414.59 mmol)을 첨가하고 용액을 25℃에서 30분 동안 교반했다. 요오도에탄 (38.8 g, 248.76 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반했다. 물 (300 mL)과 에틸 아세테이트 (300 mL)의 혼합물을 첨가하고, 유기층을 분리하고, 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조하고 진공 하에 증발시켜 5-브로모-4-에톡시-2-플루오로벤즈알데하이드 (41.3 g, 85.0% 순도, 142.09 mmol, Y: 68.5%)를 백색 고체로 얻었다. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.21 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[1302] *단계 3: 5-브로모-6-에톡시-2H-인다졸의 제조*

[1303] DMSO (350 mL) 중 5-브로모-4-에톡시-2-플루오로벤즈알데하이드 (41.3 g, 167.17 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (27.72 g, 200.6 mmol) 및 히드라진 수화물 (20.92 g, 417.91 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열했다. 냉각시킨 혼합물을 물 (500 mL)로 희석하고 EtOAc (3 X 250 mL)로 추출했다. 합한 유기층을 염수 (300 mL)로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 5-브로모-6-에톡시-2H-인다졸 (26.0 g, 85.0% 순도, 91.67 mmol, Y: 54.8%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)+: 241.0. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.30 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1304] *단계 4: 5-브로모-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸의 제조*

[1305] EtOAc (400 mL) 중 5-브로모-6-에톡시-2H-인다졸 (26.6 g, 110.33 mmol)의 교반한 용액에 트리메틸옥소늄 테트라플루오로보레이트 (48.96 g, 331.01 mmol)를 rt에서 첨가했다. 용액을 rt에서 2일 동안 교반했다. 결과 혼합물을 sat. NaHCO3에 붓고 유기층을 분리하고, Na2SO4 상에서 건조하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 FCC로 정제하여 5-브로모-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸을 얻었다 (9.6 g, 95.0% 순도, 35.75 mmol, Y: 32.4%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.09 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.38 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

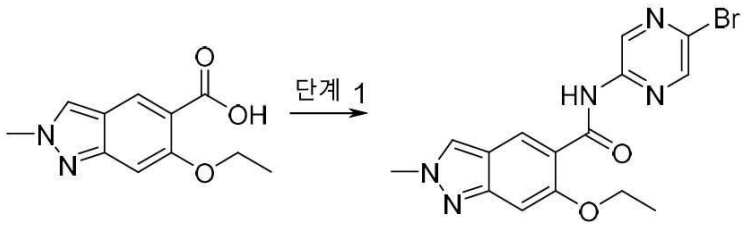
[1306] *단계 5: 메틸 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실레이트의 제조*

[1307] 5-브로모-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸 (9.6 g, 37.63 mmol)를 MeOH (150 mL)에 용해시키고 Pd(dppf)Cl2 (614.61 mg, 752.61 μmol)를 첨가한 후 트리에틸아민 (7.62 g, 75.26 mmol)을 첨가했다. 결과 혼합물을 오토클레이브로 옮기고 130℃에서 CO의 40 바 압력 하에 밤새 교반했다. 그 다음 MeOH을 증발시키고, 잔류물을 물 (100 mL)과 EtOAc (150 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고, Na2SO4 상에서 건조하고, 감압 하에 증발시켜 조질의 메틸 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실레이트 (8.2 g, 90.0% 순도, 31.5 mmol, Y: 83.7%)를 얻고, 이를 여과 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS (M+H)+: 235.2. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.04 (q, J = 8.6, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.32 (t, J = 7.1, 3H).

[1308] *단계 6: 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산의 제조*

[1309] 메탄올 (150 mL) 및 H2O (30 mL) 중 메틸 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실레이트 (8.2 g, 35.01 mmol) 및 수산화칼륨 (2.36 g, 42.01 mmol)의 혼합물을 밤새 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 메탄올을 제거하고, 결과 수용액을 1 N HCl를 사용하여 pH=5로 중성화시켜 카르복실산을 침전시켰다. 고체 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (6.5 g, 95.0% 순도, 28.04 mmol, Y: 80.1%)을 여과하여 단리하고, 건조하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 그대로 사용했다. ESI-MS (M+H)+: 221.0. 1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.15-3.90 (m, 5H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 3H).

[1310] **실시예 78. N-(5-브로모피라진-2-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드의 제조**

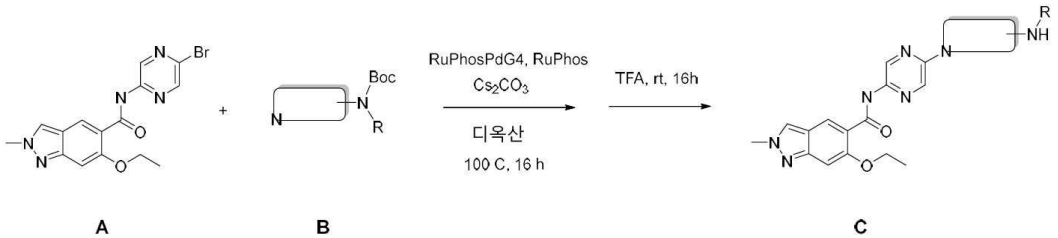


[1311]

[1312] *단계 1: N-(5-브로모피라진-2-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드의 제조*

[1313] 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (3.2 g, 14.53 mmol), 5-브로모피라진-2-아민 (2.53 g, 14.53 mmol), 및 피리딘 (3.45 g, 43.6 mmol)의 혼합물을 무수 아세토니트릴 (4 mL)에 용해시키고 실온에서 5분 동안 교반한 후, T3P (18.5 g, 58.13 mmol) (EtOAc 중 50 wt%)를 10분에 걸쳐 첨가했다. 반응 혼합물을 12시간 동안 교반한 후, 여과하고 진공 하에 건조하여 N-(5-브로모피라진-2-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드를 얻었다 (4.68 g, 95.0% 순도, 11.82 mmol, Y: 81.3%). ESI-MS $(M+H)^+$: 376.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.80 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 1.50 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

[1314] **실시예 79. 병렬 합성의 일반적인 절차:**



[1315]

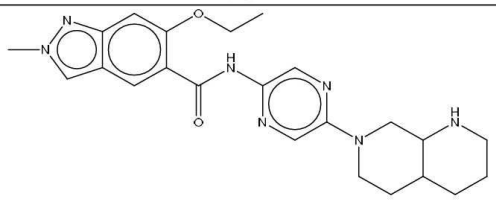
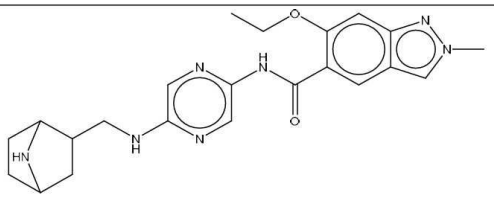
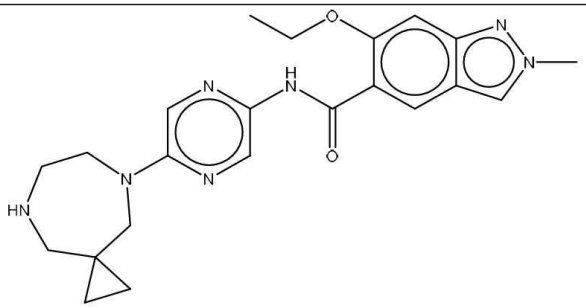
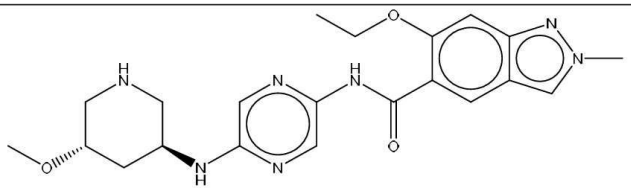
[1316] 1ml 건조 디옥산 중 1 eq.의 ArBr **(A)** 및 1.5 eq. 아민 **(B)**의 혼합물에 불활성 분위기 하에 0.05 eq. RuPhosPdG4, 0.05 eq. RuPhos 및 2.5 eq. Cs_2CO_3을 첨가했다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고 1 ml TFA를 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 DMSO (appr. 1 ml)에 용해시키고, 스캐빈저 SiliaMetS DMT로 처리하고 여과했다. 결과 용액을 HPLC로 정제하고 (탈이온 물 (상 A) 및 HPLC-등급 아세토니트릴 (상 B)를 용출액으로 사용하여 최종 화합물

(C)를 얻었다. 대부분의 경우, TFA를 첨가제로 사용했다.

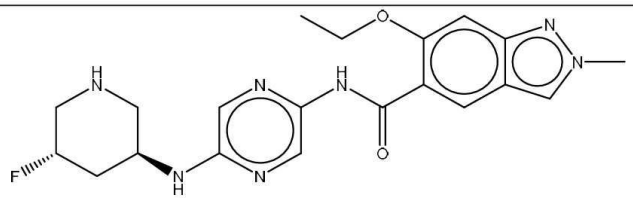
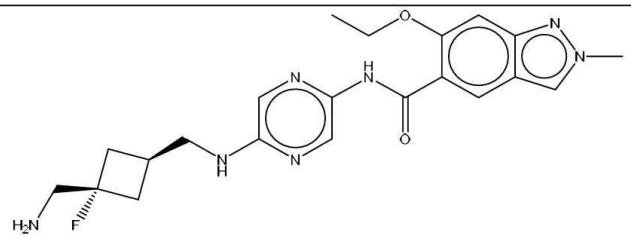
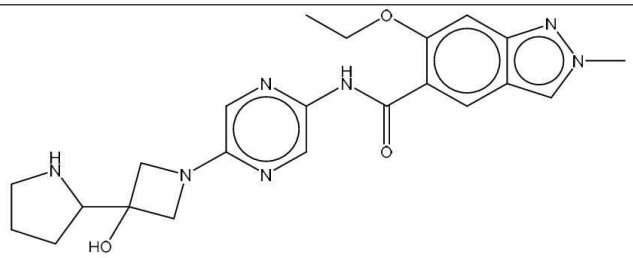
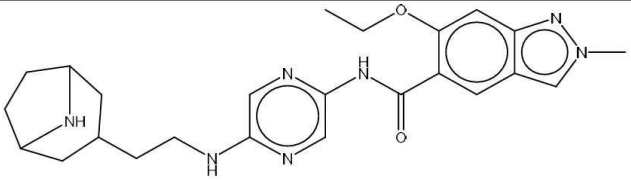
[1317] 기구: DAD 및 질량 검출기가 장착된 Agilent 1260 Infinity 시스템

[1318] 컬럼: Waters Sunfire C18 OBD Prep Column, 100 A, 5 μm, 19 mm x 100 mm에 SunFire C18 Prep Guard Cartridge, 100 A, 10 μm, 19 mm x 10 mm 사용.

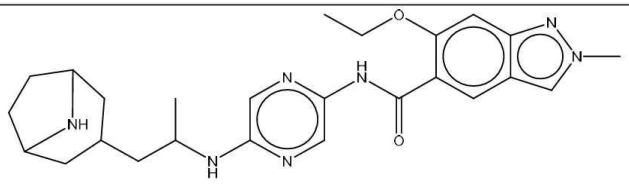
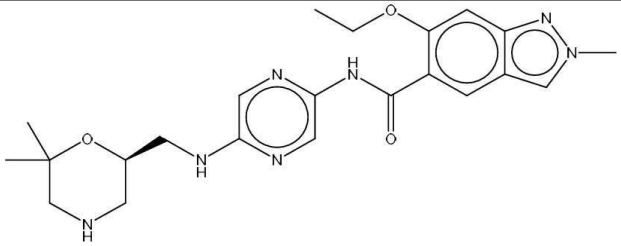
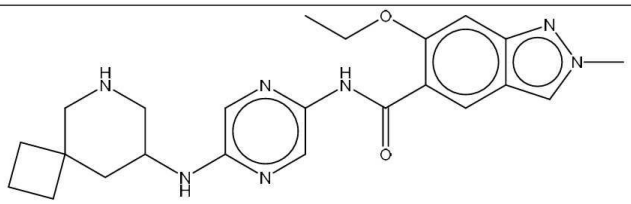
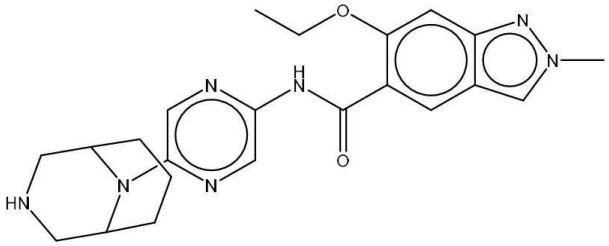
표 4. 실시예 **79**의 절차를 사용하여 합성된 화합물.

화합물 번호	화합물	ESI-MS
303		436.2
304		422.2
305		422.2
306		426.2

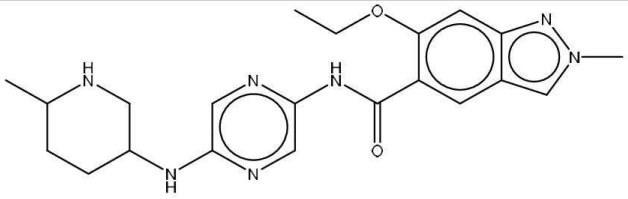
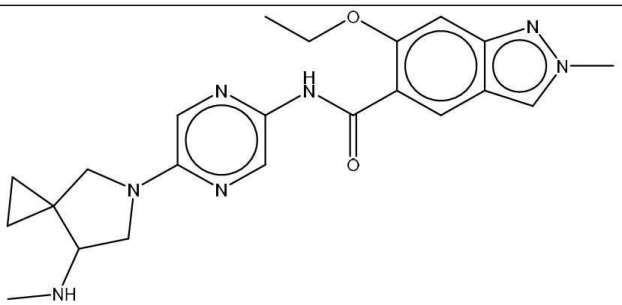
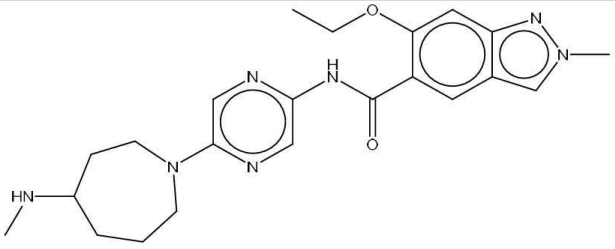
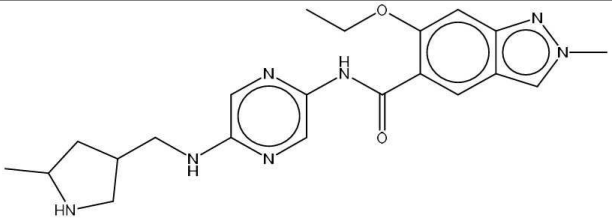
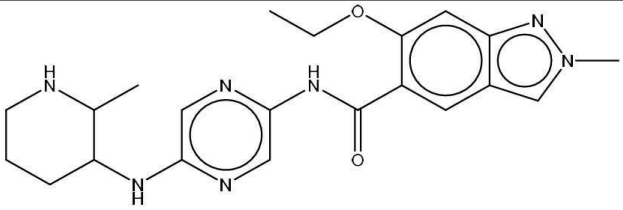
[1319]

307		414
308		428.4
309		438
310		450.2

[1320]

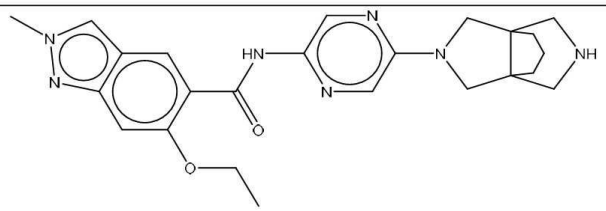
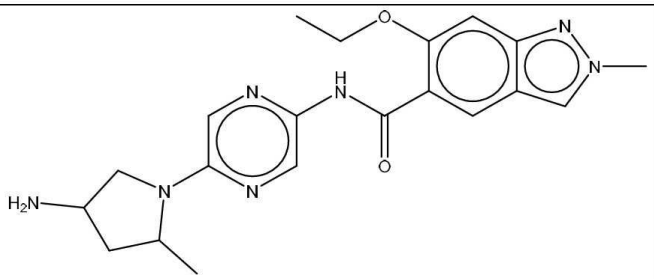
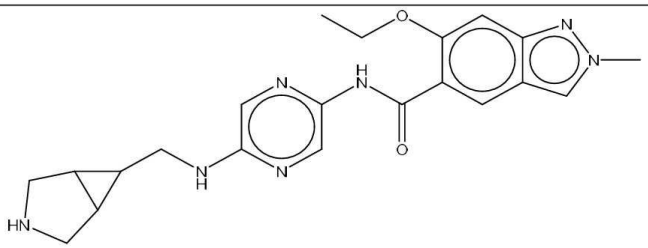
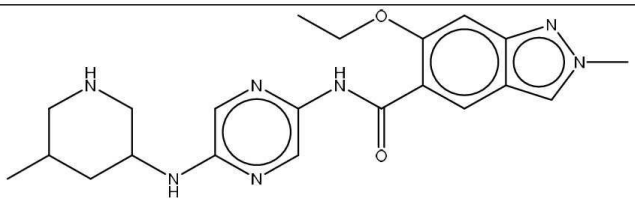
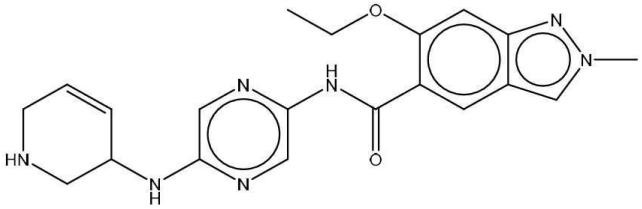
311		464.2
312		440.4
313		436.4
314		422.2

[1321]

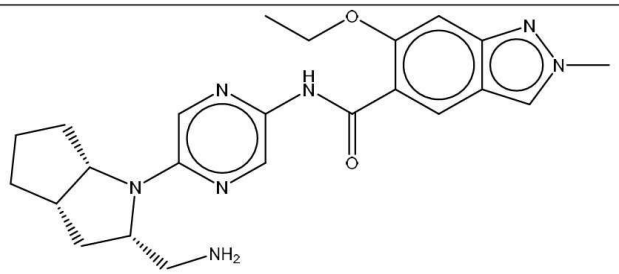
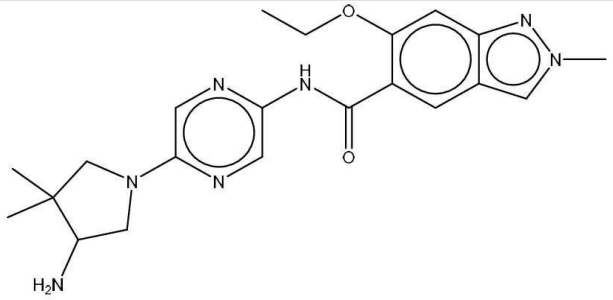
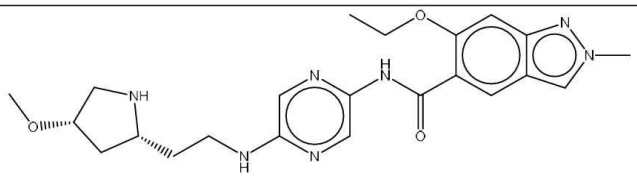
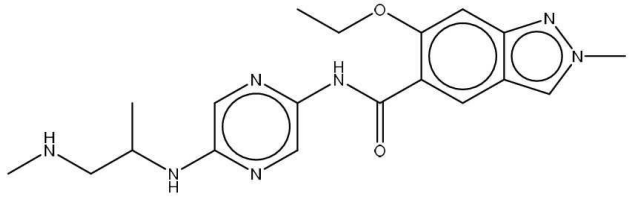
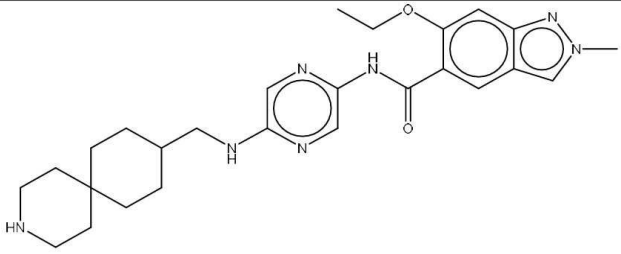
315		410.2
316		422.4
317		424.2
318		410.1
319		410.2

[1322]

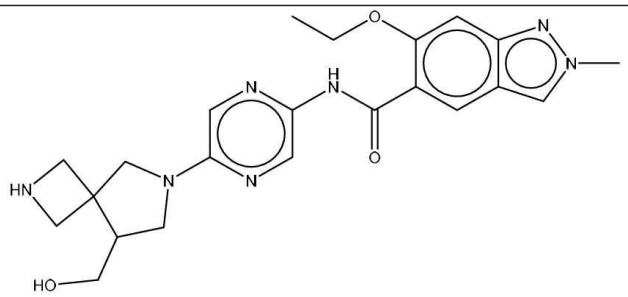
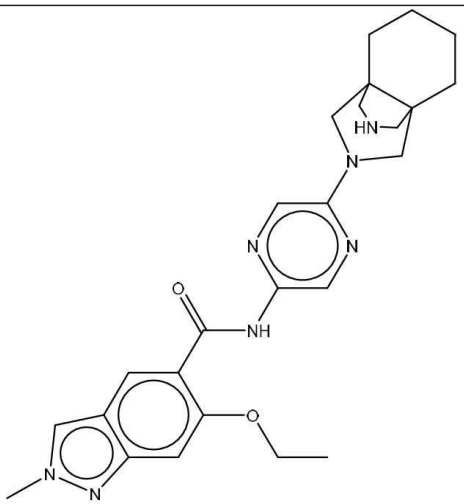
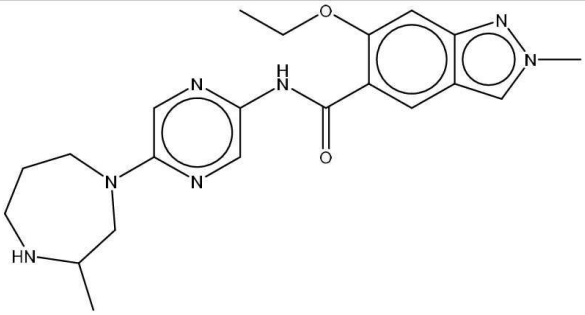
[1323]

320		448.2
321		396.1
322		408.2
323		410.2
324		394.2

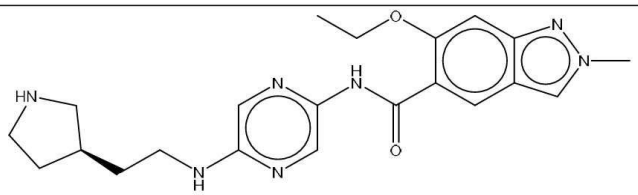
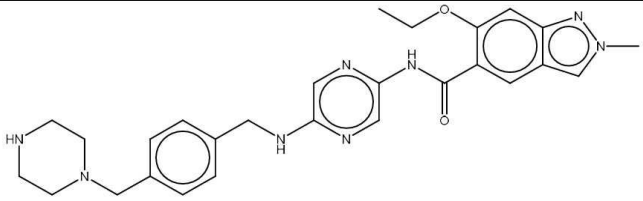
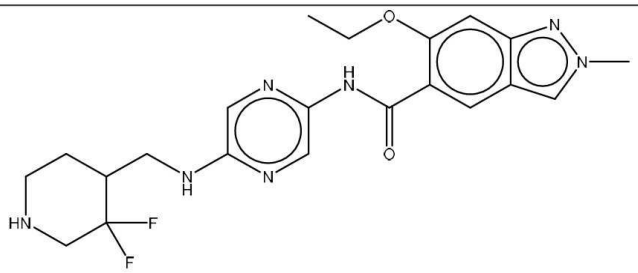
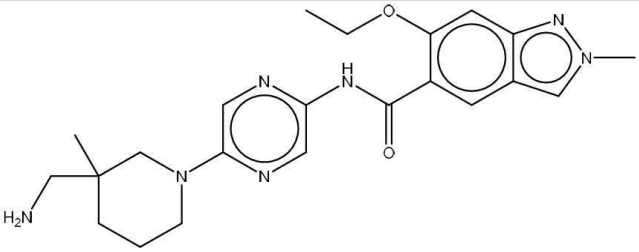
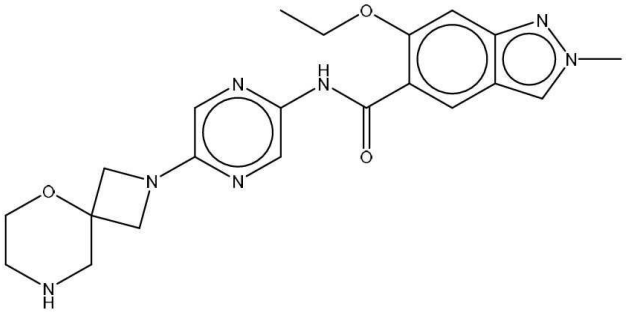
[1324]

325		436.2
326		410.2
327		440.2
328		384.2
329		478.4

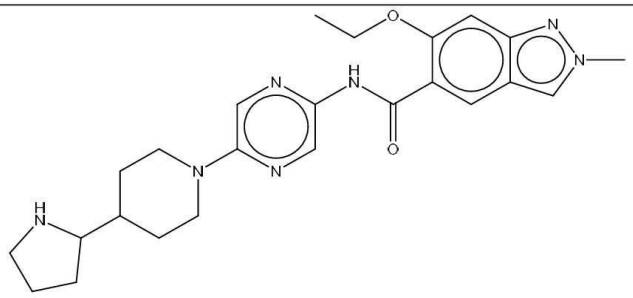
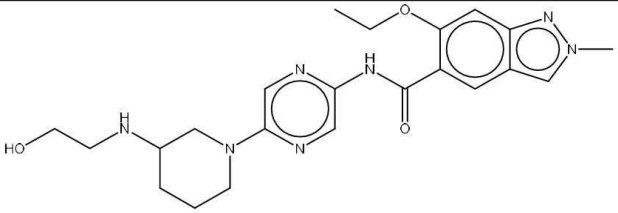
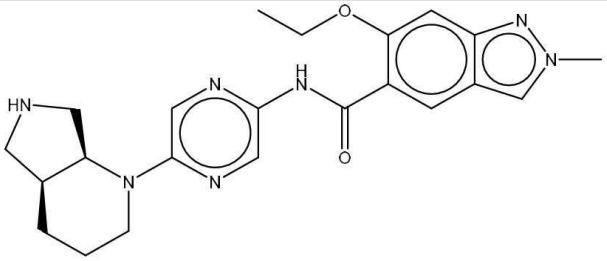
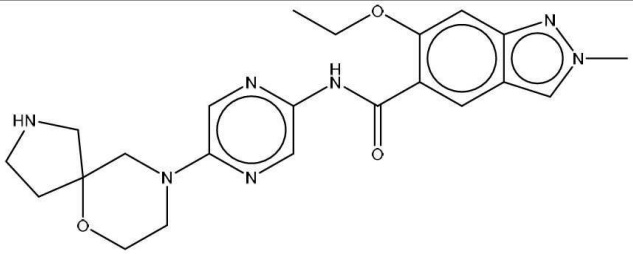
[1325]

330		438.1
331		462.1
332		410.2

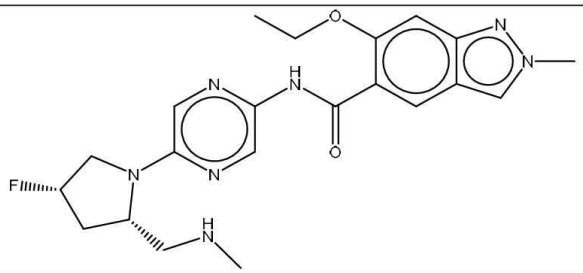
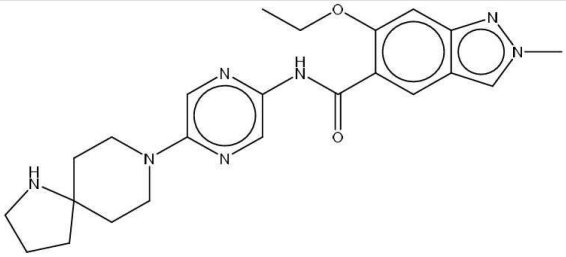
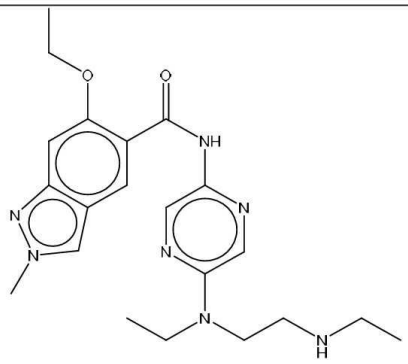
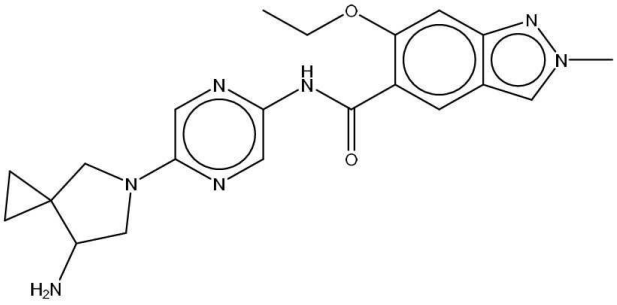
[1326]

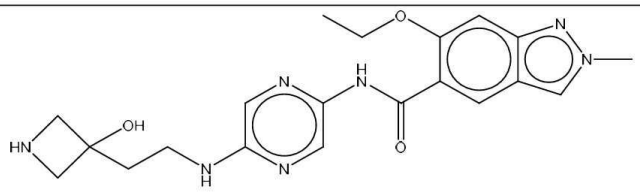
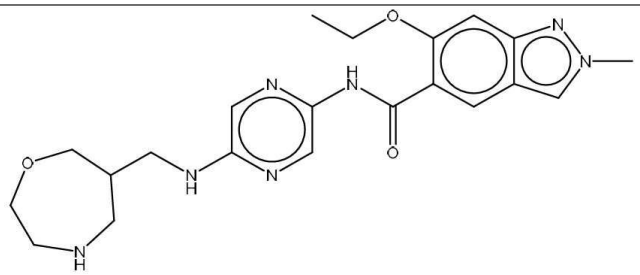
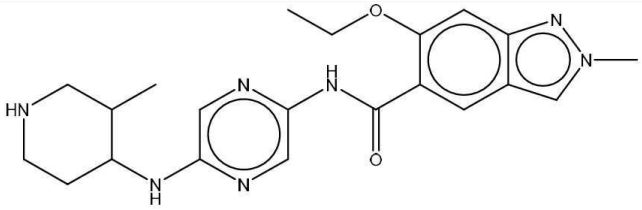
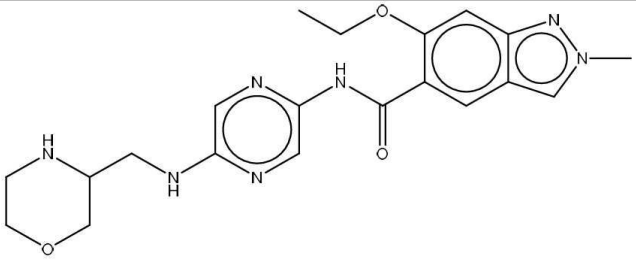
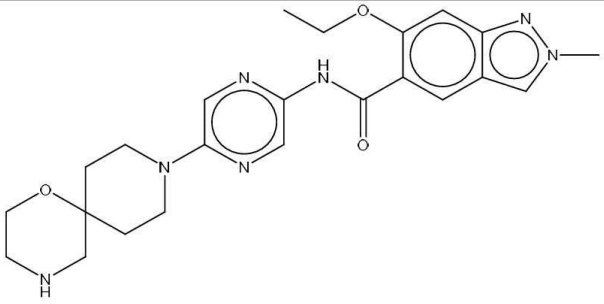
333		410.2
334		501.2
335		446.2
336		424.2
337		424.2

[1327]

338		450.2
339		440.2
340		422.2
341		438.2

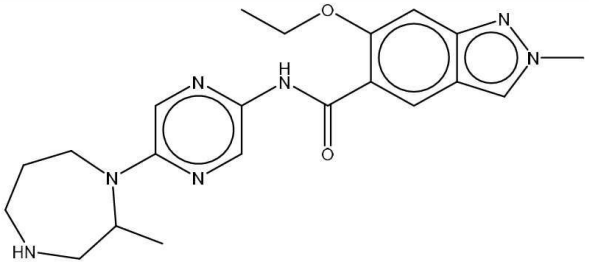
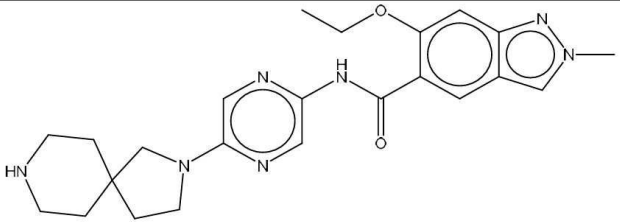
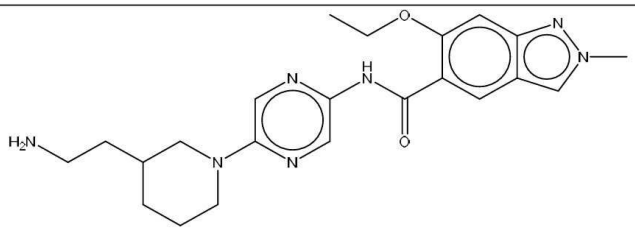
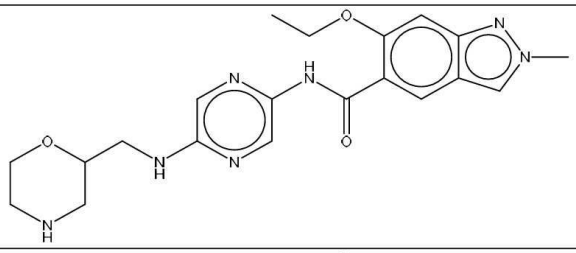
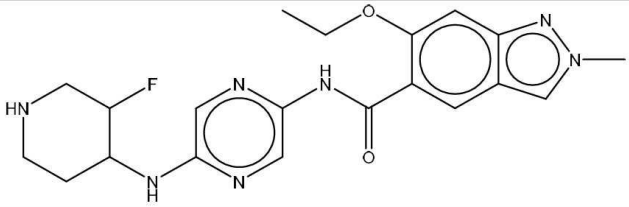
[1328]

342		428.2
343		436.2
344		412.2
345		408.2

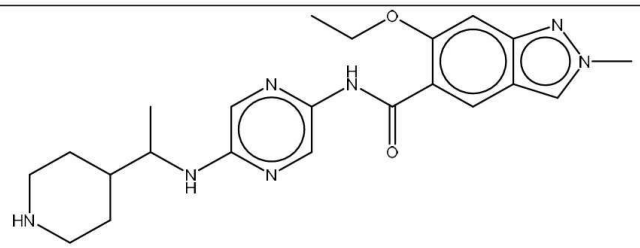
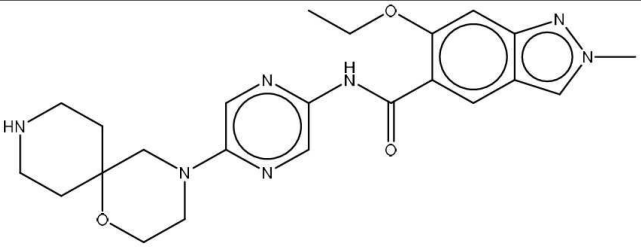
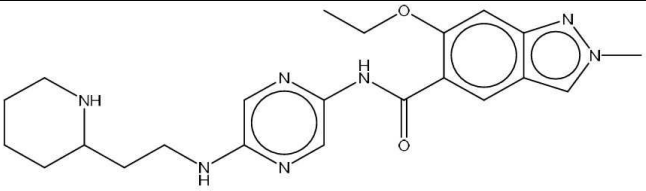
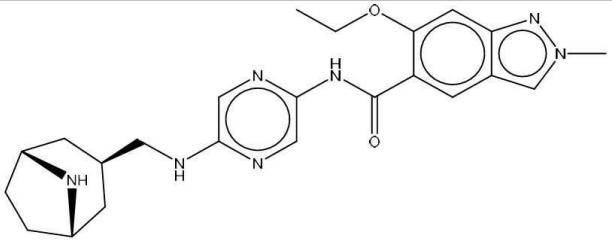
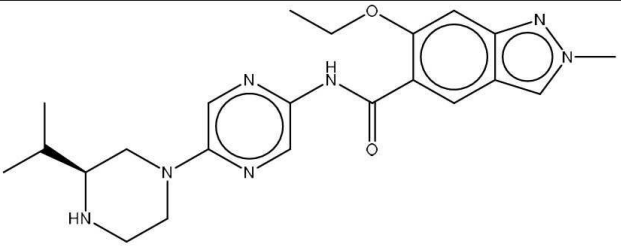
346		412.2
347		426.2
348		410.1
349		412.2
350		452.2

[1329]

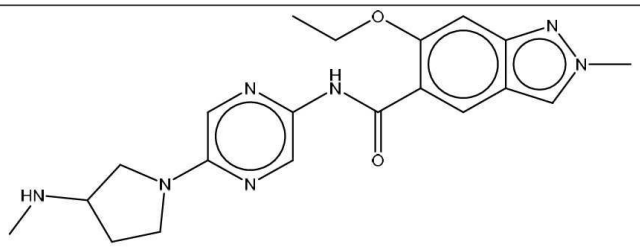
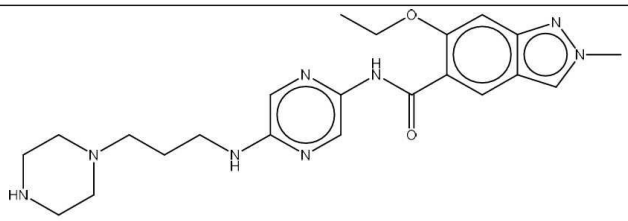
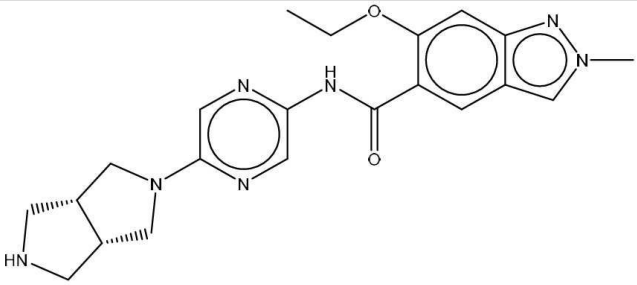
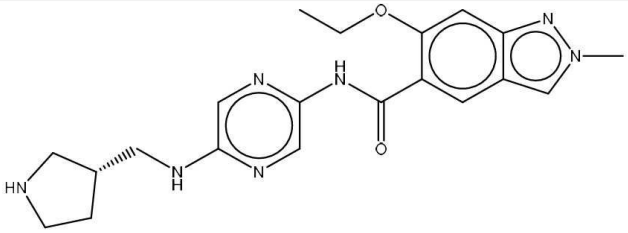
[1330]

351		410.2
352		436.2
353		424.2
354		412.2
355		414.2

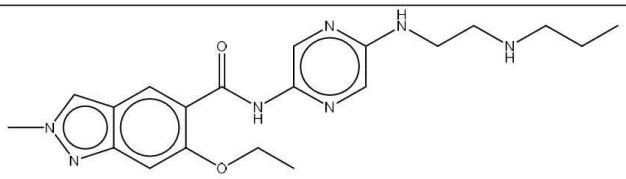
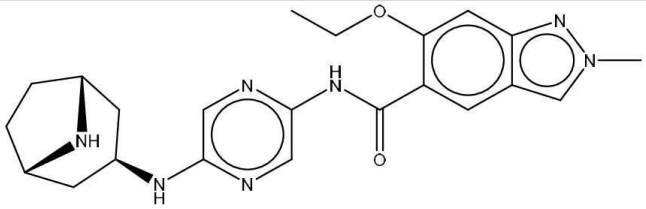
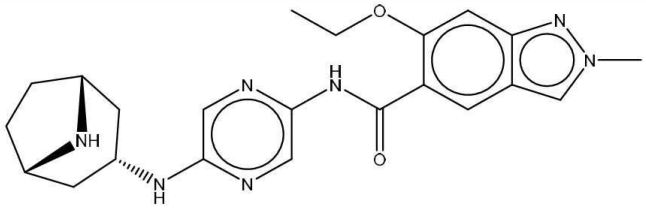
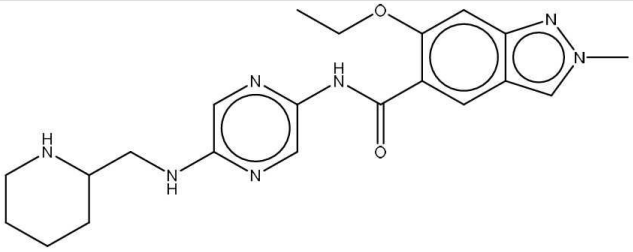
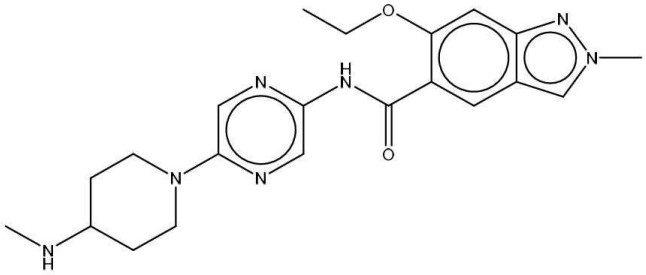
[1331]

356		424.2
357		452.2
358		424.2
359		436.2
360		424.2

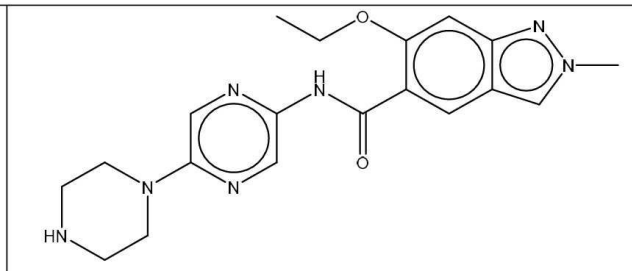
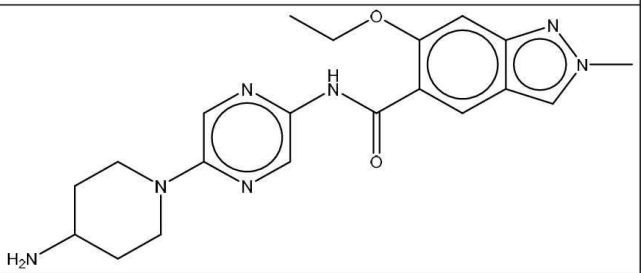
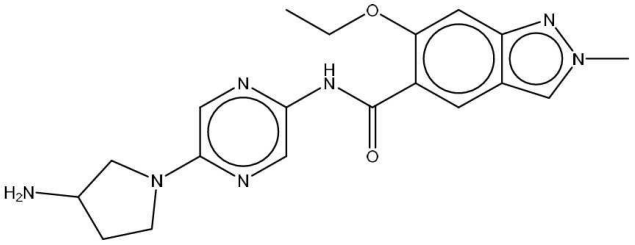
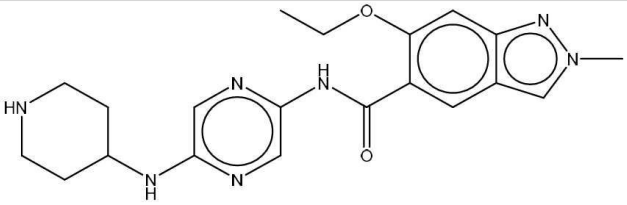
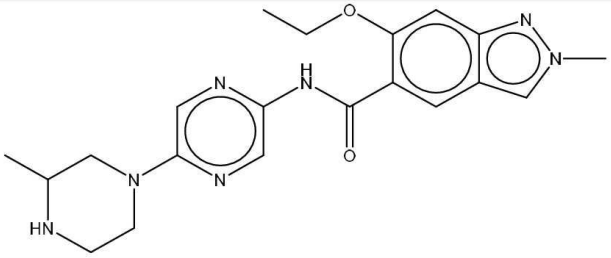
[1332]

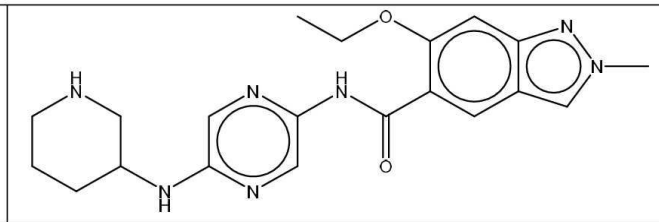
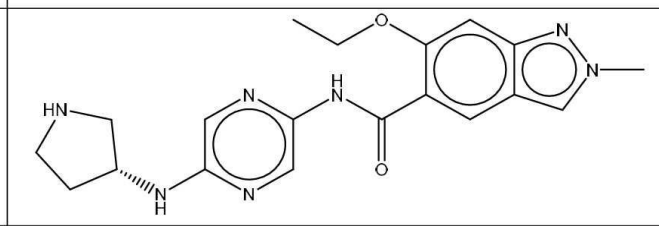
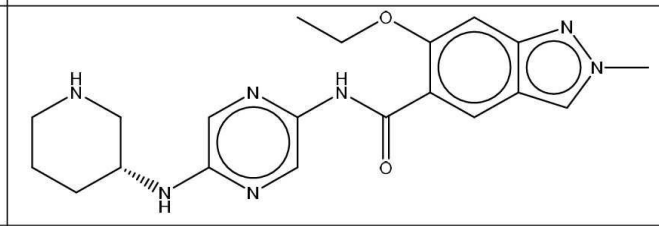
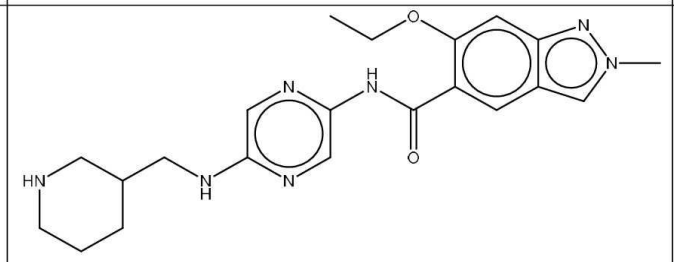
361		396.2
362		439.2
363		408.2
364		396.2

[1333]

365		398.2
366		422.2
367		422.2
368		410.2
369		410.2

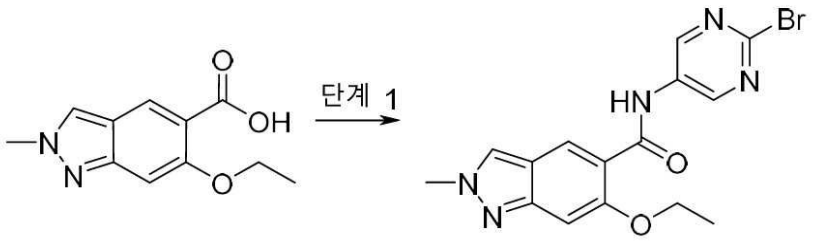
[1334]

370		382.2
371		396.2
372		382.2
373		396.2
374		396.2

375		396
376		382.2
377		396.2
378		410.2

[1335]

[1336] **실시예 80. N-(2-브로모피리미딘-5-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드의 제조**

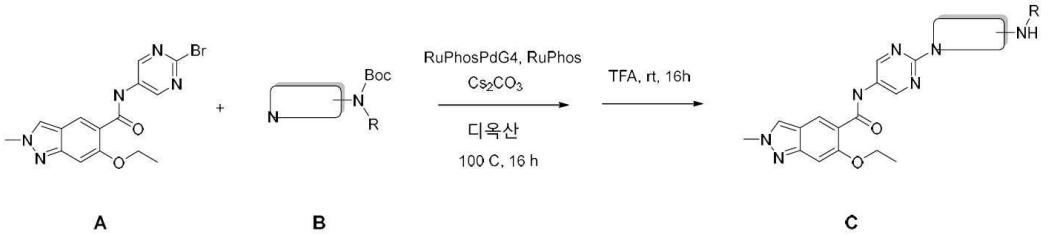


[1337]

[1338] *단계 1: N-(2-브로모피리미딘-5-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드의 제조*

[1339] 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (3.38 g, 15.35 mmol)을 DMF (30 mL)에 현탁시키고 DIPEA (3.97 g, 30.7 mmol)에 이어 DIPEA (7.0 g, 18.42 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 30분 동안 교반하고 2-브로모피리미딘-5-아민 (2.67 g, 15.35 mmol)을 한 번에 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반했다. 형성된 침전물을 여과하고, MeCN (60 mL), MTBE (60 mL)로 세척하고, 진공에서 건조하여 순수한 N-(2-브로모피리미딘-5-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드를 얻었다 (1.57 g, 95.0% 순도, 3.96 mmol, Y: 25.8%). ESI-MS $(M+H)^+$: 376.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.22 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 1.43 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

[1340] **실시예 81. 평행 합성의 일반 절차:**



A B C

[1341]

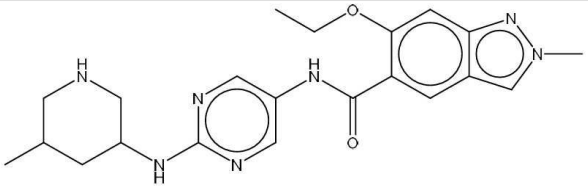
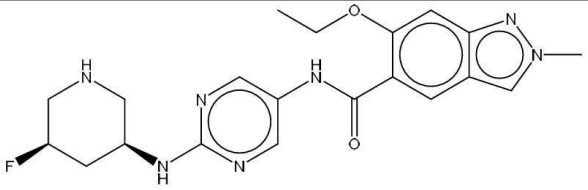
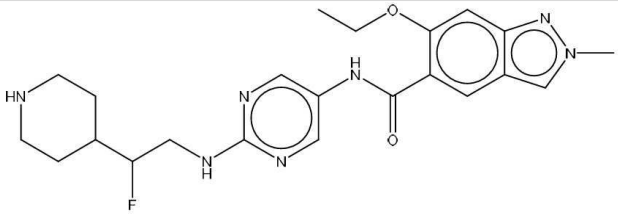
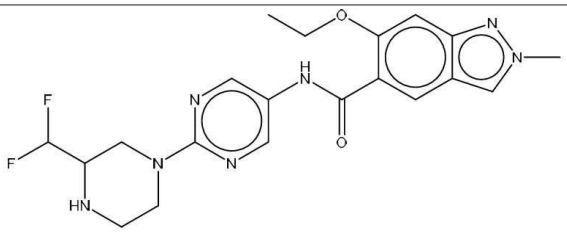
[1342] 1ml 건조 디옥산 중 1 eq.의 ArBr **(A)** 및 1.5 eq. 아민 **(B)**의 혼합물에 불활성 분위기 하에 0.05 eq. RuPhosPdG4, 0.05 eq. RuPhos 및 2.5 eq. Cs_2CO_3을 첨가했다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고 1 ml TFA를 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 DMSO (appr. 1 ml)에 용해시키고, 스캐빈저 SiliaMetS DMT로 처리하고 여과했다.

[1343] 결과 용액을 HPLC로 정제하고 (탈이온 물 (상 A) 및 HPLC-등급 아세토니트릴 (상 B)를 용출액으로 사용하여 최종 화합물 **(C)**를 얻었다. 대부분의 경우, TFA를 첨가제로 사용했다.

[1344] 기구: DAD 및 질량 검출기가 장착된 Agilent 1260 Infinity 시스템

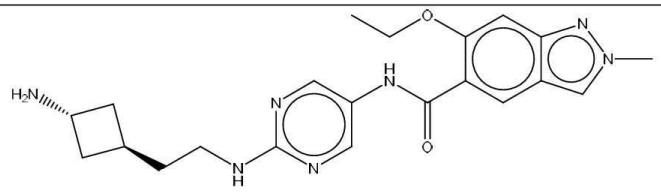
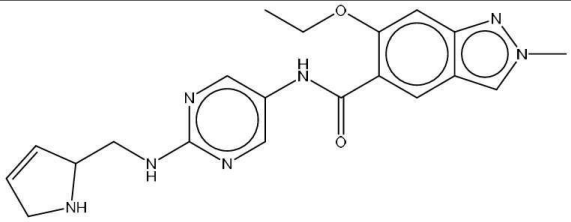
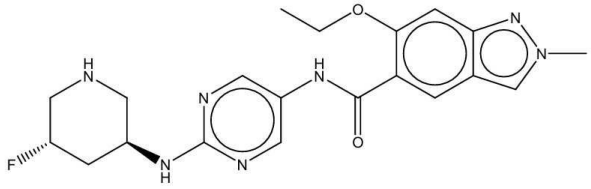
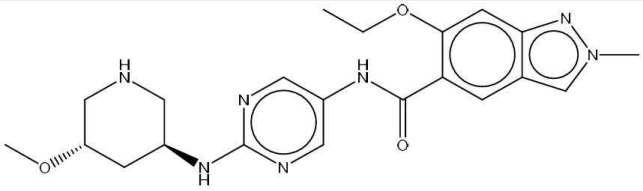
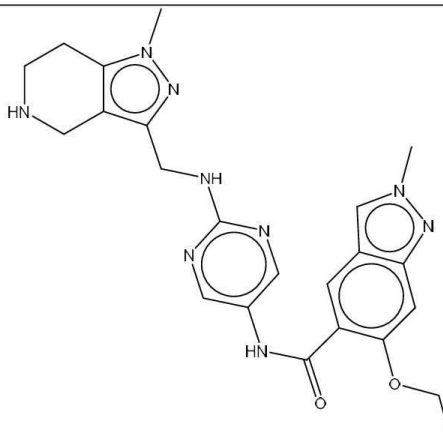
[1345] 컬럼: Waters Sunfire C18 OBD Prep 컬럼, 100 A, 5 µm, 19 mm x 100 mm에 SunFire C18 Prep Guard Cartridge, 100 A, 10 µm, 19 mm x 10 mm 사용.

표 5. 실시예 81의 절차를 사용하여 합성된 화합물.

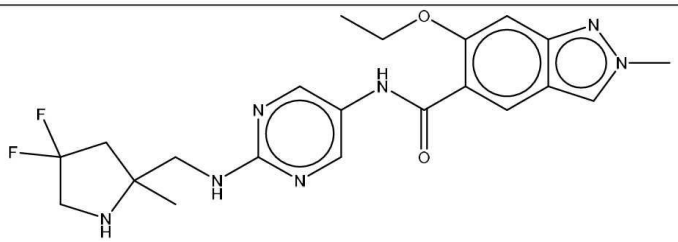
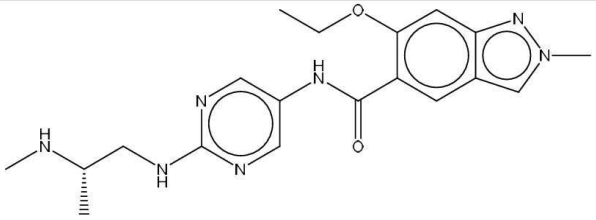
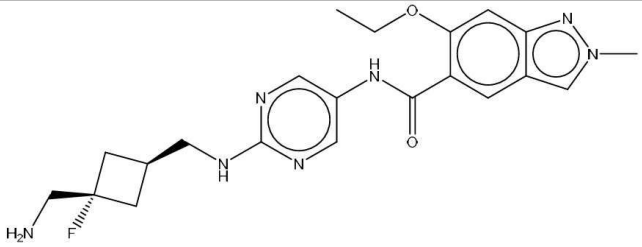
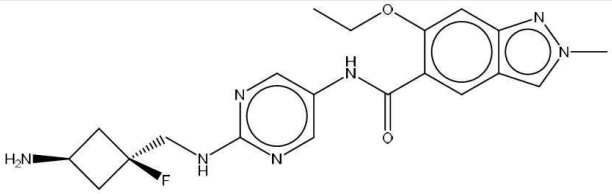
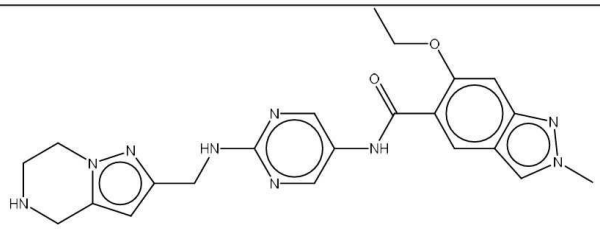
화합물 번호	화합물	ESI-MS $(M+H)^+$
379		410.2
380		414.0
381		442.0
382		432.0
383		408.2

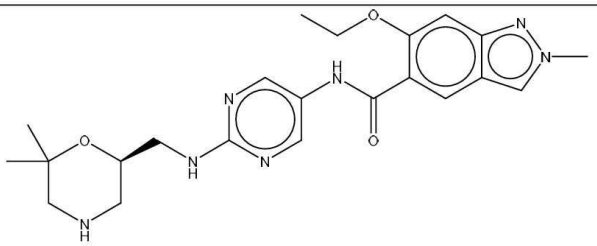
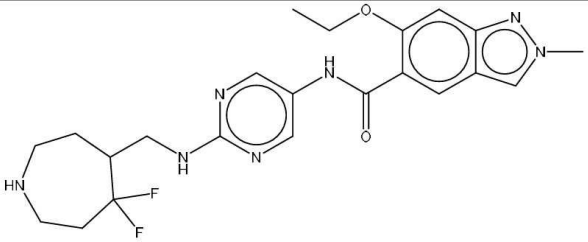
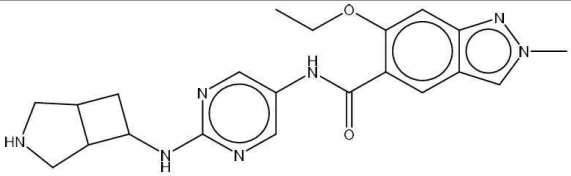
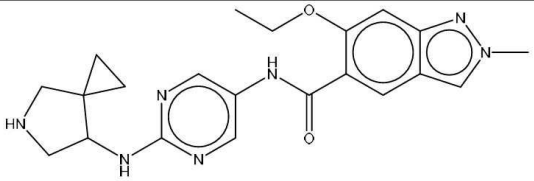
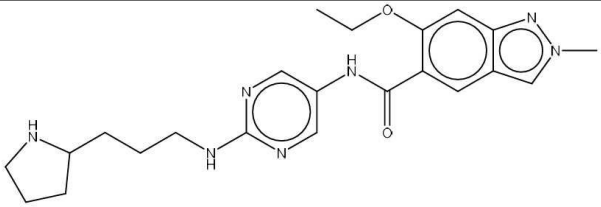
[1346]

[1347]

384		410.2
385		394.2
386		414.2
387		426.2
388		462.2

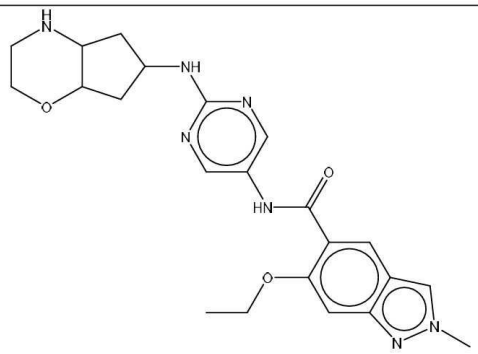
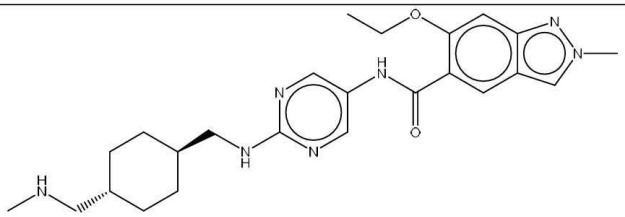
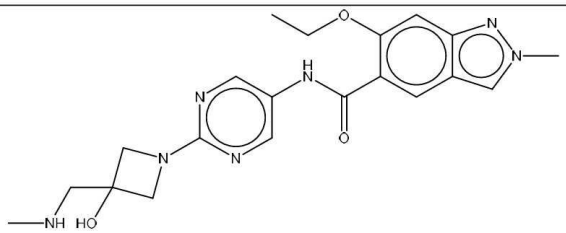
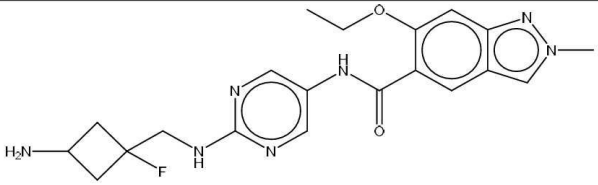
[1348]

389		446.2
390		384.2
391		428.2
392		414.0
393		448.2

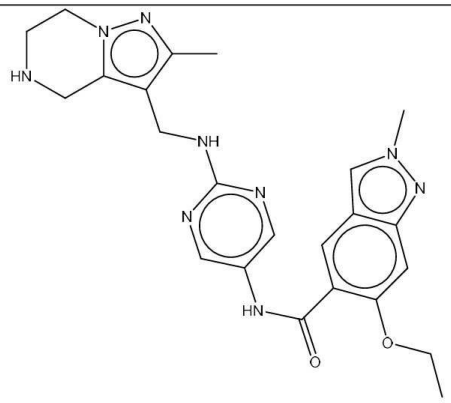
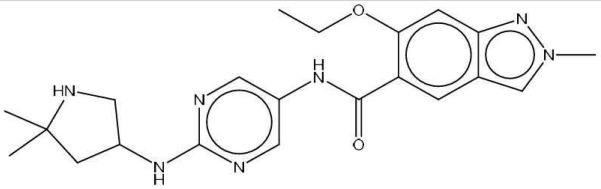
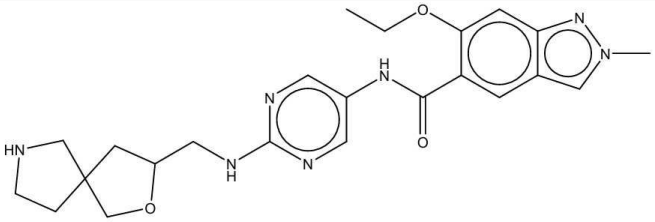
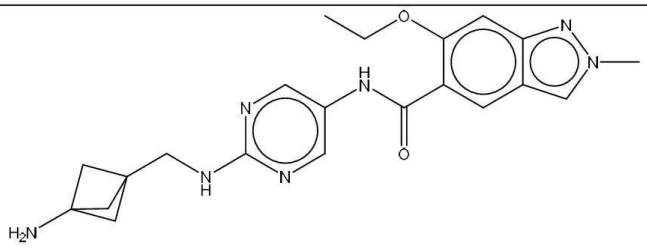
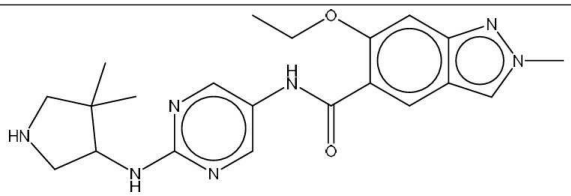
394		440.2
395		460.2
396		408.2
397		408.2
398		424.2

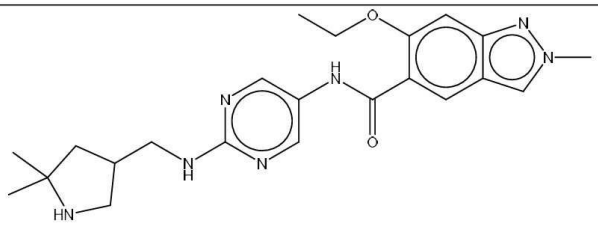
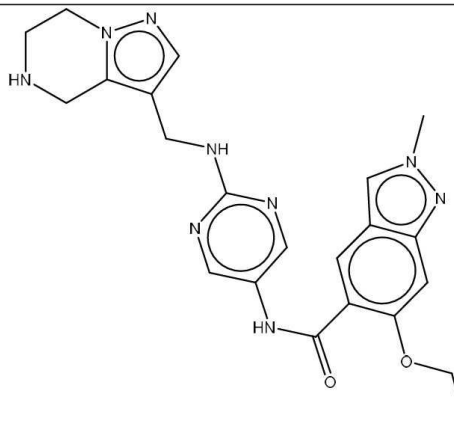
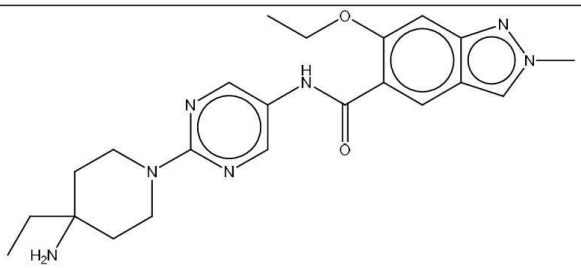
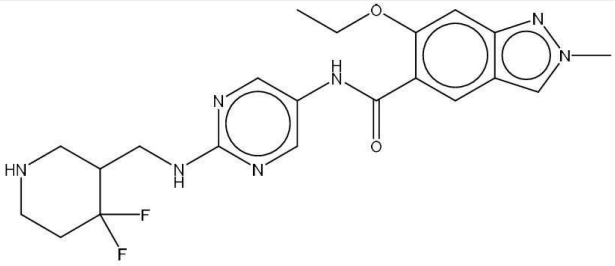
[1349]

[1350]

399		438.0
400		452.2
401		412.2
402		414.0

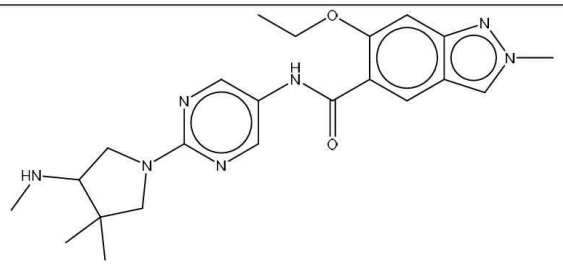
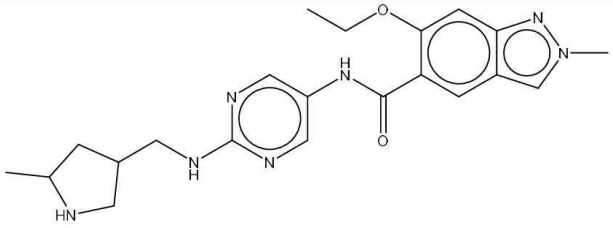
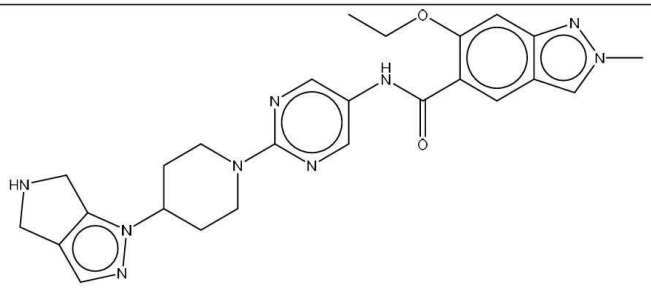
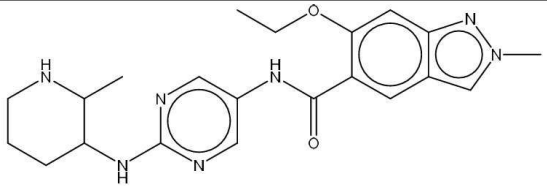
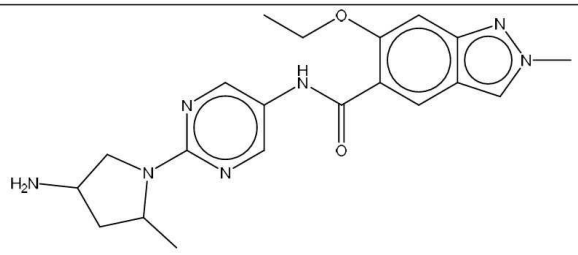
[1351]

403		462.4
404		410.2
405		452.2
406		408.2
407		410.4

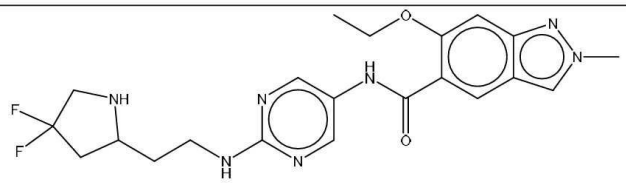
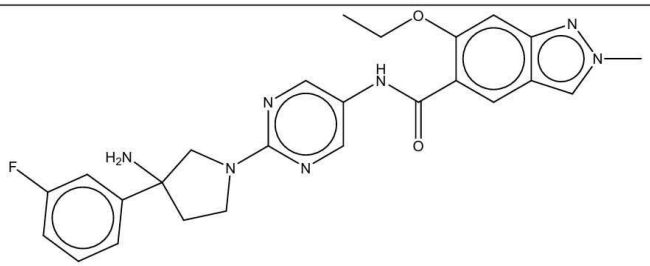
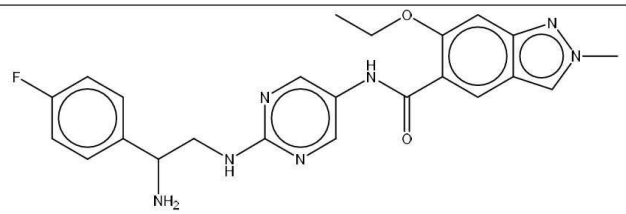
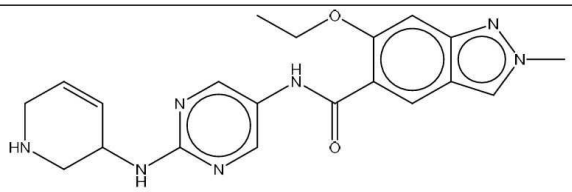
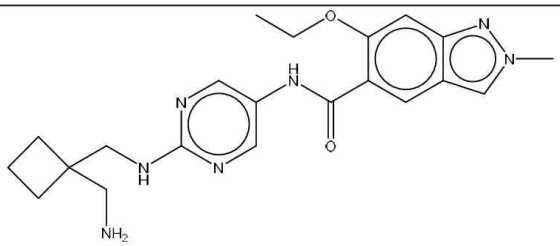
408		424.2
409		448.2
410		424.2
411		446.2

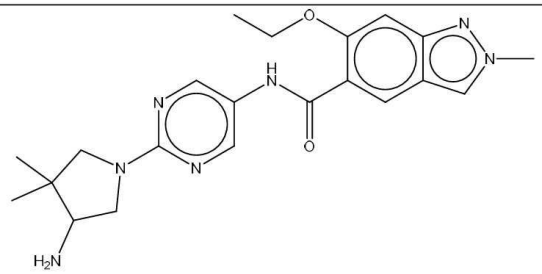
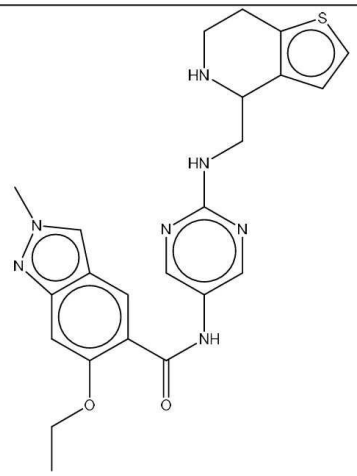
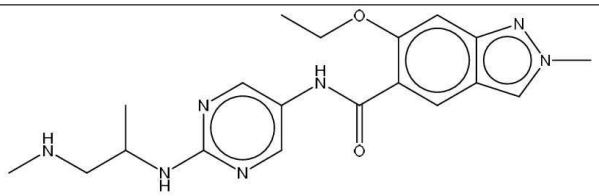
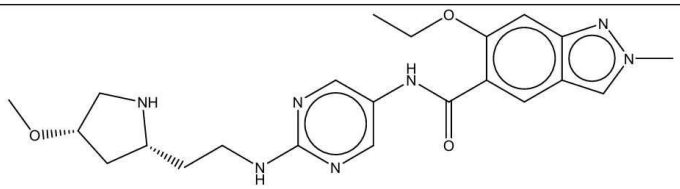
[1352]

[1353]

412		424.2
413		410.2
414		488.2
415		410.2
416		396.2

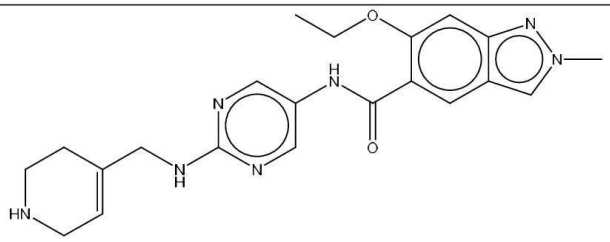
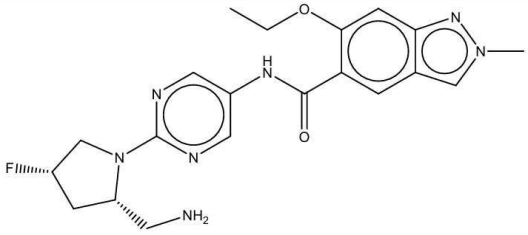
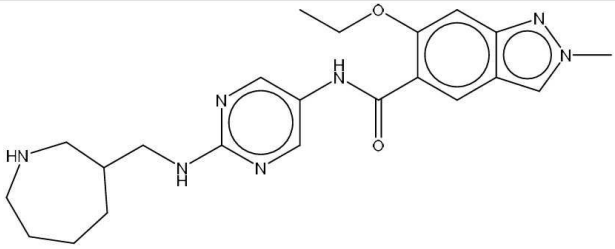
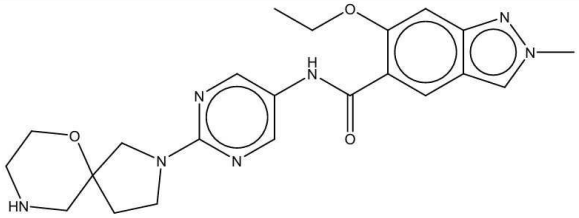
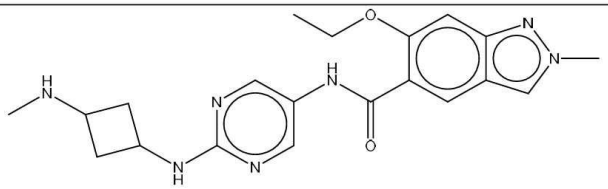
[1354]

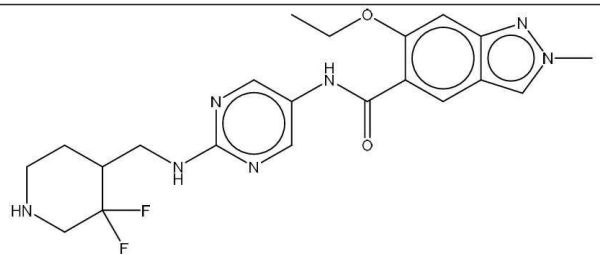
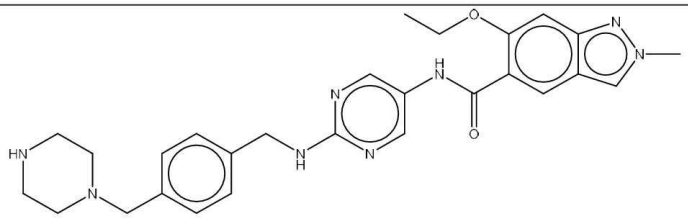
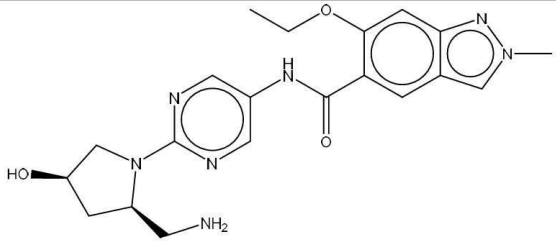
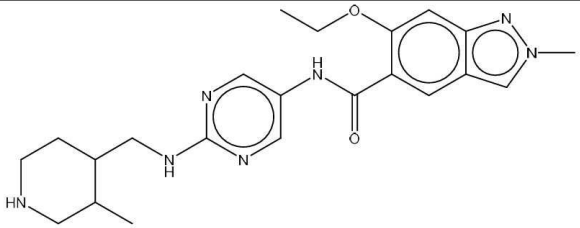
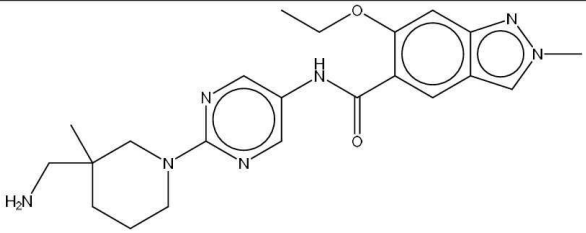
417		446.2
418		476.0
419		450.0
420		394.0
421		410.2

422		410.2
423		464.2
424		384.2
425		440.2

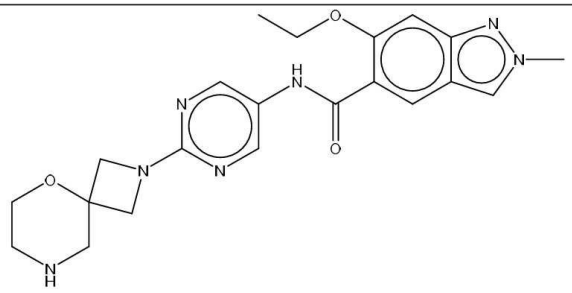
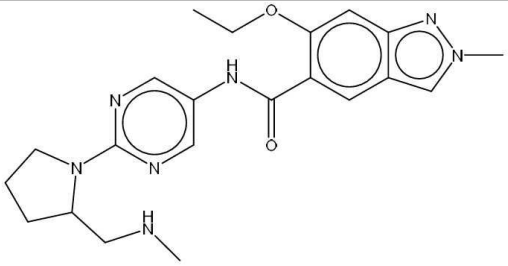
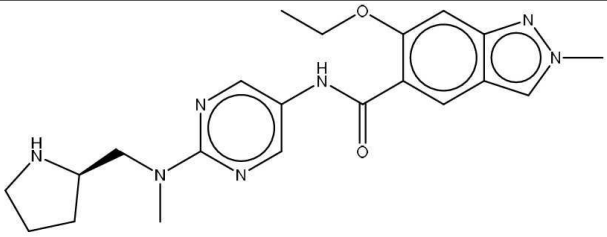
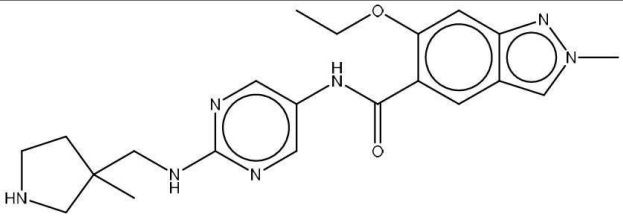
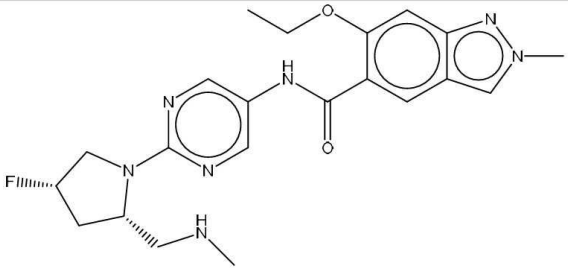
[1355]

[1356]

426		408.2
427		414.0
428		424.0
429		438.2
430		396.0

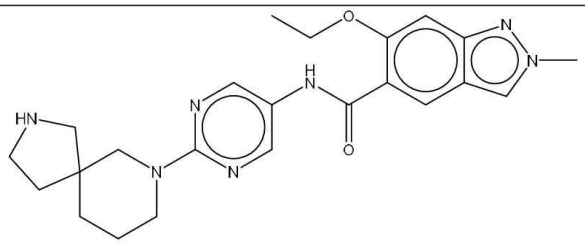
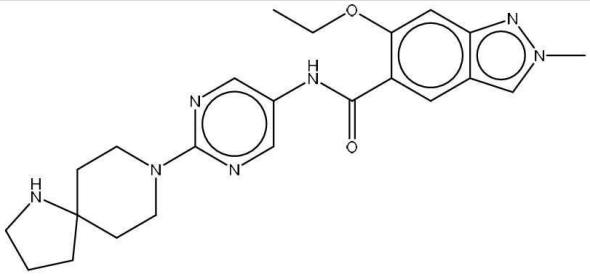
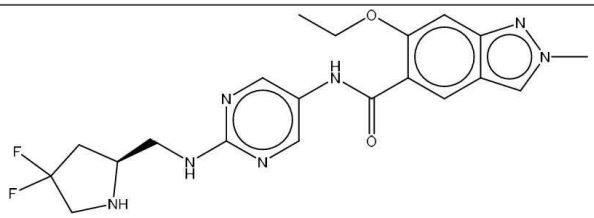
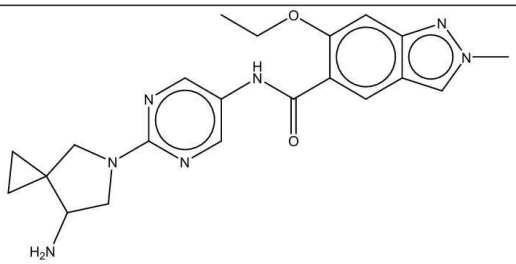
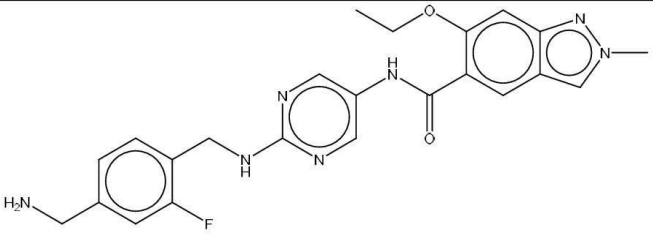
431		446.0
432		502.2
433		412.2
434		424.2
435		424.2

[1357]

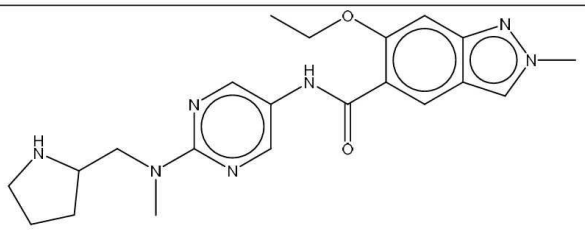
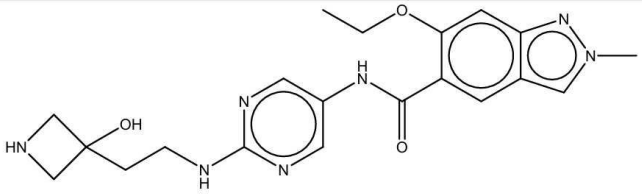
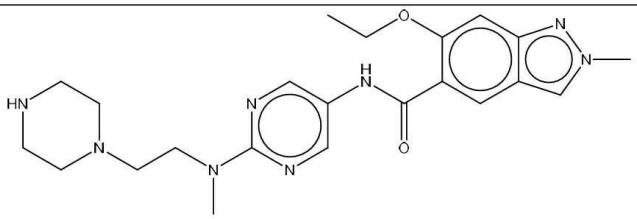
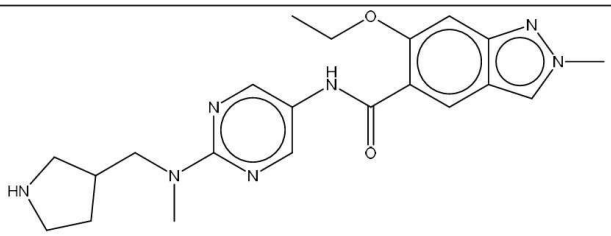
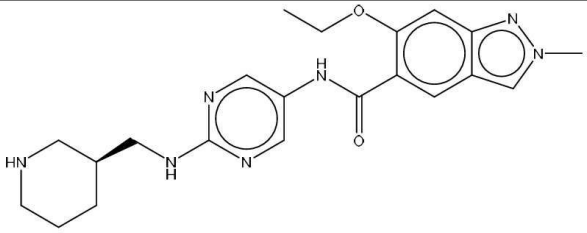
436		424.0
437		410.0
438		410.2
439		410.2
440		428.2

[1358]

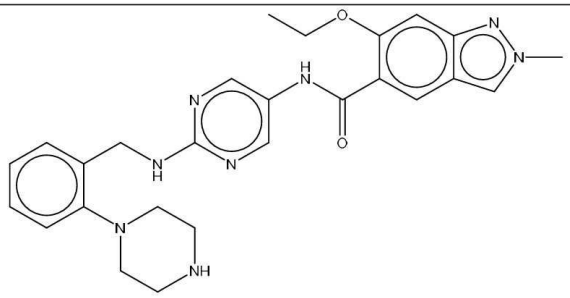
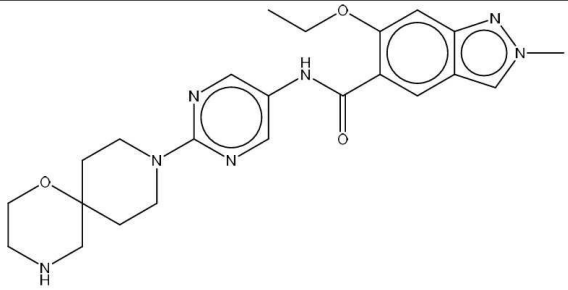
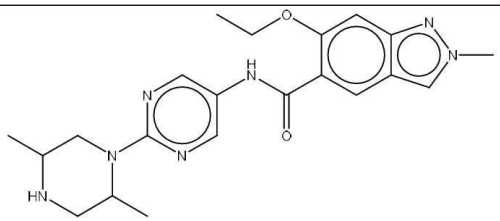
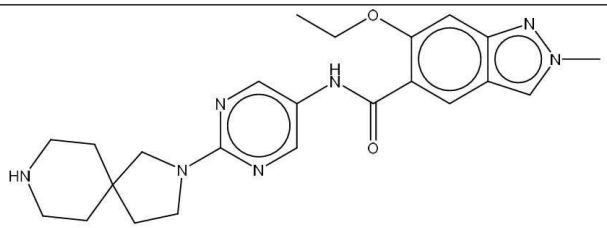
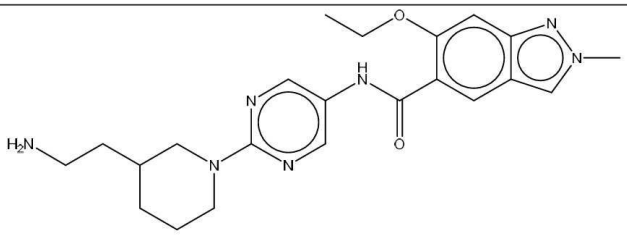
[1359]

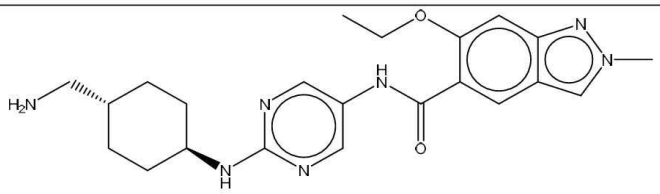
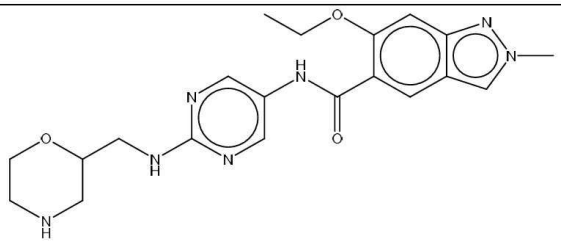
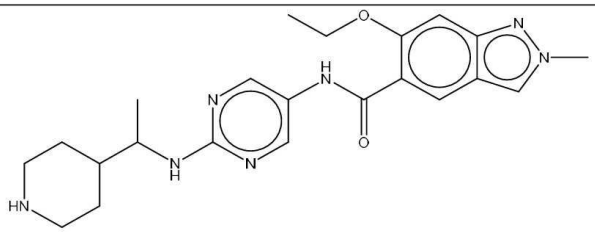
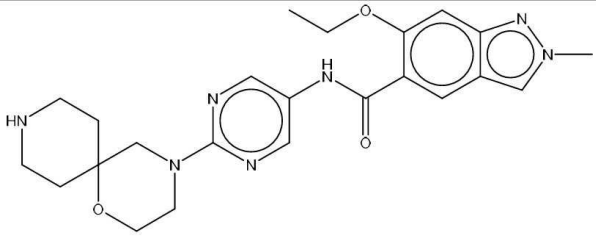
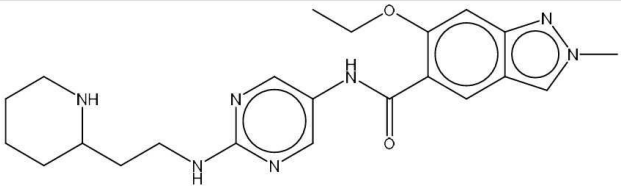
441		436.2
442		436.2
443		432.0
444		408.2
445		450.0

[1360]

446		410.2
447		412.2
448		439.2
449		410.4
450		410.2

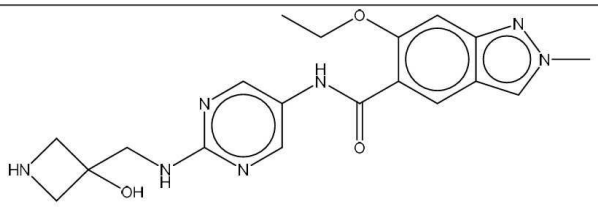
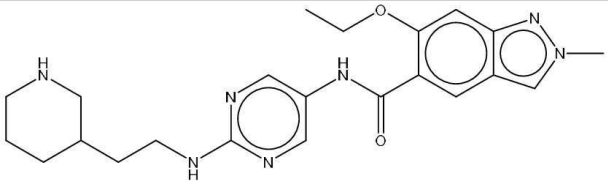
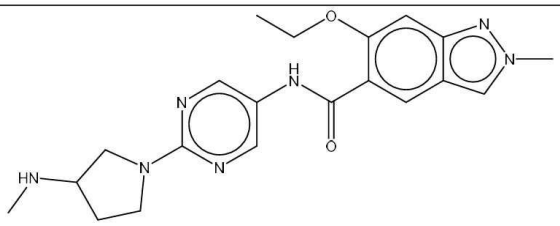
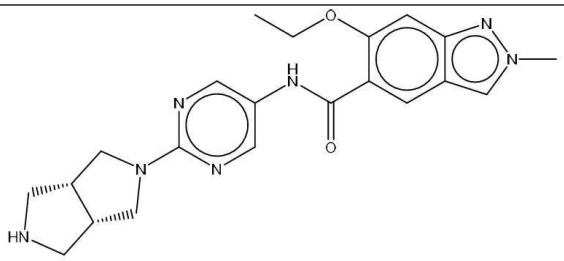
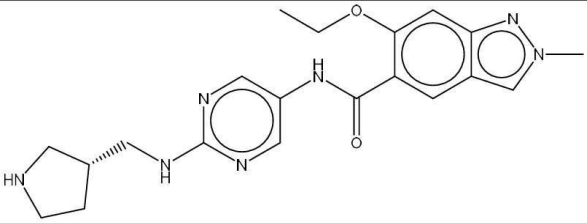
[1361]

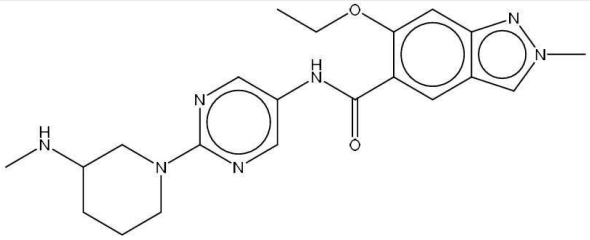
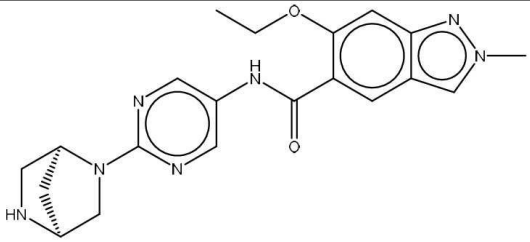
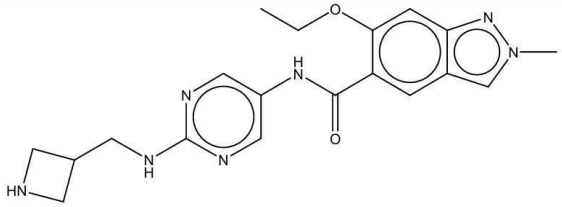
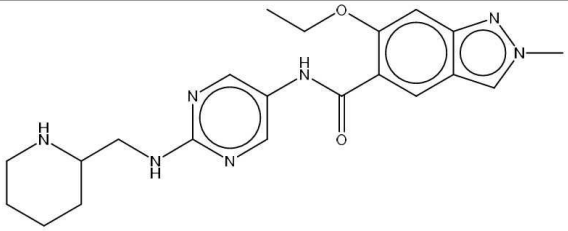
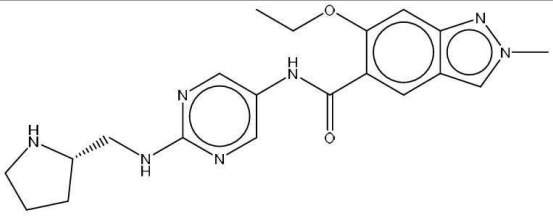
451		487.2
452		452.2
453		410.2
454		436.2
455		424.2

456		424.0
457		412.2
458		424.2
459		452.2
460		424.2

[1362]

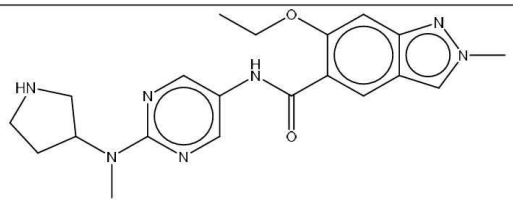
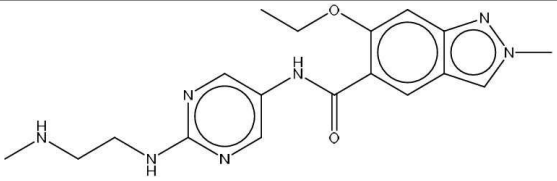
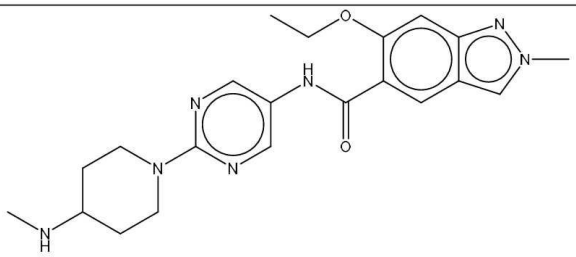
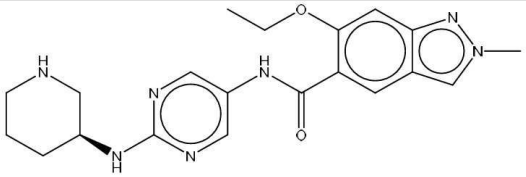
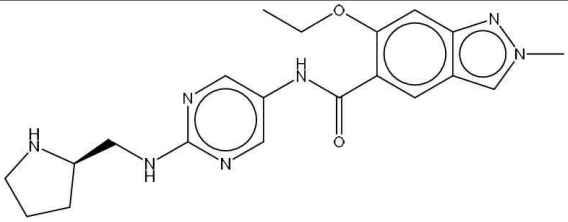
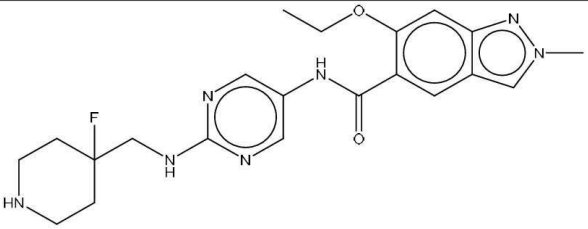
[1363]

461		398.0
462		424.2
463		396.0
464		408.2
465		396.2

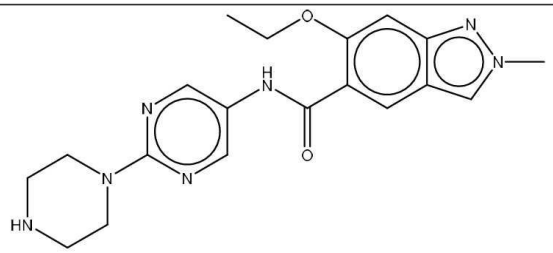
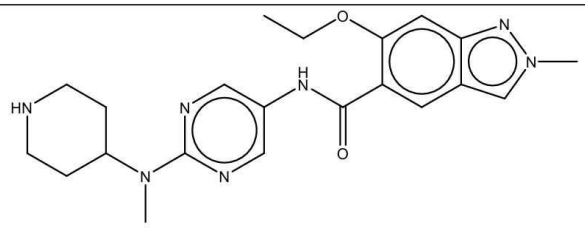
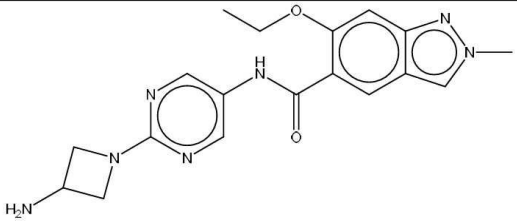
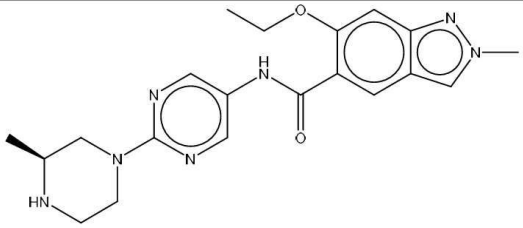
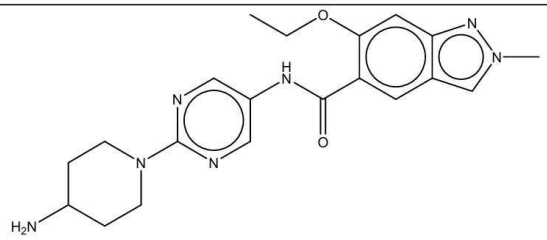
466		410.2
467		394.2
468		382.2
469		410.2
470		396.2

[1364]

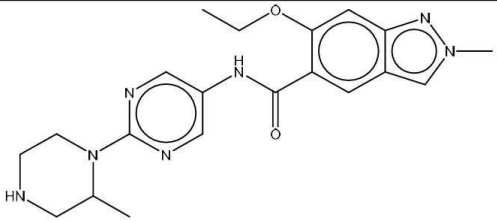
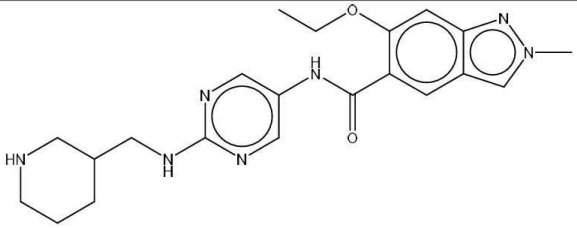
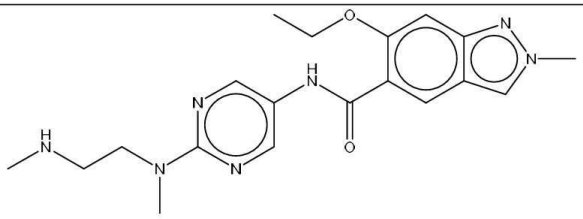
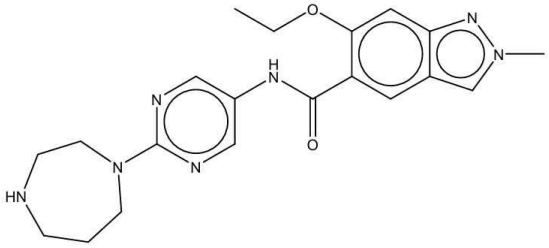
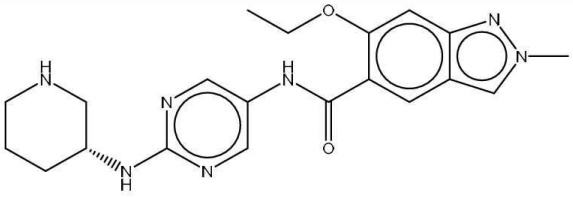
[1365]

471		396.2
472		370.2
473		410.4
474		396.0
475		396.2
476		428.0

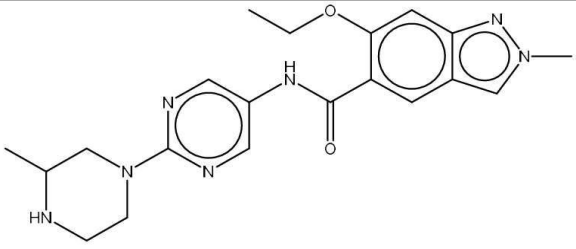
[1366]

477		382.2
478		410.2
479		368.0
480		396.2
481		396.2

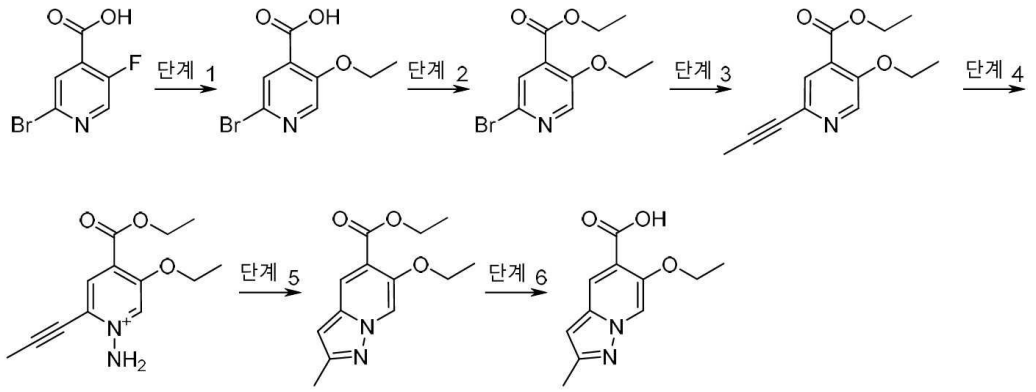
[1367]

482		396.2
483		410.2
484		384.2
485		396.1
486		396.2

[1368]

487		396.0

[1369] **실시예 82. N-(5-브로모피라진-2-일)-6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드의 제조**



[1370]

[1371] *단계 1: 2-브로모-5-에톡시피리딘-4-카르복실산의 제조*

[1372] EtOH (100 mL) 중 2-브로모-5-플루오로피리딘-4-카르복실산 (30.0 g, 136.37 mmol)의 용액을 나트륨 (9.41 g, 409.1 mmol) 및 EtOH (300 mL)로부터 새로 제조한 EtONa에 첨가했다. 반응 혼합물을 60℃에서 24시간 동안 가열한 후 실온으로 냉각하고, 용매를 진공에서 제거하여 조질의 2-브로모-5-에톡시피리딘-4-카르복실산 (32.0 g, 95.0% 순도, 123.55 mmol, Y: 90.6%)를 나트륨 염으로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.08 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1373] *단계 2: 에틸 2-브로모-5-에톡시피리딘-4-카르복실레이트의 제조*

[1374] EtOH (400 mL) 중 2-브로모-5-에톡시피리딘-4-카르복실산 (32.0 g, 130.05 mmol)에 티오닐 클로라이드 (46.42 g, 390.15 mmol, 28.3 mL)를 적가하고 반응 혼합물을 밤새 60℃에서 교반했다. 용매를 증발시키고 잔류물을 DCM (300 mL)와 물 (200 mL) 사이에 분배시키고, 수성상을 DCM (200 mL)으로 추출했다. 합한 유기 추출물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, 건조하고 (Na_2SO_4), 여과하고 감압 하에 농축하여 에틸 2-브로모-5-에톡시피리딘-4-카르복실레이트를 얻었다 (32.0 g, 90.0% 순도, 105.07 mmol, Y: 80.8%). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.29 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.35 - 1.21(m, 6H).

[1375] *단계 3: 에틸 5-에톡시-2-(프로프-1-인-1-일)피리딘-4-카르복실레이트의 제조*

[1376] 500 mL 4구 플라스크를 THF (150 mL) 및 트리에틸아민 (150 mL) 중 에틸 2-브로모-5-에톡시피리딘-4-카르복실레이트 (32.0 g, 116.74 mmol), 1-(트리메틸실릴)-1-프로핀 (15.72 g, 140.09 mmol), 요오드화구리(I) (2.22 g, 11.67 mmol), 및 테트라부틸 암모늄 플루오라이드 (61.05 g, 233.48 mmol)로 충전했다. 용액을 탈기하고 아르곤으로 퍼징한 후, Pd(dppf)Cl_2 (4.1 g, 5.84 mmol)를 반응 플라스크에 첨가했다. 반응 혼합물을 40℃에서 15시간 동안 아르곤 분위기 하에 교반했다. 용매를 감압 하에 증발시킨 후 잔류물을 에틸 아세테이트 (300 mL)와 H_2O (150 mL) 사이에 분배시켰다. 유기상을 물 (50 mL)로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조하고, 여과하고, 농축하고 FCC로 정제하여 조질의 에틸 5-에톡시-2-(프로프-1-인-1-일)-피리딘-4-카르복실레이트를 얻었다 (18.17 g, 95.0% 순도, 74.0 mmol, Y: 63.4%). ESI-MS (M+H)$^+$: 234.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.35 - 4.18 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.37 - 1.24 (m, 6H).

[1377] *단계 4: 1-아미노-5-에톡시-4-(에톡시카르보닐)-2-(프로프-1-인-1-일)피리딘-1-이윰의 제조*

[1378] 아미노 2,4,6-트리메틸벤젠-1-설포네이트 (13.37 g, 62.11 mmol)를 건조 DCM (200 mL)에 용해시키고 아르곤 분위기 하에 0℃로 냉각시킨 후, 에틸 5-에톡시-2-(프로프-1-인-1-일)피리딘-4-카르복실레이트 (13.17 g, 56.46 mmol)를 1분에 걸쳐 적가했다. 반응 혼합물을 서서히 (냉각조를 제거하지 않고) RT (약 3시간)로 가온하고 RT에서 밤새 (18 h) 아르곤 분위기 하에 교반했다. 용매를 증발시켜 조질의 1-아미노-5-에톡시-4-(메톡시카르보닐)-2-(프로프-1-인-1-일)피리딘-1-이윰 2,4,6-트리메틸벤젠-1-설포네이트 (25 g, 55.74 mmol)를 얻고, 이를 여과 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS (M)$^+$: 249.2.

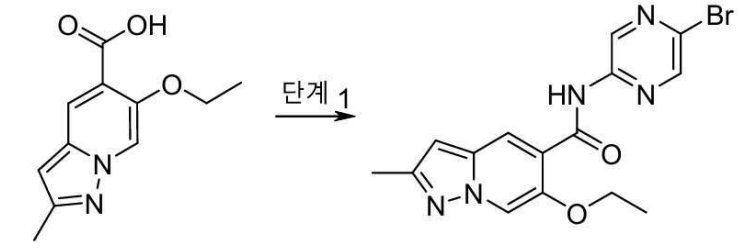
[1379] *단계 5: 에틸 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실레이트의 제조*

[1380] 1-아미노-5-에톡시-4-(메톡시카르보닐)-2-(프로프-1-인-1-일)피리딘-1-이윰 2,4,6-트리메틸벤젠-1-설포네이트 (25.0 g, 55.74 mmol) 및 탄산칼륨 (23.11 g, 167.21 mmol)을 무수 DMF (250 mL)에 혼합했다. 반응 혼합물을 주변 온도에서 3일 동안 교반했다. 물 (300 mL)과 에틸 아세테이트 (300 mL)의 혼합물을 첨가하고 유기층을 분리하고, 물 (100 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 증발시켰다. 잔류물을 FCC로 정제하여 에틸 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실레이트를 얻었다 (10.1 g, 95.0% 순도, 38.65 mmol, Y: 69.3%). ESI-MS $(M+H)^+$: 249.2. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.35 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.27 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 4.02 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.35 - 1.25 (m, 6H).

[1381] *단계 6: 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실산의 제조*

[1382] 에틸 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실레이트 (14.0 g, 56.39 mmol) 및 수산화나트륨 (2.48 g, 62.03 mmol)의 혼합물을 메탄올 (150 mL) 및 H_2O (50 mL)에서 밤새 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 메탄올을 제거하고, 결과 수용액을 1 N HCl를 사용하여 pH=5로 중성화시켜 카르복실산을 침전시켰다. 고체 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실산 (7.0 g, 95.0% 순도, 30.2 mmol, Y: 53.6%)를 여과하여 단리하고, 건조하고, 추가 정제 없이 다음 단계에 그대로 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 221.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.03 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.32 (t, J = 6.9, 3H).

[1383] **실시예 83. N-(5-브로모피라진-2-일)-6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드의 제조**

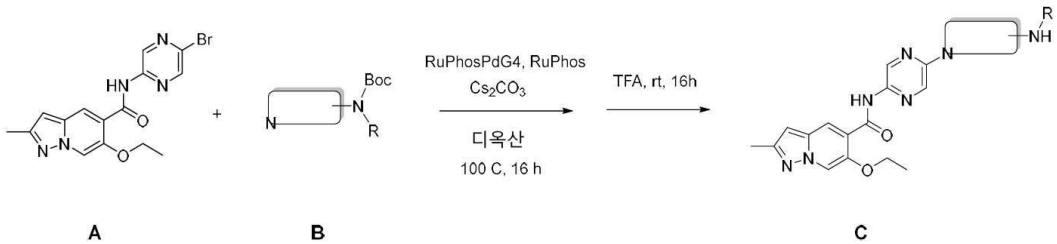


[1384]

[1385] *단계 1: N-(5-브로모피라진-2-일)-6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드의 제조*

[1386] 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실산 (2.8 g, 12.71 mmol), 5-브로모-피라진-2-아민 (2.21 g, 12.71 mmol), 및 피리딘 (3.02 g, 38.14 mmol)의 혼합물을 무수 아세토니트릴 (40 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 후, T3P (16.18 g, 50.85 mmol, EtOAc 중 50 wt%)를 10분에 걸쳐 첨가했다. 반응 혼합물을 12시간 동안 교반한 후, 결과 용액을 여과하고 진공에서 건조하여 N-(5-브로모피라진-2-일)-6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드를 얻었다 (3.83 g, 95.0% 순도, 9.67 mmol, Y: 76.1%). ESI-MS $(M+H)^+$: 376.2. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.56 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (s, 1H) 8.10 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.23 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.65 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1387] **실시예 84. 평행 합성의 일반 절차:**



A B C

[1388]

[1389] 1ml 건조 디옥산 중 1 eq.의 ArBr **(A)** 및 1.5 eq. 아민 **(B)**의 혼합물에 불활성 분위기 하에 0.05 eq.

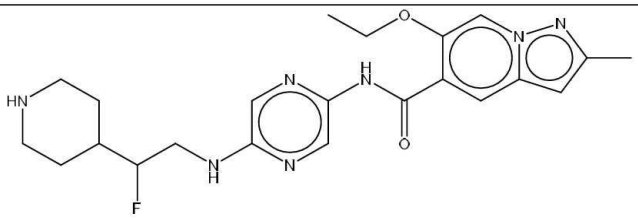
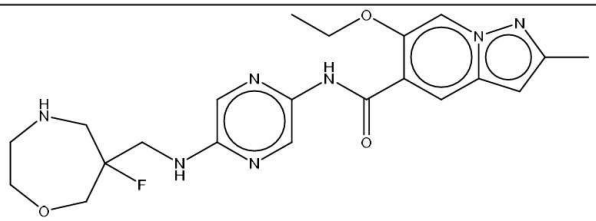
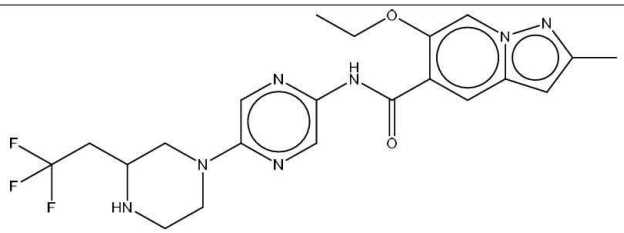
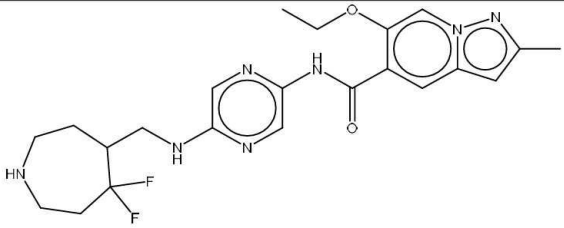
RuPhosPdG4, 0.05 eq. RuPhos 및 2.5 eq. Cs_2CO_3를 첨가했다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고 1 ml TFA를 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 DMSO (appr. 1 ml)에 용해시키고, 스캐빈저 SiliaMetS DMT로 처리하고 여과했다.

[1390] 결과 용액을 HPLC로 정제하고 (탈이온 물 (상 A) 및 HPLC-등급 아세토니트릴 (상 B)를 용출액으로 사용하여 최종 화합물 (C)를 얻었다. 대부분의 경우, TFA를 첨가제로 사용했다.

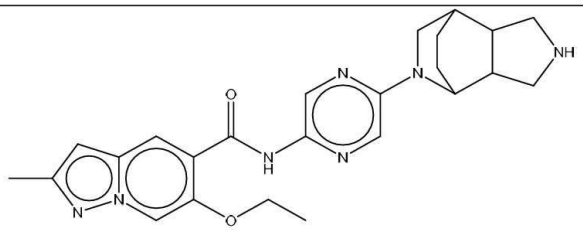
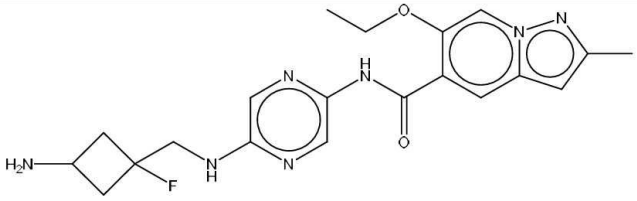
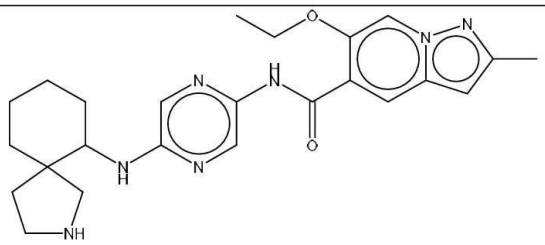
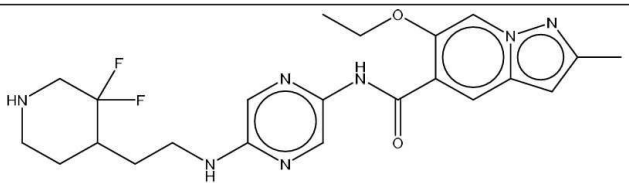
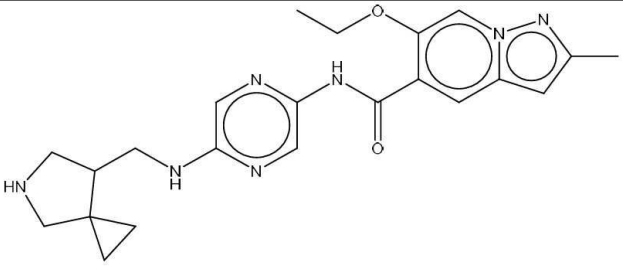
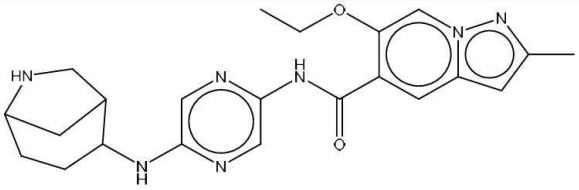
[1391] 기구: DAD 및 질량 검출기가 장착된 Agilent 1260 Infinity 시스템

[1392] 컬럼: Waters Sunfire C18 OBD Prep 컬럼, 100 A, 5 µm, 19 mm x 100 mm에 SunFire C18 Prep Guard Cartridge, 100 A, 10 µm, 19 mm x 10 mm 사용.

표 6. 실시예 84에서의 절차를 사용하여 합성된 화합물

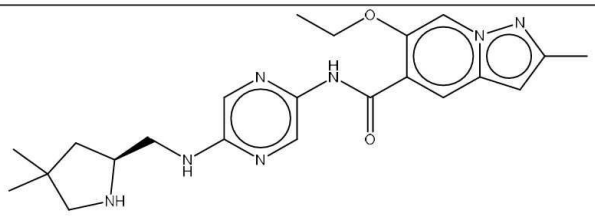
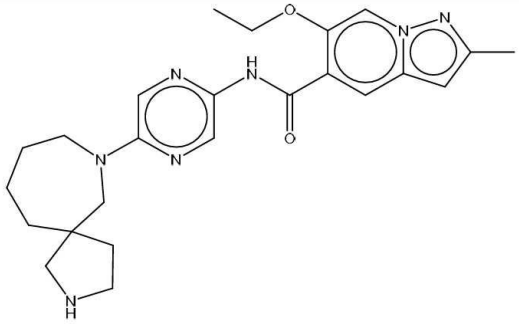
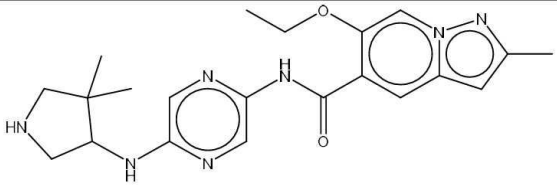
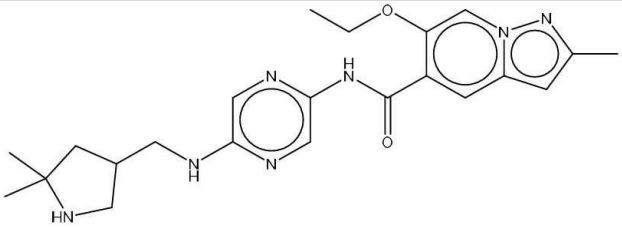
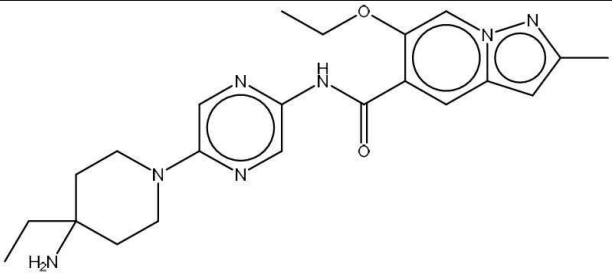
화합물 번호	화합물	ESI-MS (M+H)+
488		442.0
489		444.4
490		464.1
491		460.0

[1393]

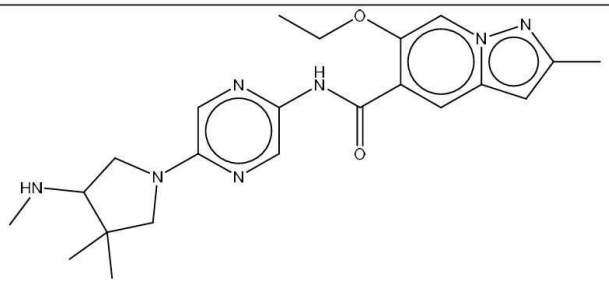
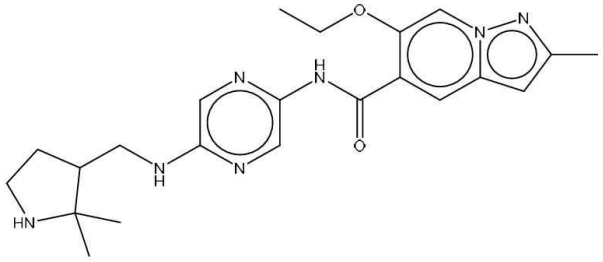
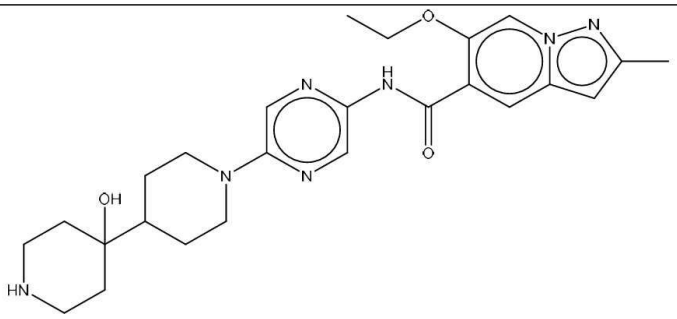
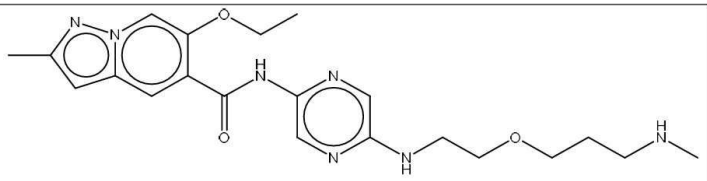
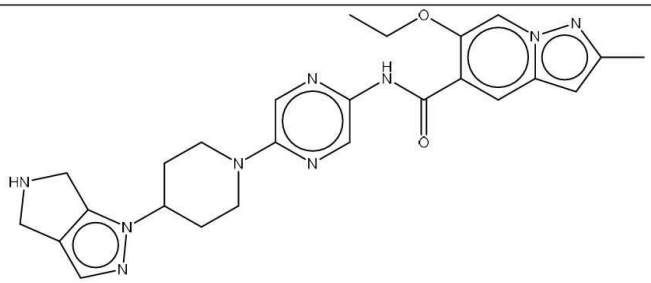
492		448.0
493		414.4
494		450.2
495		460.4
496		422.0
497		422.0

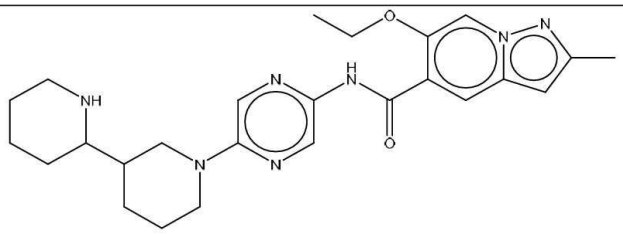
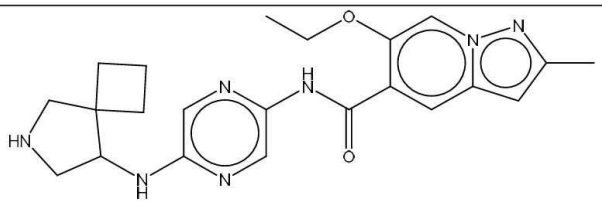
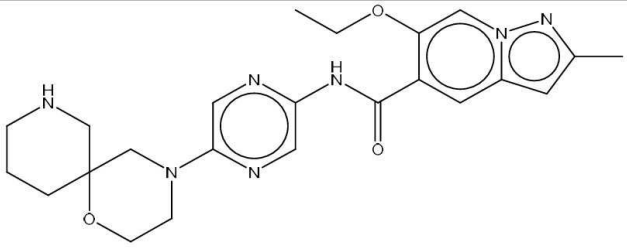
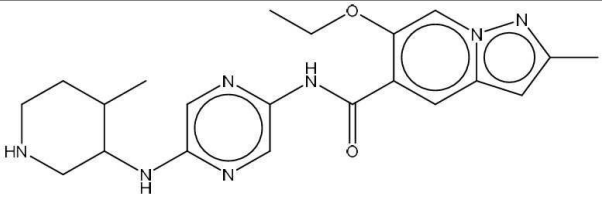
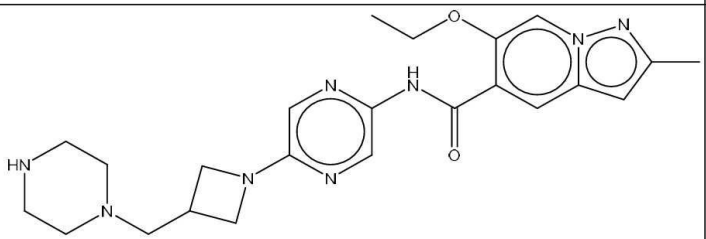
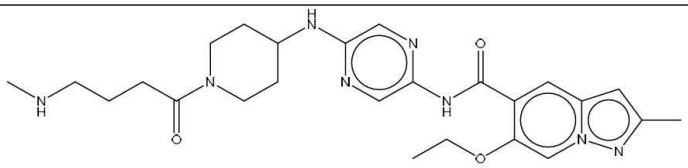
[1394]

[1395]

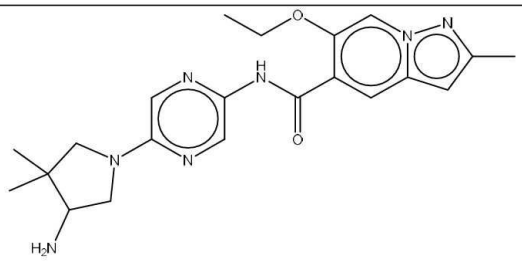
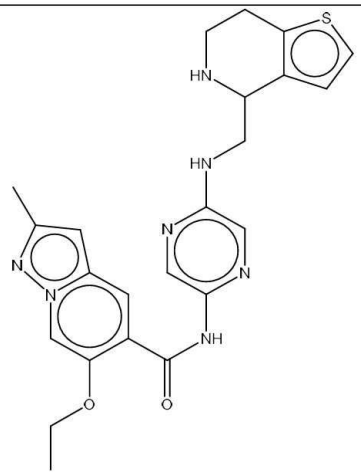
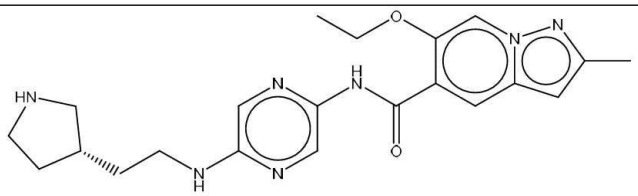
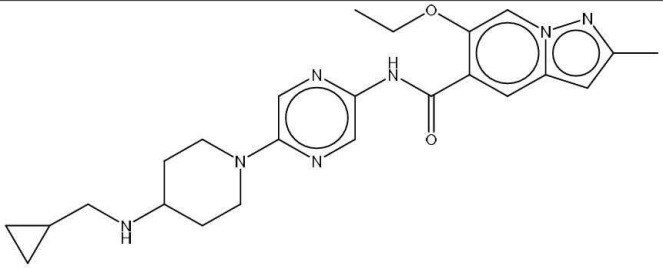
498		424.4
499		450.4
500		410.4
501		424.4
502		424.4

[1396]

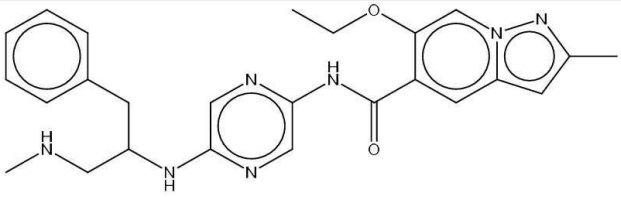
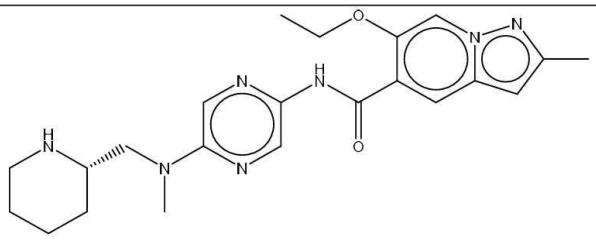
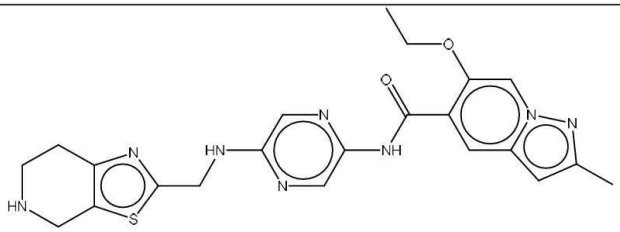
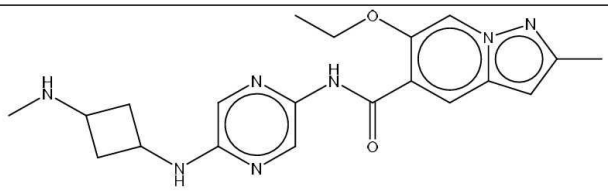
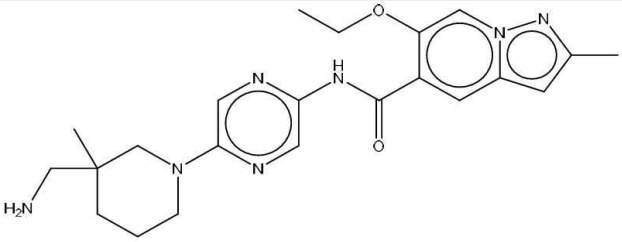
503		424.2
504		424.2
505		480.0
506		428.0
507		488.0

508		464.2
509		422.4
510		452.4
511		410.4
512		451.4
513		495.4

[1397]

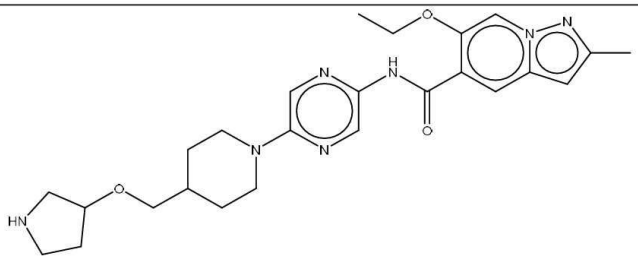
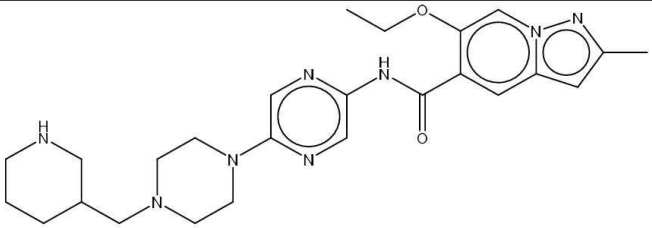
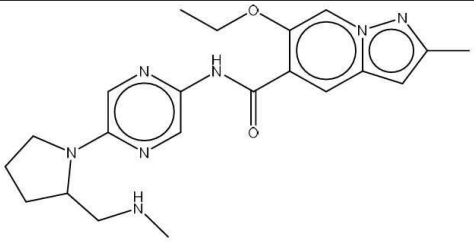
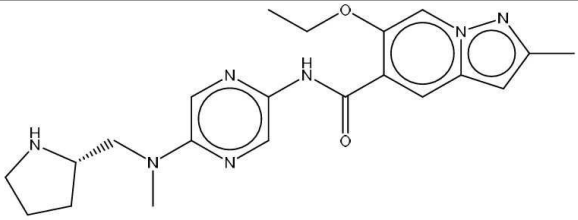
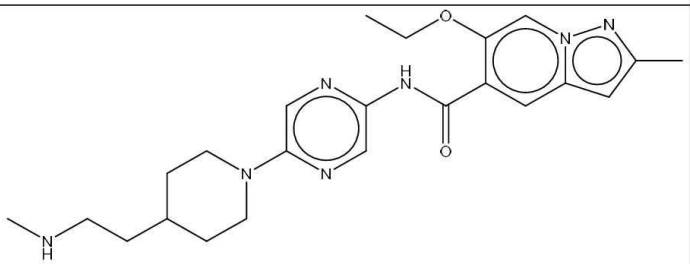
514		410.0
515		464.2
516		410.2
517		450.4

[1398]

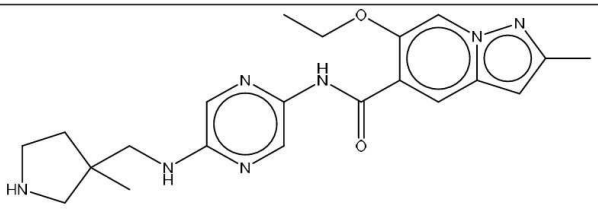
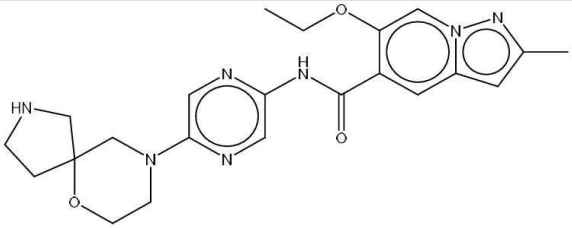
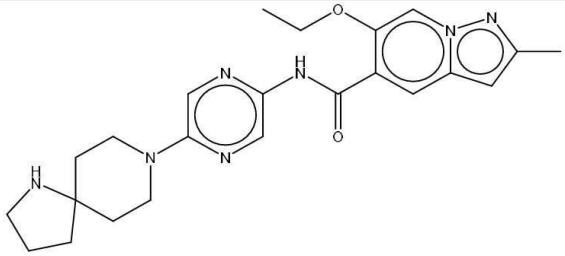
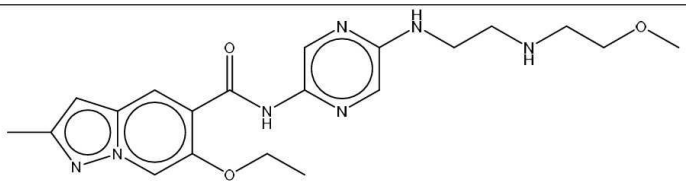
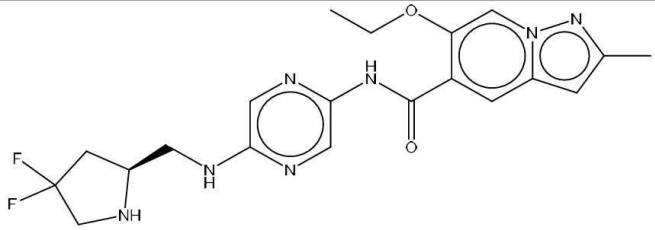
518		460.4
519		424.4
520		465.2
521		396.0
522		424.4

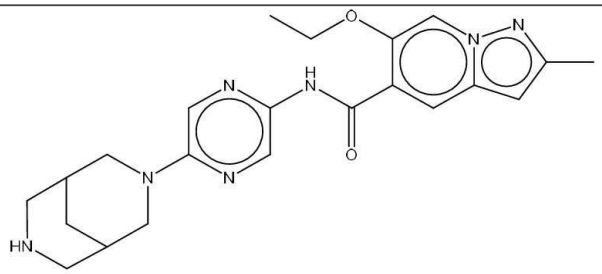
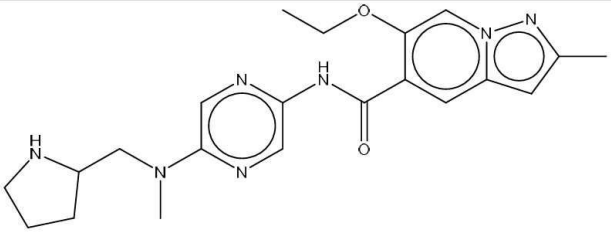
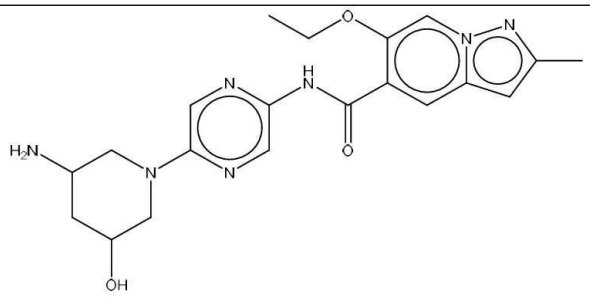
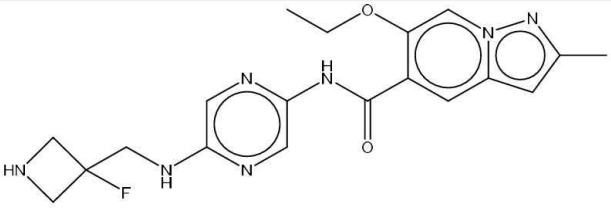
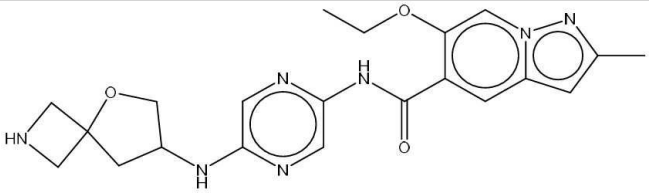
[1399]

[1400]

523		480.2
524		479.2
525		410.4
526		410.4
527		438.4

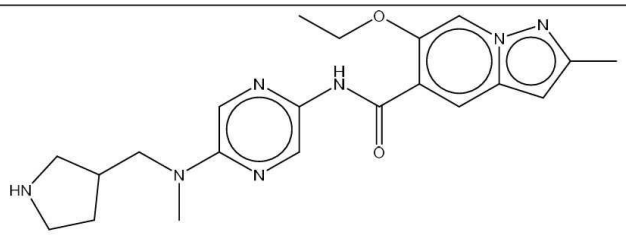
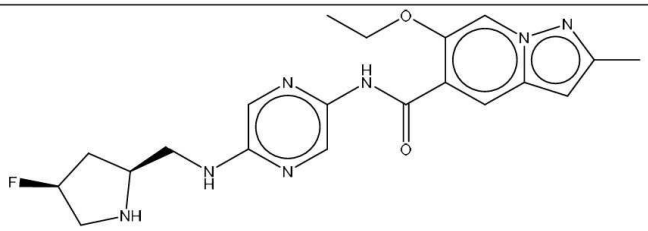
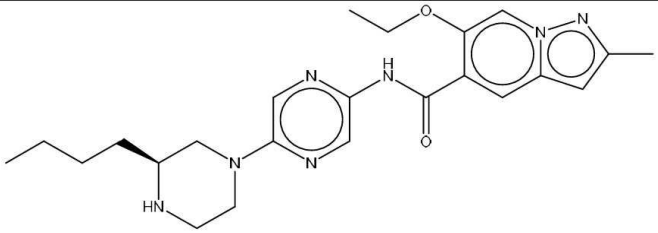
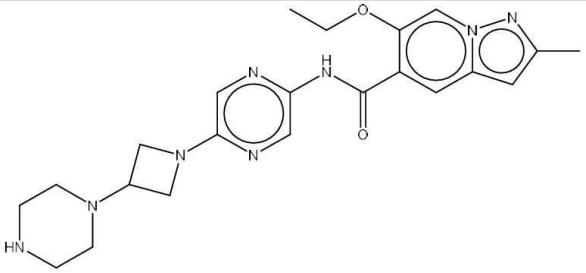
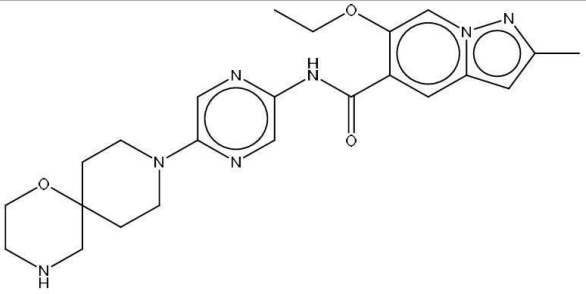
[1401]

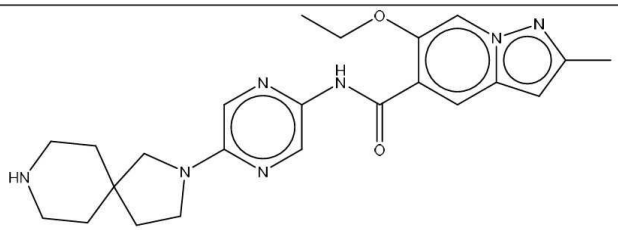
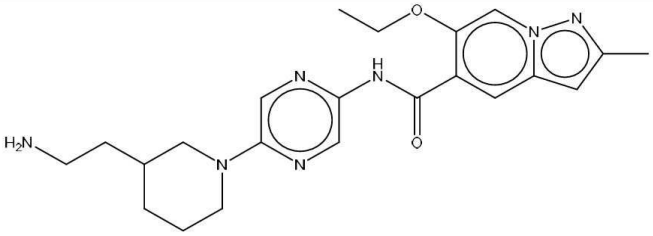
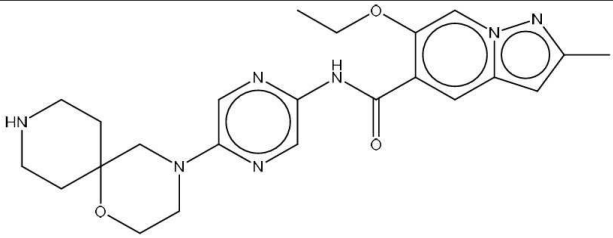
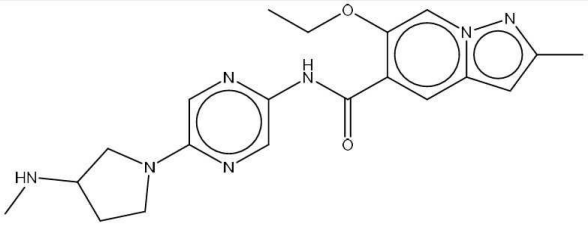
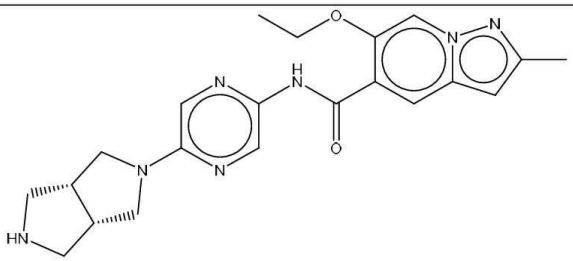
528		410.4
529		438.4
530		436.4
531		414.0
532		432.1

533		422.4
534		410.4
535		412.2
536		400.4
537		424.2

[1402]

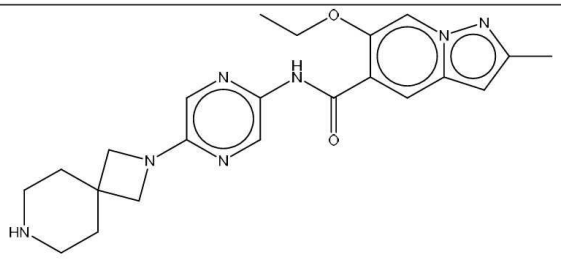
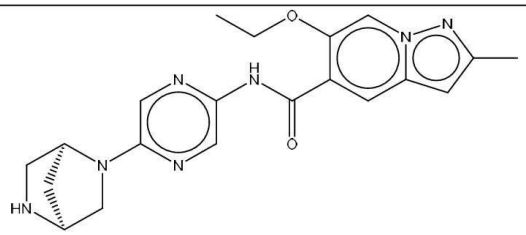
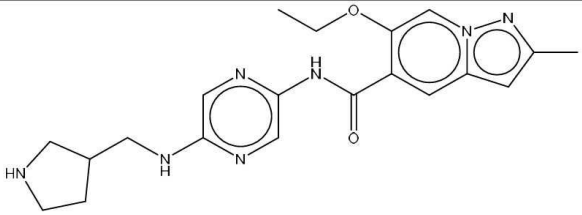
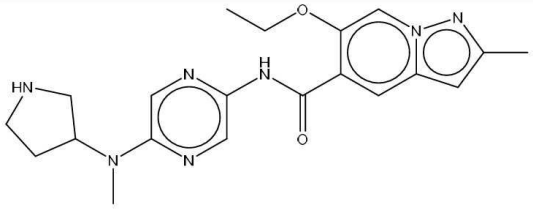
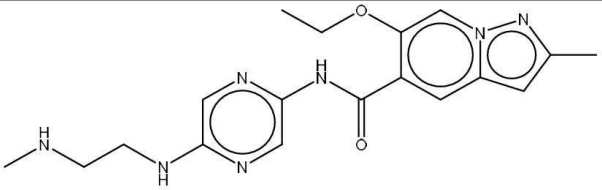
[1403]

538		410.4
539		414.4
540		438.4
541		437.4
542		452.4

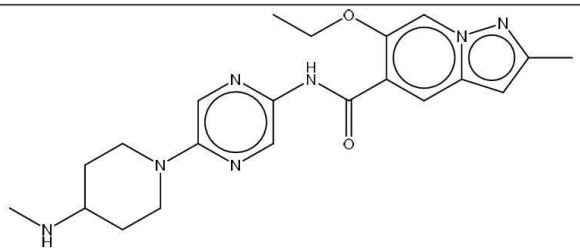
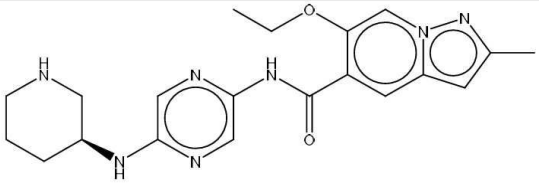
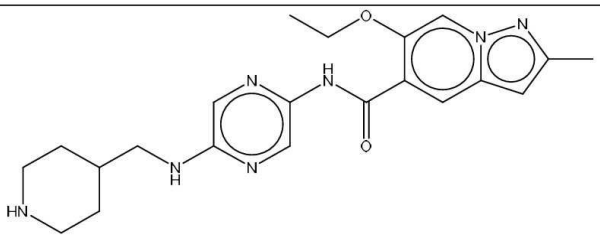
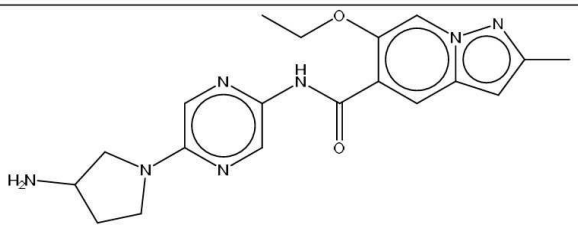
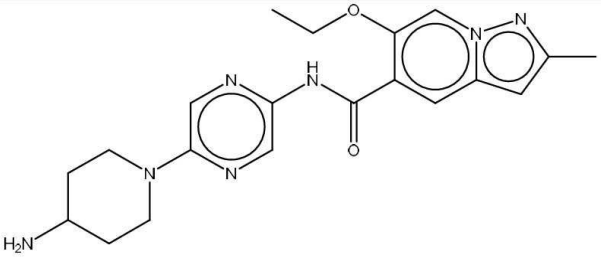
543		436.2
544		424.4
545		452.2
546		396.2
547		408.4

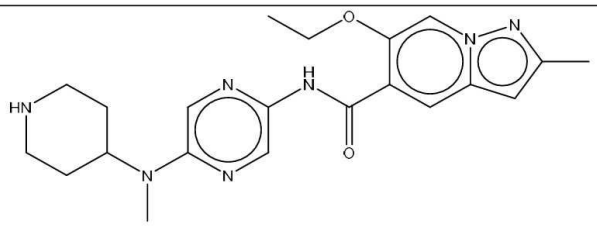
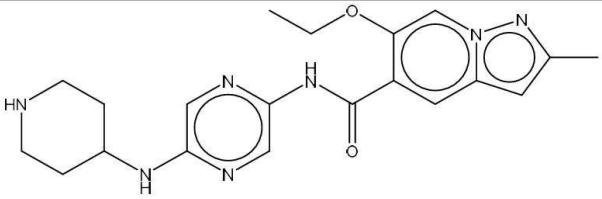
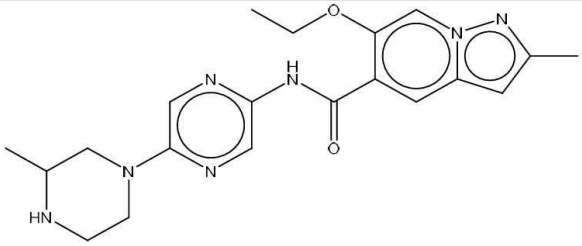
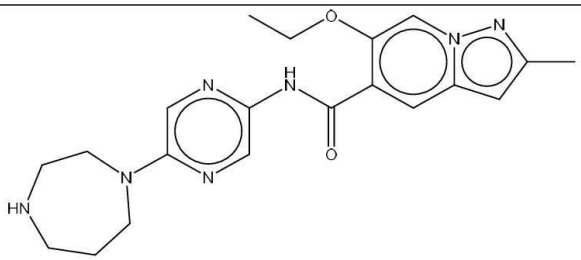
[1404]

[1405]

548		422.4
549		394.4
550		396.4
551		396.4
552		370.4

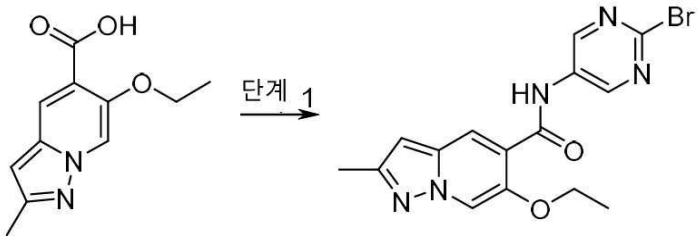
[1406]

553		410.4
554		396.4
555		410.4
556		382.2
557		396.4

558		410.4
559		396.2
560		396.2
561		396.2

[1407]

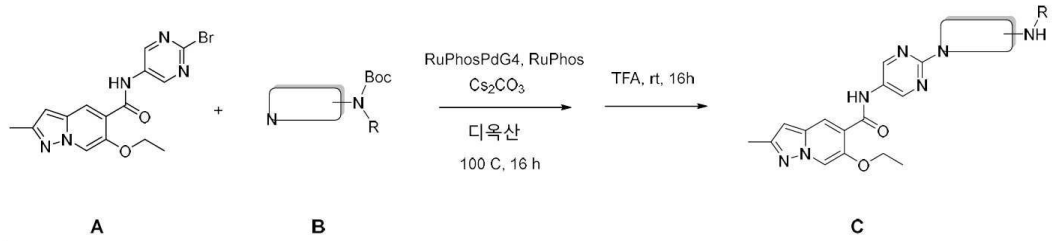
[1408] **실시예 85. N-(2-브로모피리미딘-5-일)-6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드**

[1409] 

[1410] *단계 1: N-(2-브로모피리미딘-5-일)-6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드의 제조*

[1411] 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실산 (3.5 g, 15.89 mmol)을 DMF (30 mL)에 현탁시키고 DIPEA (4.11 g, 31.79 mmol)에 이어 HATU (7.25 g, 19.07 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 30분 동안 교반하고 2-브로모피리미딘-5-아민 (2.77 g, 15.89 mmol)을 한 번에 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반했다. 형성된 침전물을 여과하고, MeCN (60 mL), MTBE (60 mL)로 세척하고, 진공에서 건조하여 순수한 N-(2-브로모피리미딘-5-일)-6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드를 얻었다 (4.45 g, 95.0% 순도, 11.24 mmol, Y: 70.7%). ESI-MS $(M+H)^+$: 376.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.18 (q, J = 7.1, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.45 - 1.39 (t, J = 7.0, 3H).

[1412] **실시예 86. 평행 합성의 일반 절차:**



A B C

[1413]

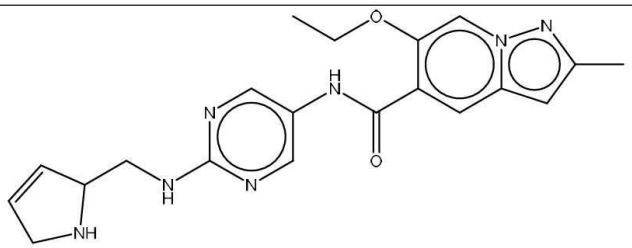
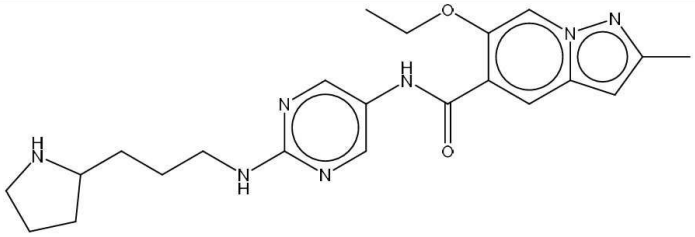
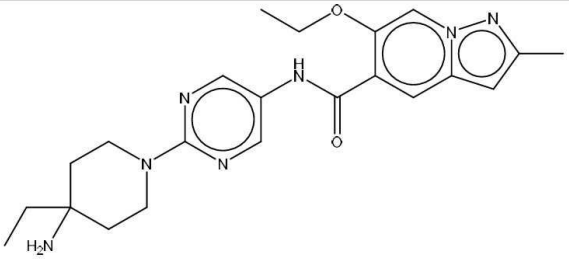
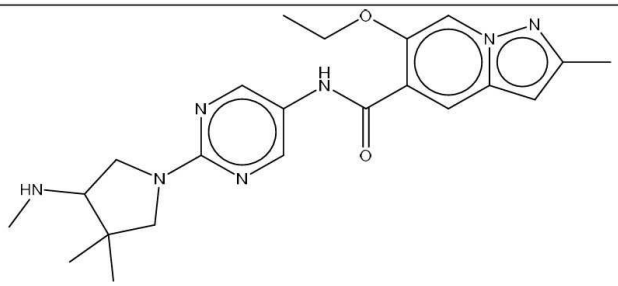
[1414] 1ml 건조 디옥산 중 1 eq.의 ArBr **(A)** 및 1.5 eq. 아민 **(B)**의 혼합물에 불활성 분위기 하에 0.05 eq. RuPhosPdG4, 0.05 eq. RuPhos 및 2.5 eq. Cs_2CO_3를 첨가했다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고 1 ml TFA를 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 DMSO (appr. 1 ml)에 용해시키고, 스캐빈저 SiliaMetS DMT로 처리하고 여과했다.

[1415] 결과 용액을 HPLC로 정제하고 (탈이온 물 (상 A) 및 HPLC-등급 아세토니트릴 (상 B)를 용출액으로 사용하여 최종 화합물 **(C)**를 얻었다. 대부분의 경우, TFA를 첨가제로 사용했다.

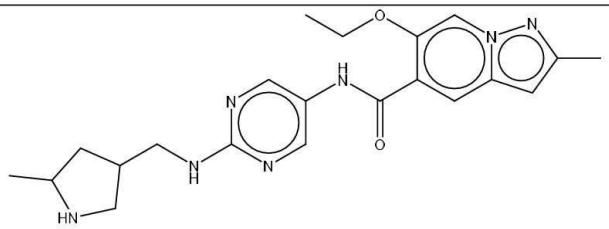
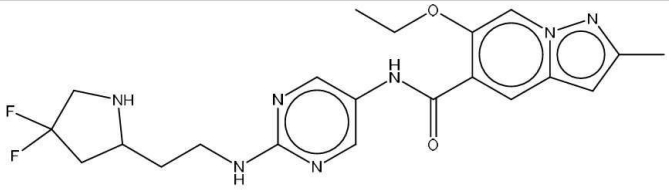
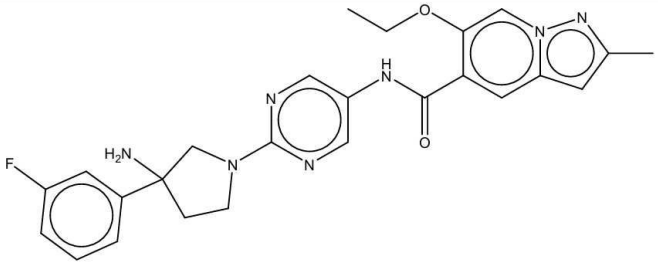
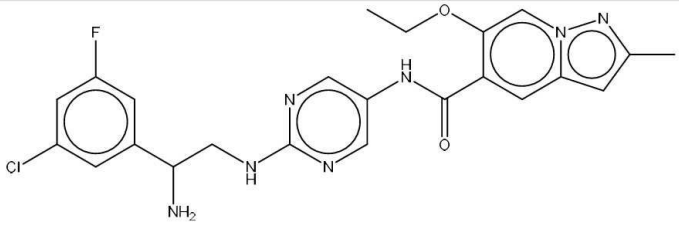
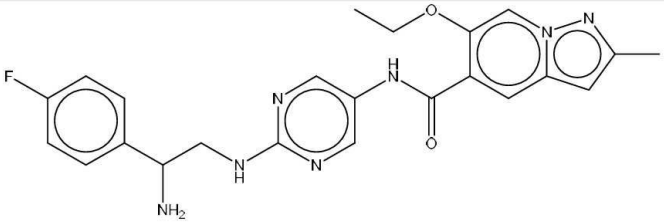
[1416] 기구: DAD 및 질량 검출기가 장착된 Agilent 1260 Infinity 시스템

[1417] 컬럼: Waters Sunfire C18 OBD Prep 컬럼, 100 A, 5 µm, 19 mm x 100 mm에 SunFire C18 Prep Guard Cartridge, 100 A, 10 µm, 19 mm x 10 mm 사용.

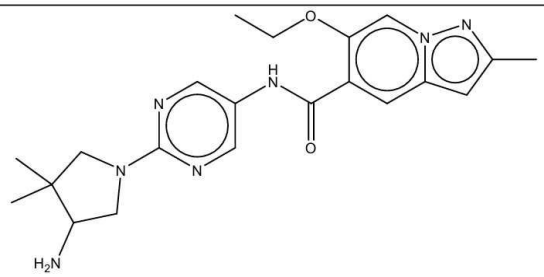
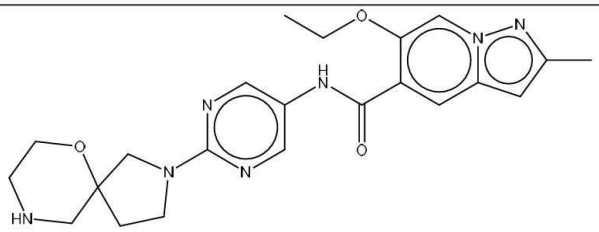
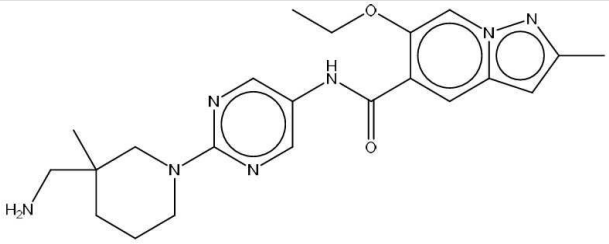
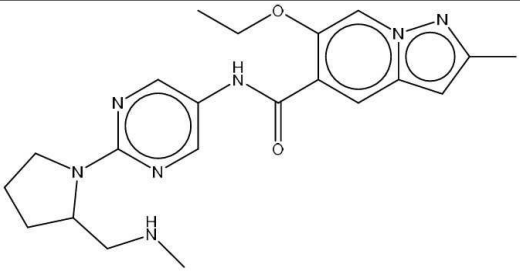
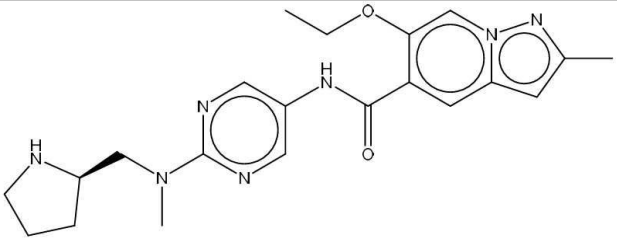
표 6. 실시예 86 으로부터의 절차를 사용하여 합성한 화합물

화합물 번호	화합물	ESI-MS (M+H)+
562		394.2
563		424.0
564		424.2
565		424.2

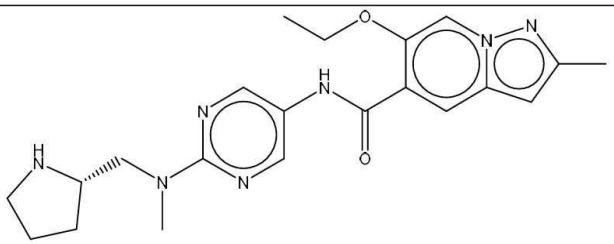
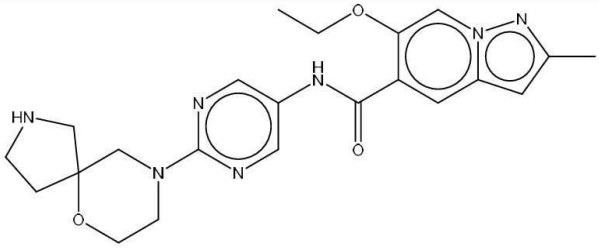
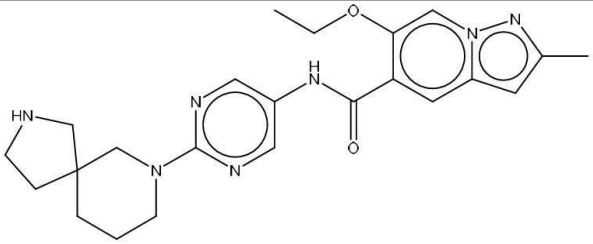
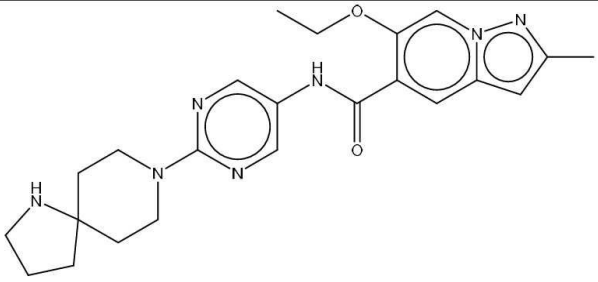
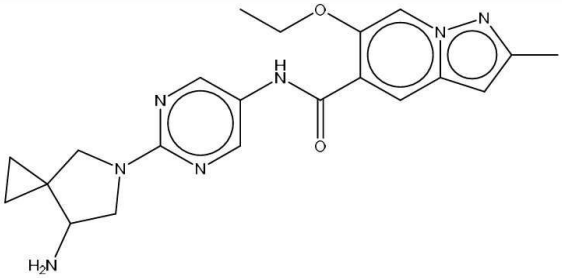
[1418]

566		410.2
567		446.0
568		476.2
569		484.2
570		450.1

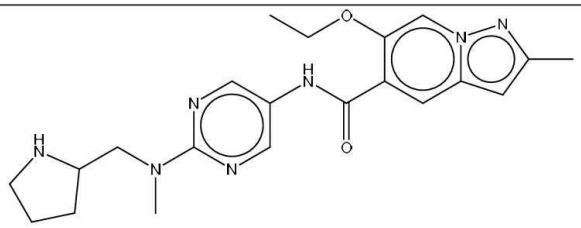
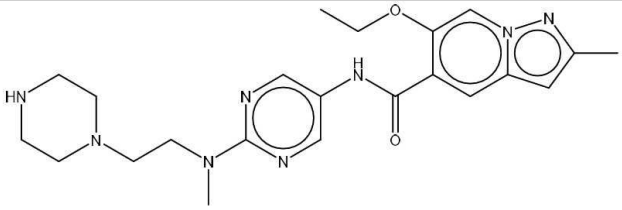
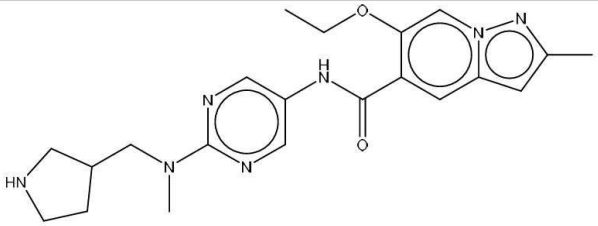
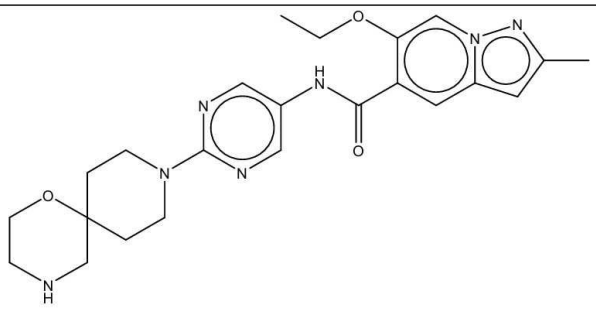
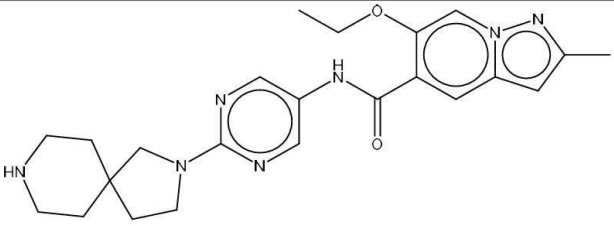
[1419]

571		410.2
572		438.2
573		424.2
574		410.2
575		410.2

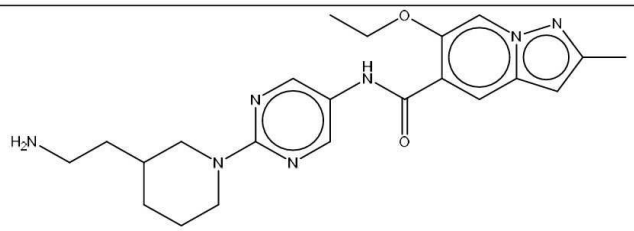
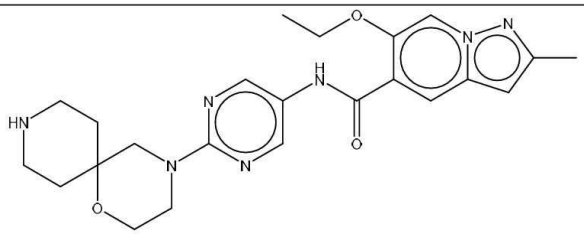
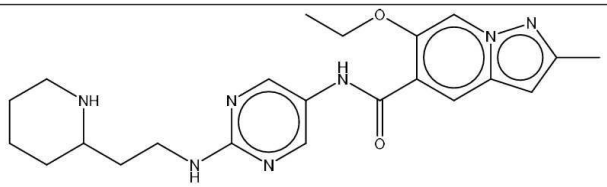
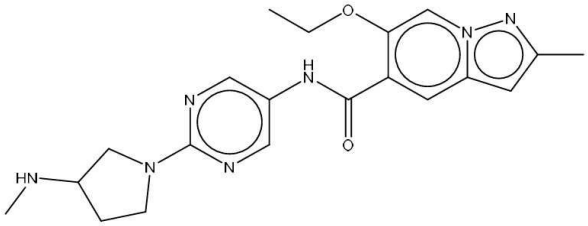
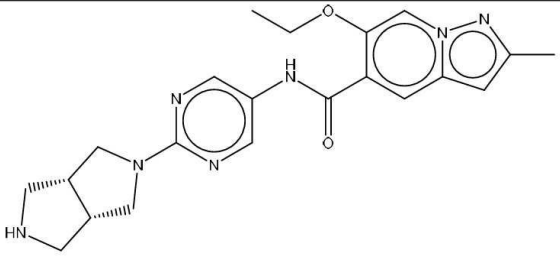
[1420]

576		410.2
577		438.2
578		436.2
579		436.2
580		408.2

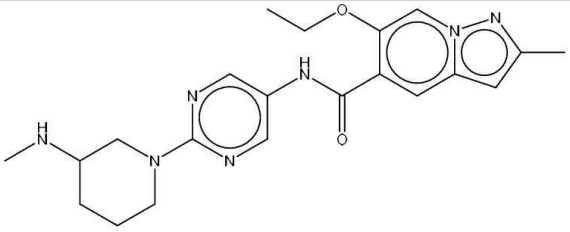
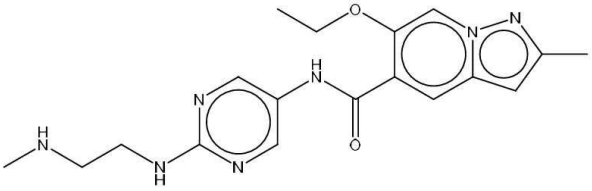
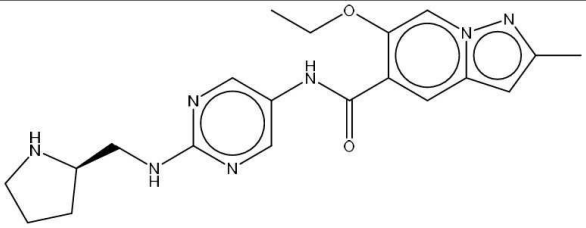
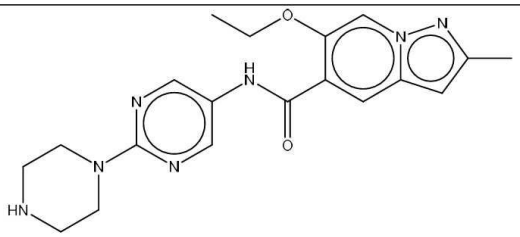
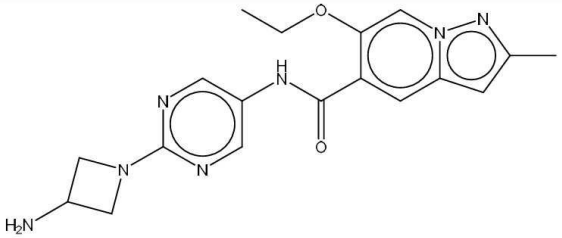
[1421]

581		410.2
582		439.2
583		410.2
584		452.2
585		436.2

[1422]

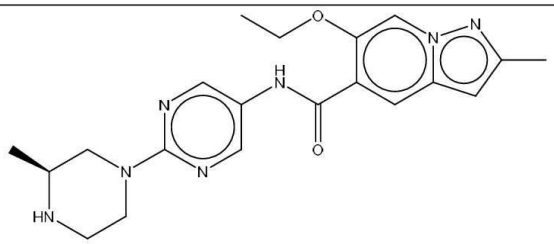
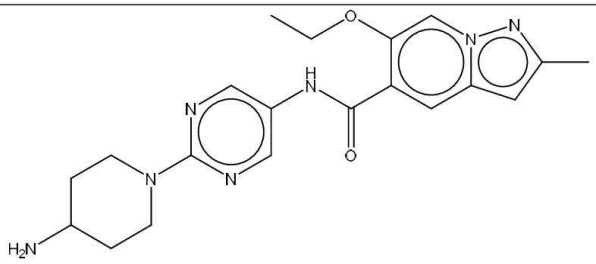
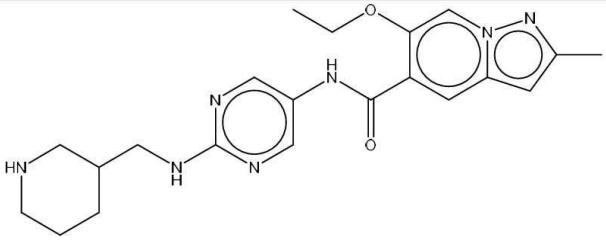
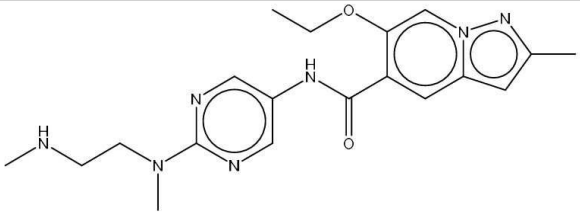
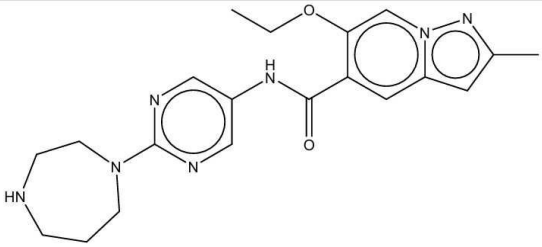
586		424.2
587		452.2
588		424.2
589		396.2
590		408.2

[1423]

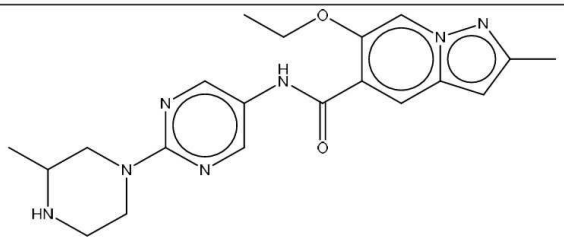
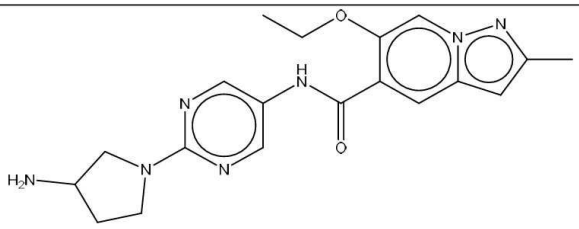
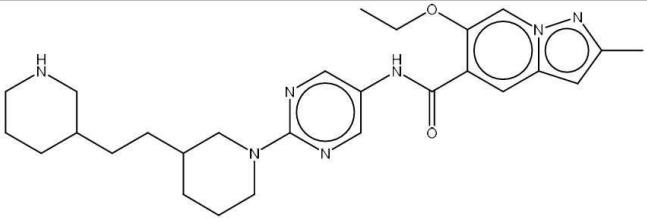
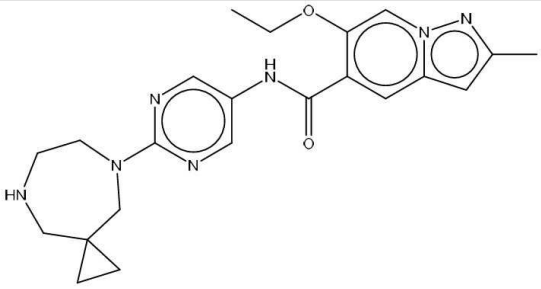
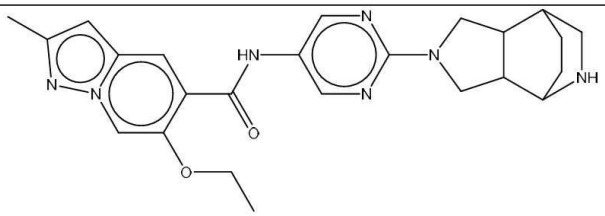
591		410.2
592		370.2
593		396.2
594		382.2
595		368.4

[1424]

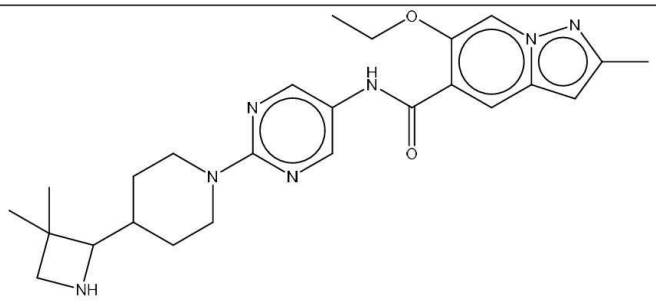
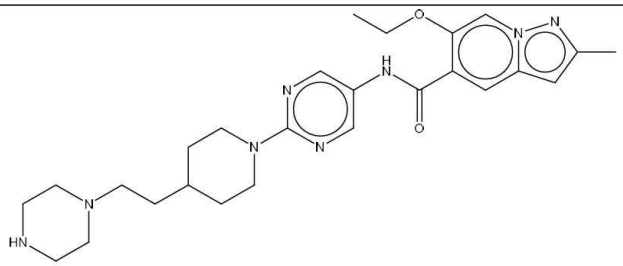
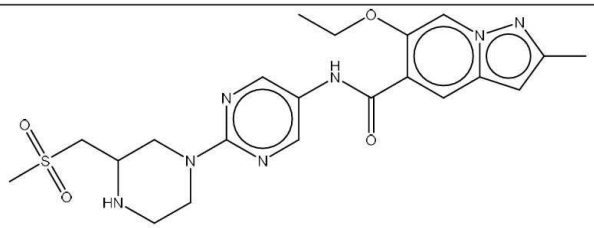
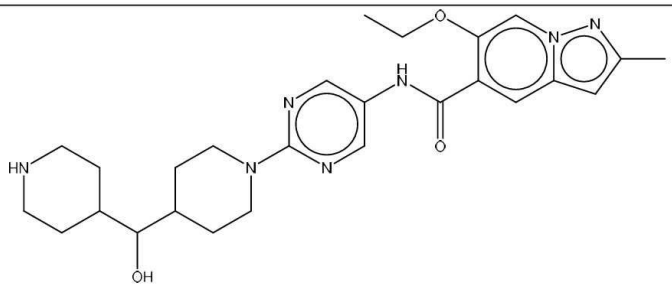
[1425]

596		396.3
597		396.3
598		410.2
599		384.2
600		396.2

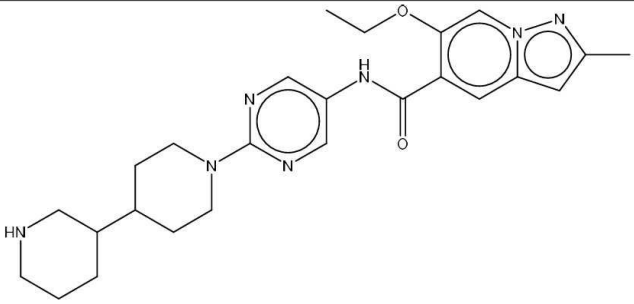
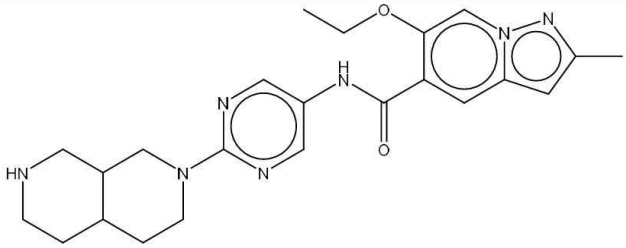
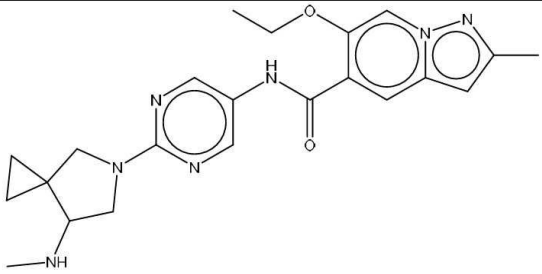
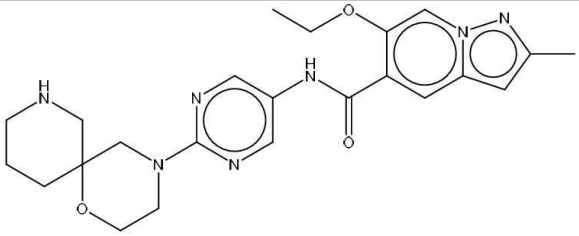
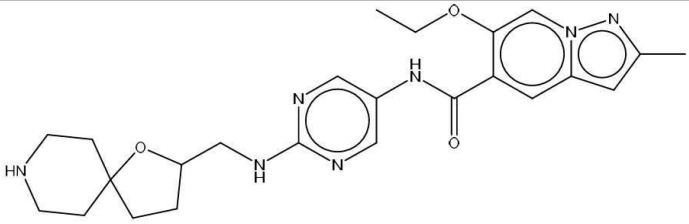
[1426]

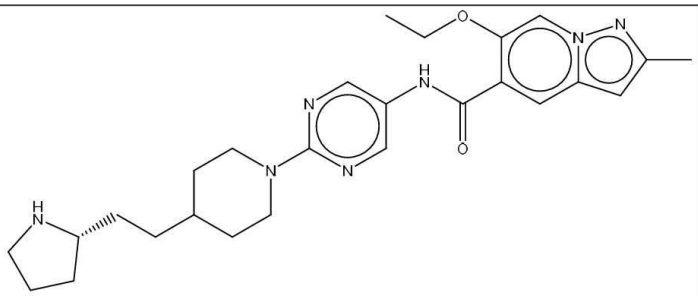
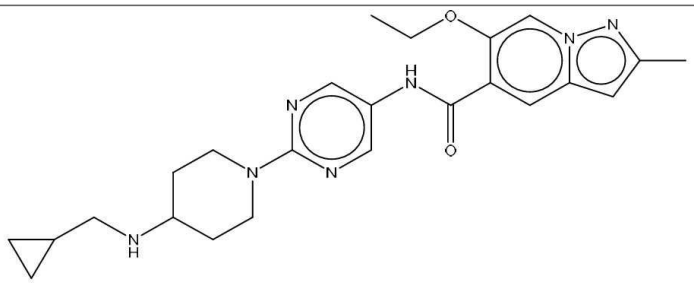
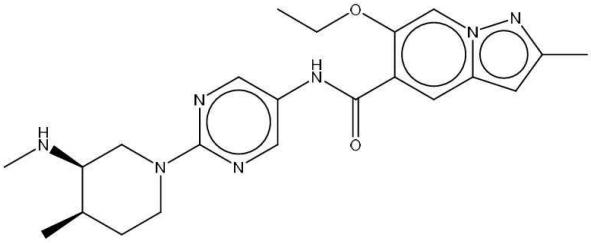
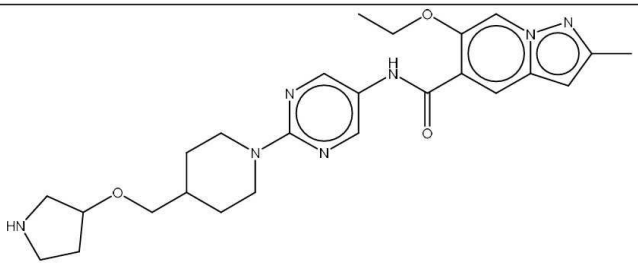
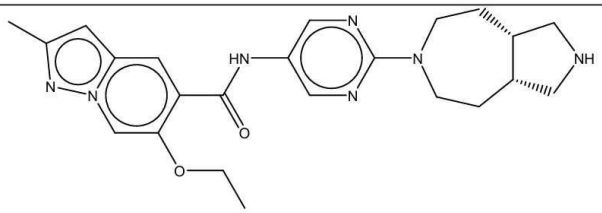
601		396.2
602		382.2
603		492.1
604		422.1
605		448.4

[1427]

606		464.2
607		493.2
608		474.2
609		494.2

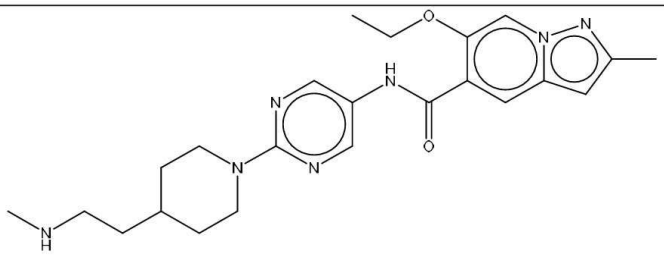
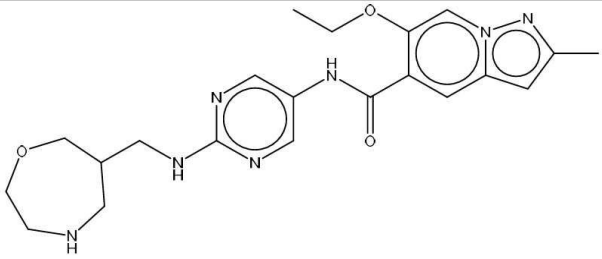
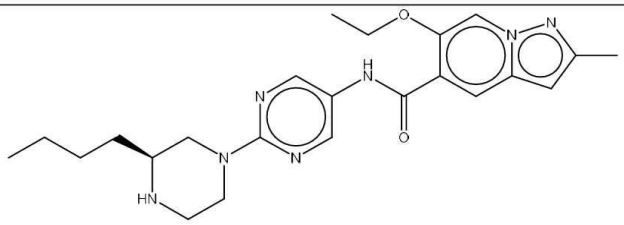
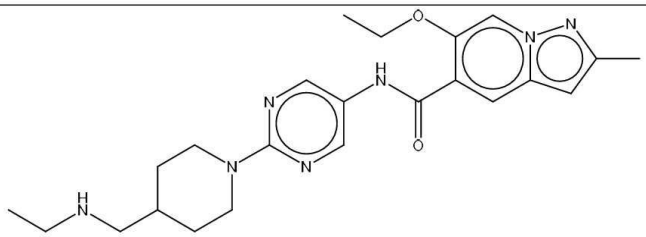
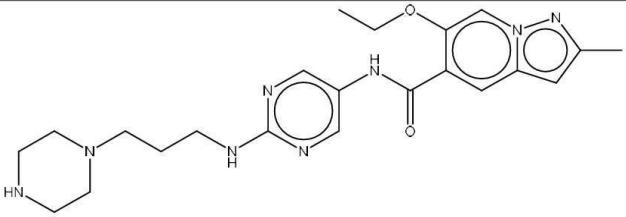
[1428]

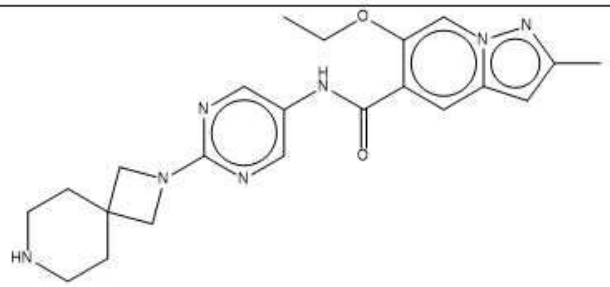
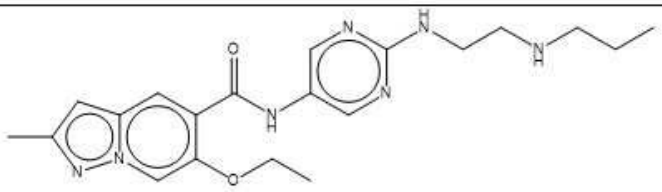
610		464.2
611		436.2
612		422.2
613		452.2
614		466.2

615		478.2
616		450.2
617		424.2
618		480.2
619		436.2

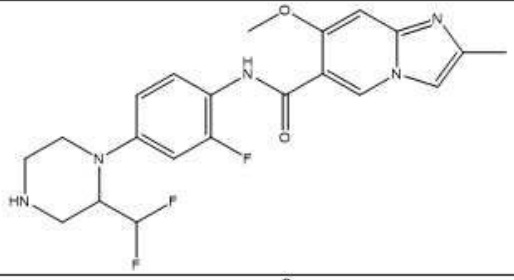
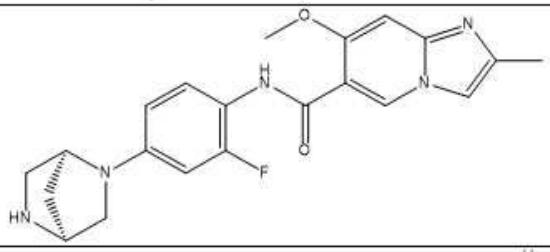
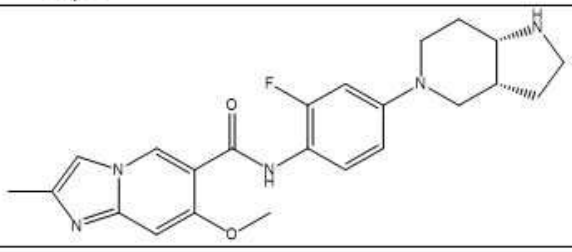
[1429]

[1430]

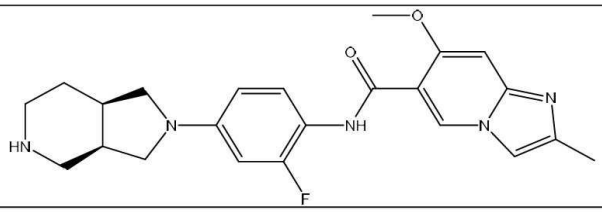
620		438.2
621		426.4
622		438.2
623		438.2
624		439.2

625		422.2
626		398.2

실시예 87. 표 2 에서 강조한 화합물 C 의 제조. (표는 이미 앞에 있음)

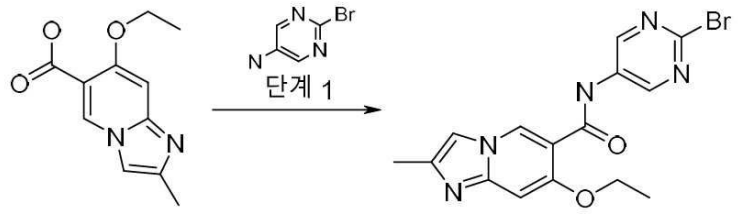
화합물 번호	화합물	ESI-MS $(M+H)^+$
627		434.1
628		396.2
629		424.0

[1431]

630		424.0

[1432]

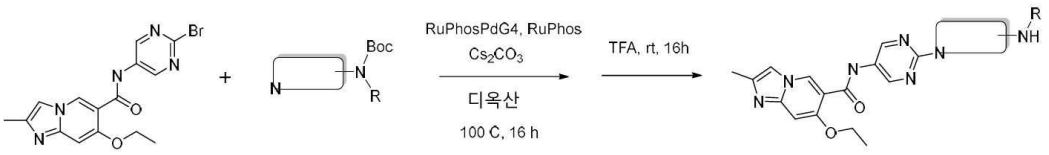
[1433] **출발 물질의 제조: N-(2-브로모피리미딘-5-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드**



[1434]

[1435] 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (4.0 g, 18.16 mmol)을 DMF (2mL)에 현탁시키고 DIPEA (4.69 g, 36.33 mmol)에 이어 HATU (8.29 g, 21.8 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 30분 동안 교반하고 2-브로모피리미딘-5-아민 (3.16 g, 18.16 mmol)을 한 번에 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반했다. 형성된 침전물을 여과하고, MeCN (60 ml), MTBE (60 mL)로 세척하고, 진공에서 건조하여 순수한 N-(2-브로모피리미딘-5-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드를 얻었다 (4.9 g, Y: 68.1%). ESI-MS $(M+H)^+$: 376.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.89 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.44 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

[1436] **실시예 88. 평행 합성:**



A B C

[1437]

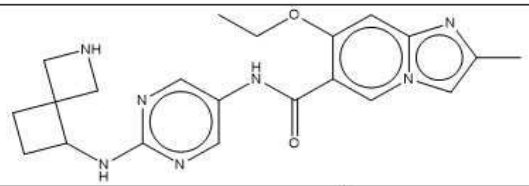
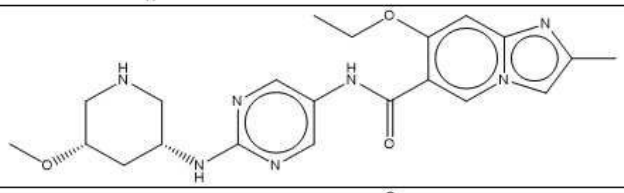
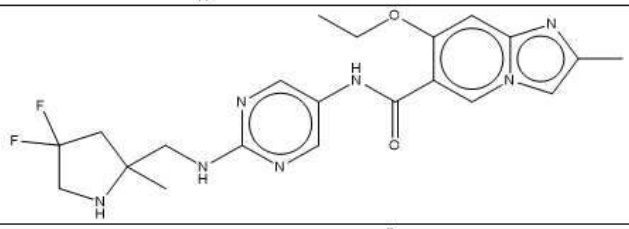
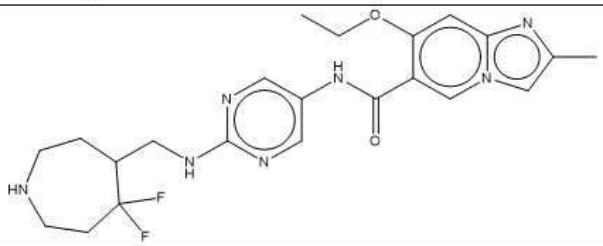
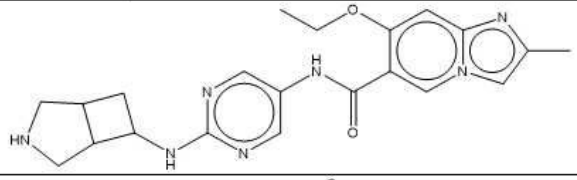
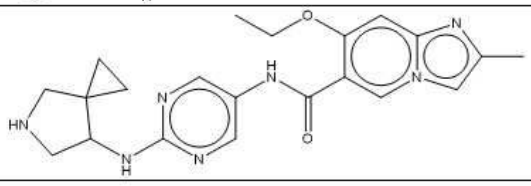
[1438] 1ml 건조 디옥산 중 1 eq.의 ArBr **(A)** 및 1.5 eq. 아민 **(B)**의 혼합물에 불활성 분위기 하에 0.05 eq. RuPhosPdG4, 0.05 eq. RuPhos 및 2.5 eq. Cs_2CO_3를 첨가했다. 반응 혼합물을 100℃ 16시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고 1 ml TFA를 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 DMSO (appr. 1 ml)에 용해시키고, 스캐빈저 SiliaMetS DMT로 처리하고 여과했다.

[1439] 결과 용액을 HPLC로 정제하고 (탈이온 물 (상 A) 및 HPLC-등급 아세토니트릴 (상 B)를 용출액으로 사용하여 최종 화합물 **(C)**를 얻었다. 대부분의 경우, TFA를 첨가제로 사용했다.

[1440] 기구: DAD 및 질량 검출기가 장착된 Agilent 1260 Infinity 시스템

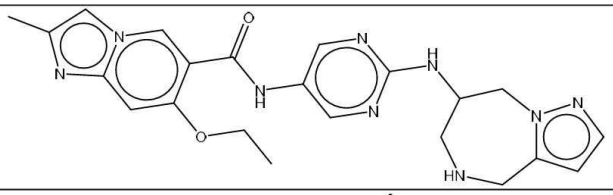
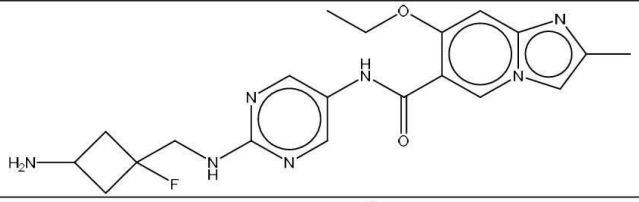
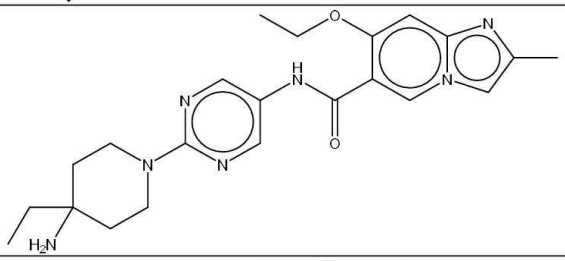
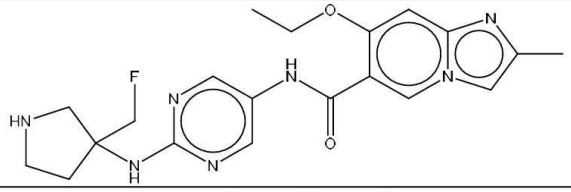
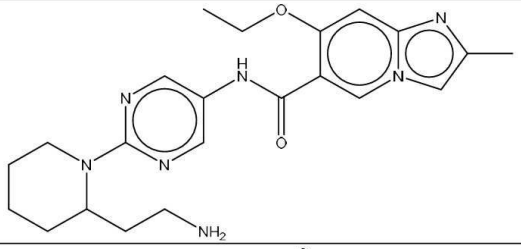
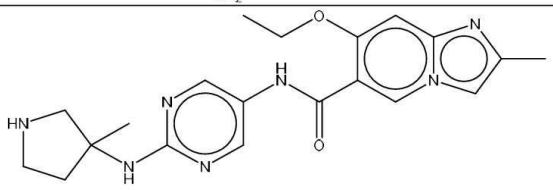
[1441] 컬럼: Waters Sunfire C18 OBD Prep 컬럼, 100 A, 5 µm, 19 mm x 100 mm에 SunFire C18 Prep Guard Cartridge, 100 A, 10 µm, 19 mm x 10 mm 사용

표 7. 실시예 88로부터의 절차를 사용하여 합성한 화합물.

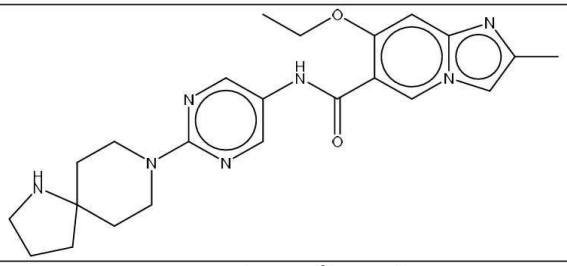
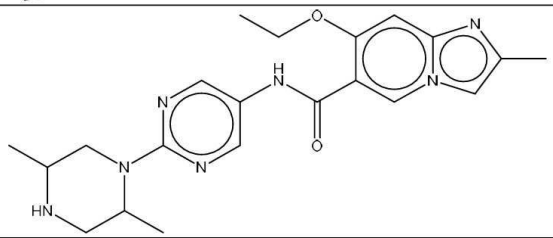
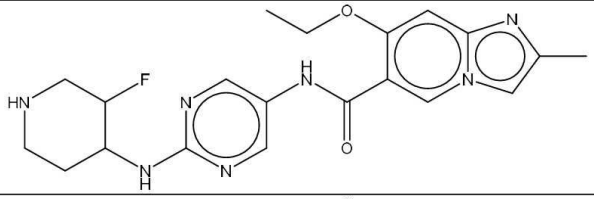
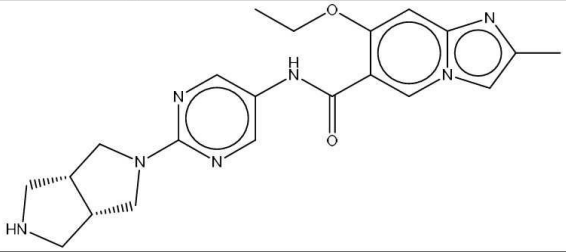
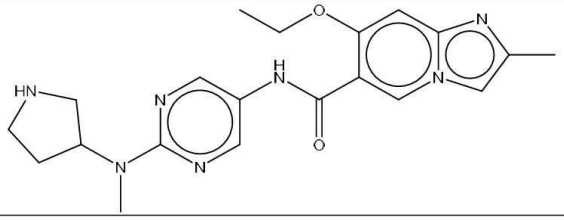
화합물 번호	화합물	ESI-MS $(M+H)^+$
631		408.2
632		426.2
633		446
634		460
635		408
636		408.1

[1442]

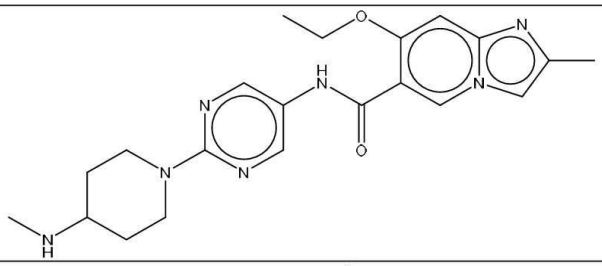
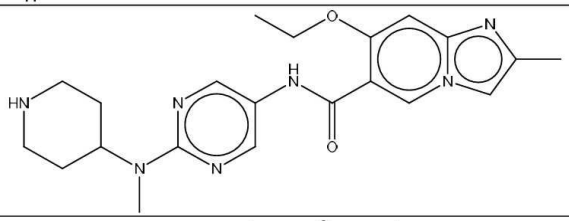
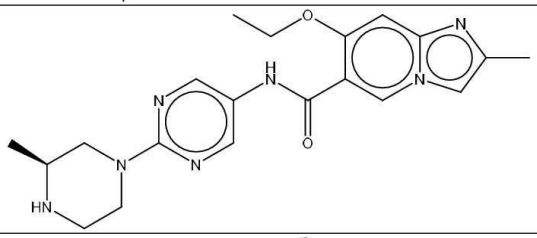
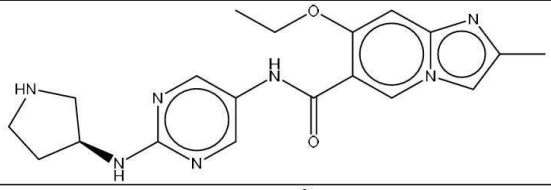
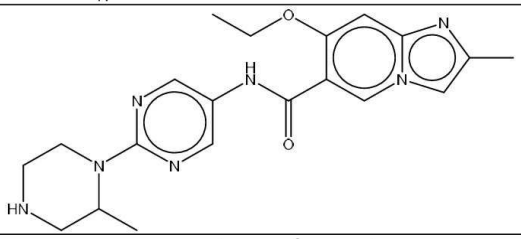
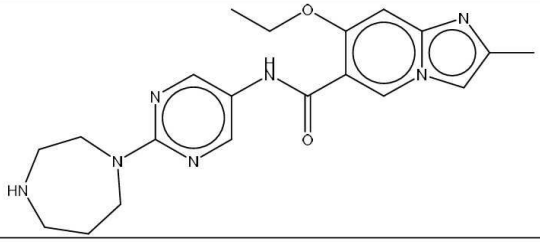
[1443]

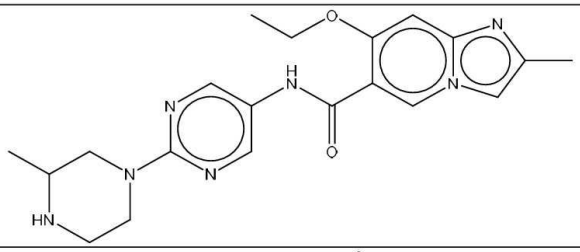
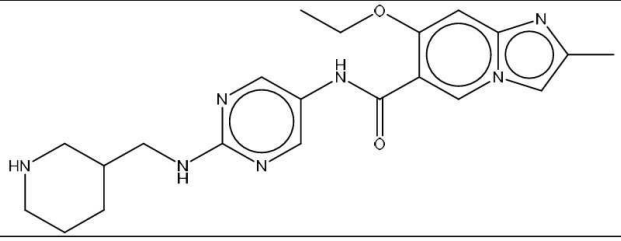
637		448.2
638		414.2
639		424.2
640		415.2
641		424.4
642		396.2

[1444]

643		437.2
644		411.3
645		414
646		408.2
647		396.2

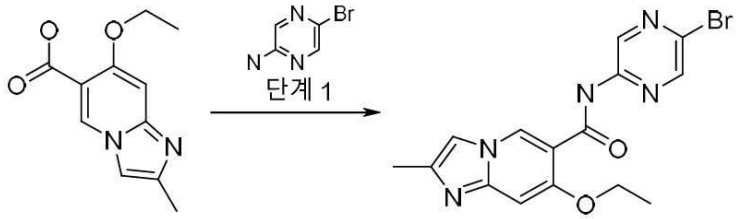
[1445]

648		410.2
649		410
650		397.2
651		382.2
652		397.2
653		396.2

654		397
655		411.2

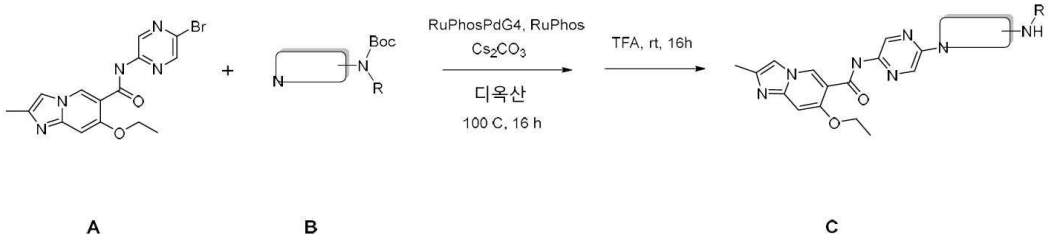
[1446]

[1447] **출발 물질의 제조: N-(5-브로모피라진-2-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드**

[1448] 

[1449] 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (3.6 g, 16.35 mmol), 5-브로모피라진-2-아민 (2.84 g, 16.35 mmol), 및 피리딘 (3.88 g, 49.04 mmol)의 혼합물을 무수 아세토니트릴 (4 mL)에 용해시켰다. 반응을 실온에서 5분 동안 교반한 후, 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 -2,4,6-트리옥사이드 (T3P) (20.81 g, 65.39 mmol) (EtOAc 중 50 wt%)를 10분에 걸쳐 첨가했다. 반응을 계속해서 12시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 여과하고 고체를 진공에서 건조하여 N-(5-브로모피라진-2-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드를 얻었다 (4.65 g, Y: 71.8%). ESI-MS $(M+H)^+$: 376.0. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-*d*) δ 10.53 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.31 (J = 7.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.66 (J = 6.7 Hz, 3H).

[1450] **실시예 89. 평행 합성:**

[1451] 

[1452] 1ml 건조 디옥산 중 1 eq.의 ArBr **(A)** 및 1.5 eq. 아민 **(B)**의 혼합물에 불활성 분위기 하에 0.05 eq. RuPhosPdG4, 0.05 eq. RuPhos 및 2.5 eq. Cs_2CO_3를 첨가했다. 반응 혼합물을 100℃ 16시간 동안 교반했다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 증발시키고 1 ml TFA를 첨가하고 실온에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 DMSO (appr. 1 ml)에 용해시키고, 스캐빈저 SiliaMetS DMT로 처리하고 여과했다.

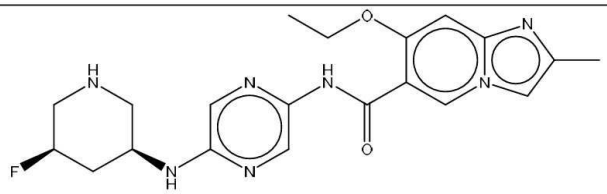
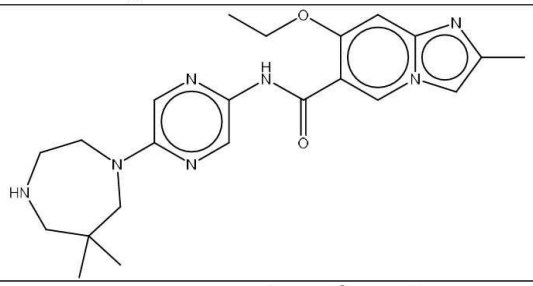
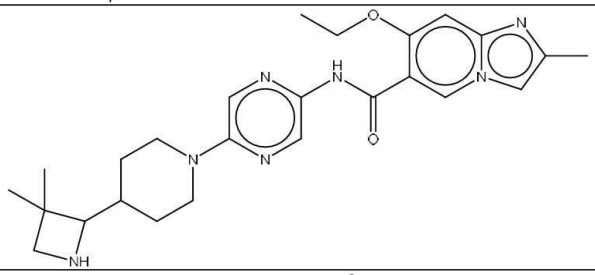
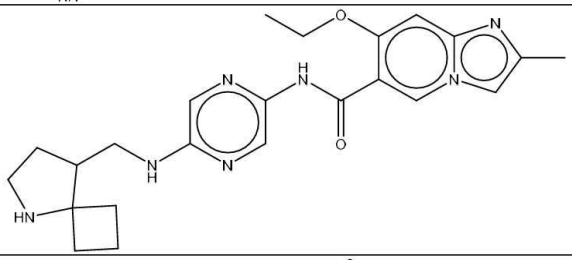
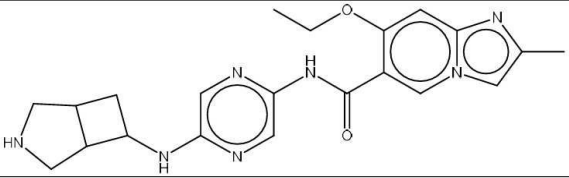
[1453] 결과 용액을 HPLC로 정제하고 (탈이온 물 (상 A) 및 HPLC-등급 아세토니트릴 (상 B)를 용출액으로 사용하여 최종 화합물 **(C)**를 얻었다. 대부분의 경우, TFA를 첨가제로 사용했다.

[1454] 기구: DAD 및 질량 검출기가 장착된 Agilent 1260 Infinity 시스템

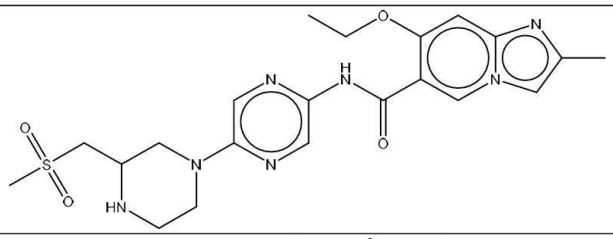
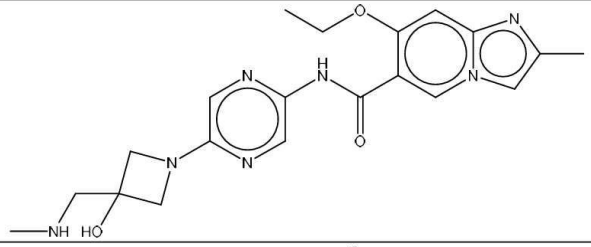
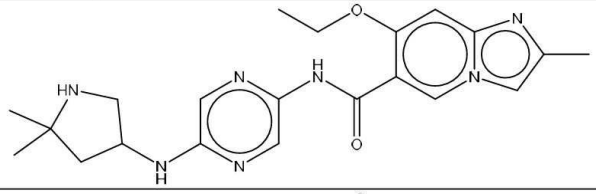
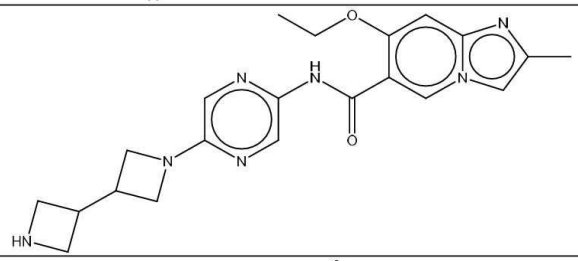
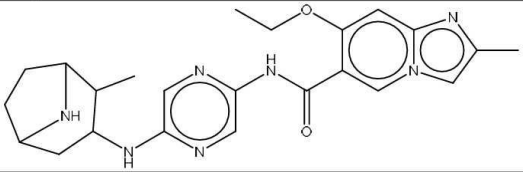
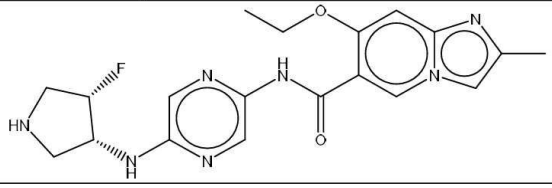
[1455] 컬럼: Waters Sunfire C18 OBD Prep 컬럼, 100 A, 5 μm, 19 mm x 100 mm에 SunFire C18 Prep Guard

Cartridge, 100 A, 10 μm, 19 mm x 10 mm 사용

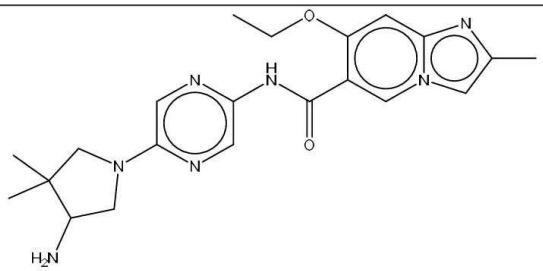
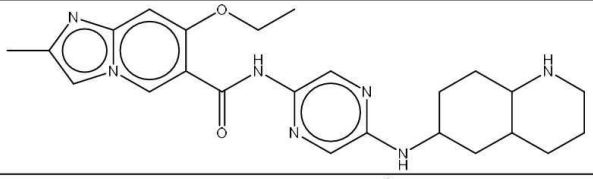
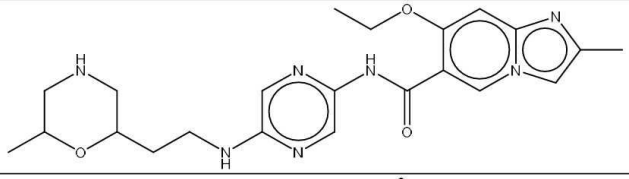
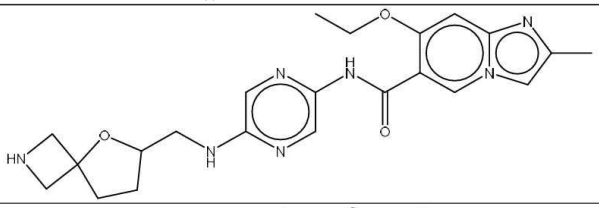
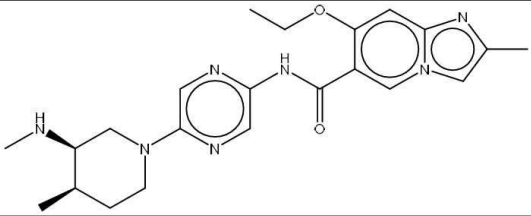
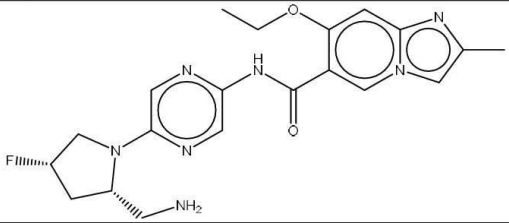
표 **8.** 실시예 **89** 로부터의 절차를 사용하여 합성된 화합물

화합물 번호	화합물	**ESI-MS (M+H)$^+$**
656		415.2
657		425.2
658		464.2
659		436.2
660		408.2

[1456]

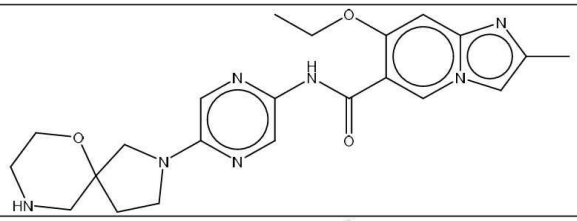
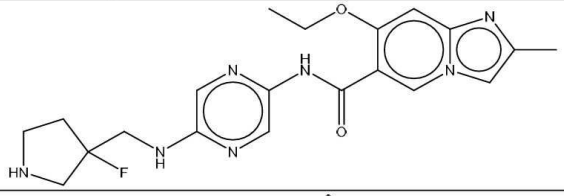
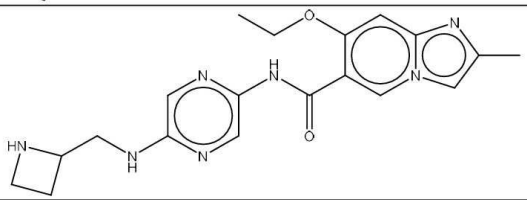
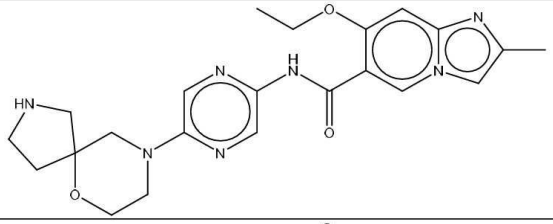
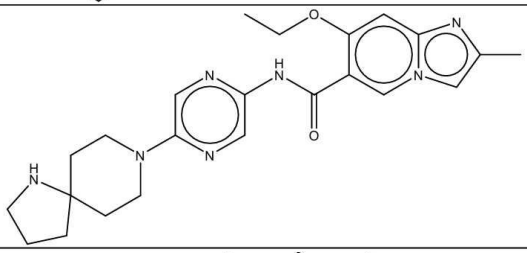
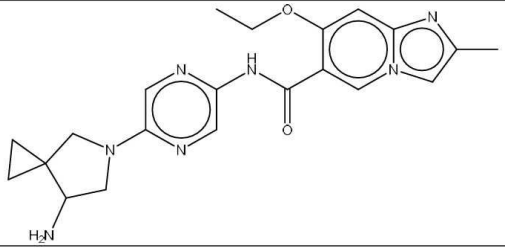
661		475.2
662		413.2
663		410.2
664		408.2
665		436.2
666		400.2

[1457]

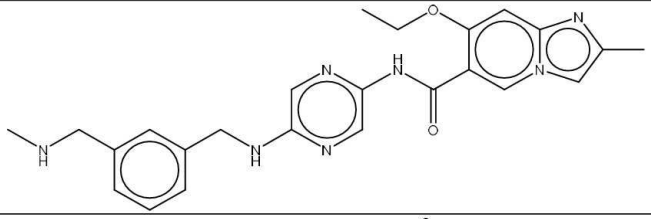
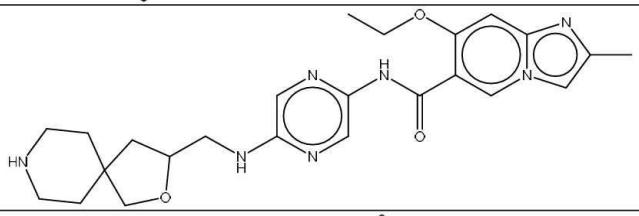
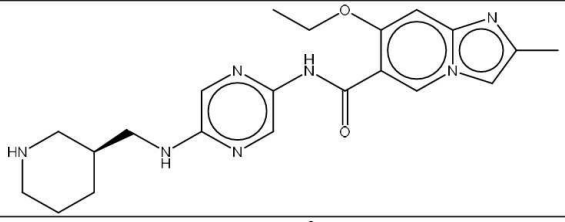
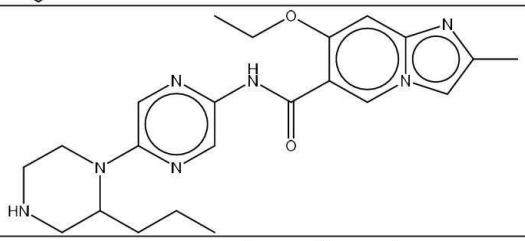
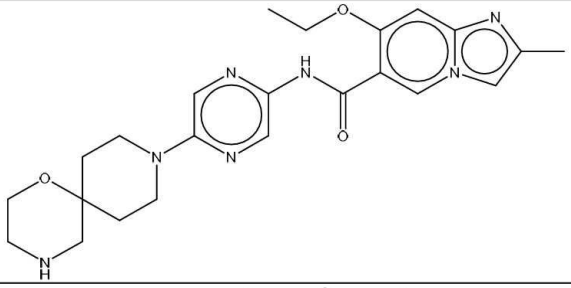
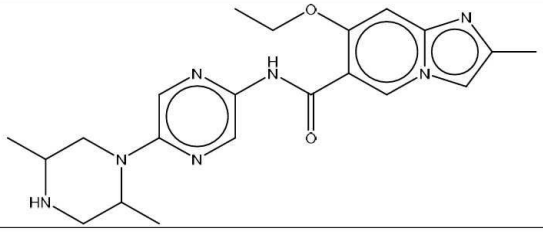
667		410.2
668		451.2
669		440.2
670		438.2
671		424.2
672		414.2

[1458]

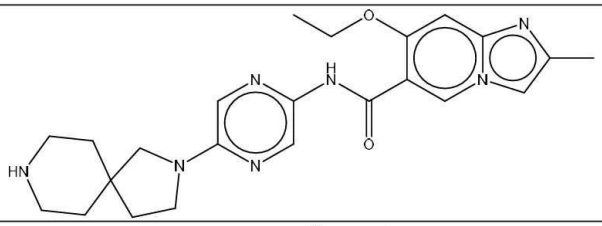
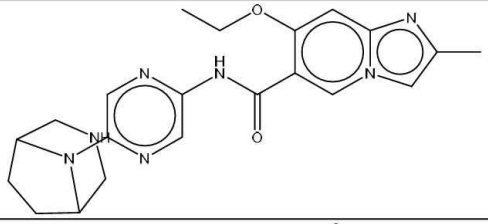
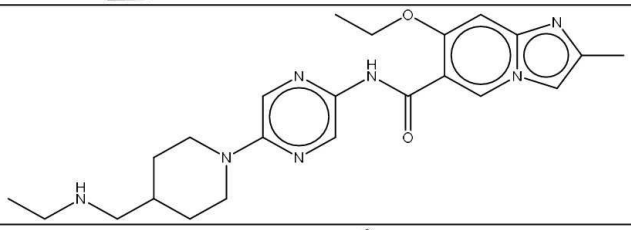
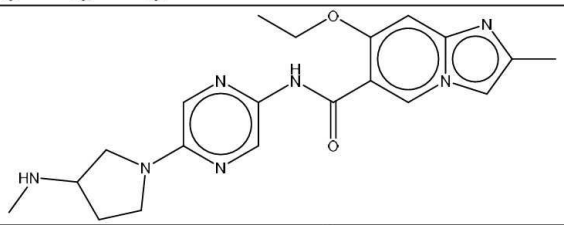
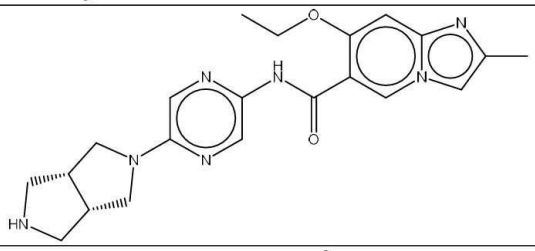
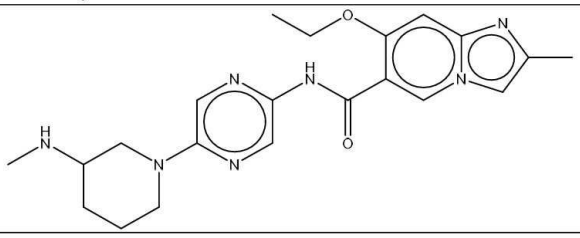
[1459]

673		438
674		414.2
675		482.2
676		438.1
677		437.2
678		408.1

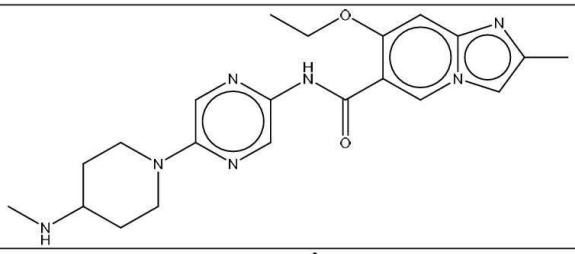
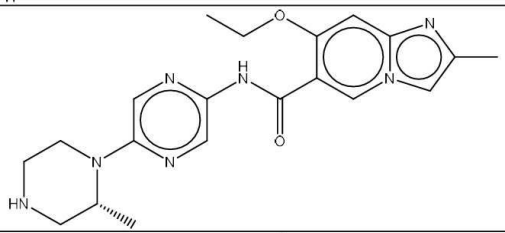
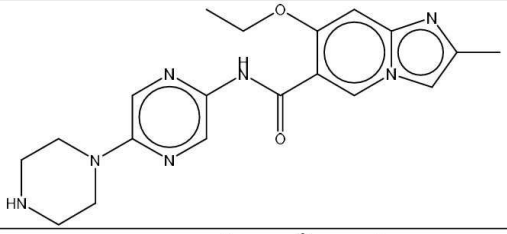
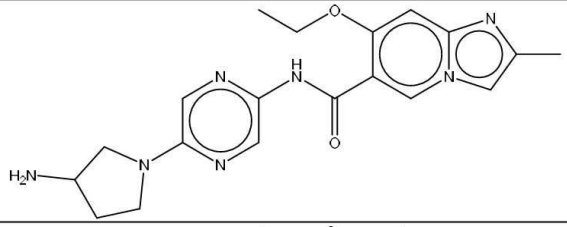
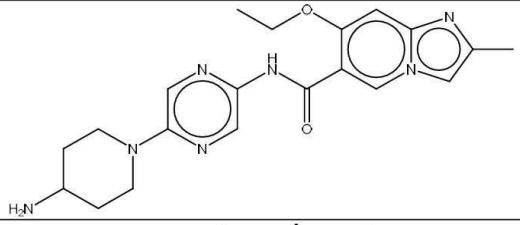
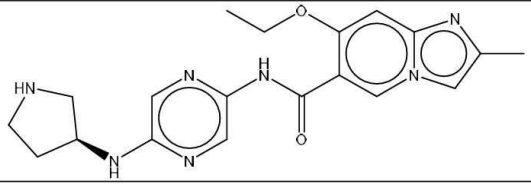
[1460]

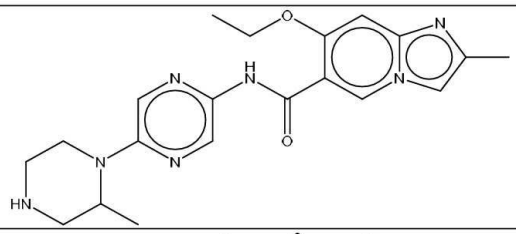
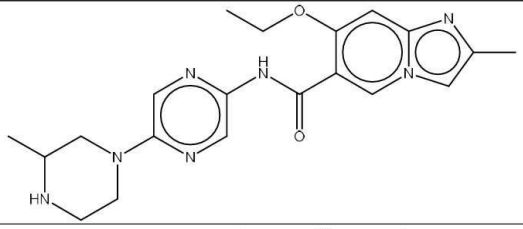
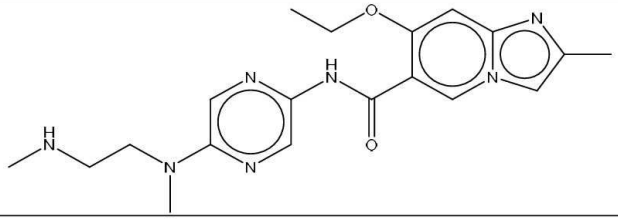
679		447
680		466.2
681		411.2
682		424.2
683		453.1
684		410.2

[1461]

685		437.2
686		408.2
687		439.4
688		396.2
689		409.4
690		410.2

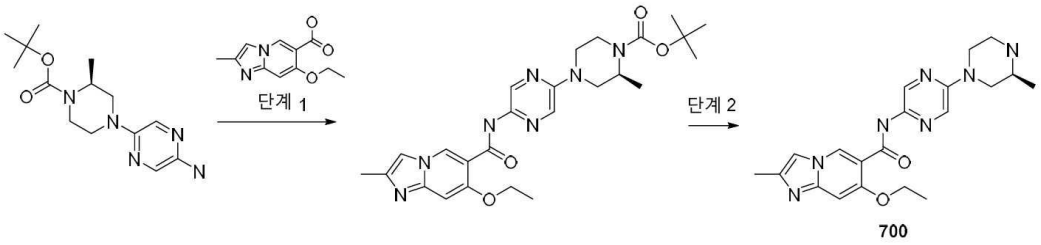
[1462]

691		410.2
692		396.2
693		383.2
694		382.2
695		396.2
696		383

697		396.2
698		396.2
699		384.2

[1463]

[1464] **실시예 90. (2S)-4-(5-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (화합물 700)**



[1465]

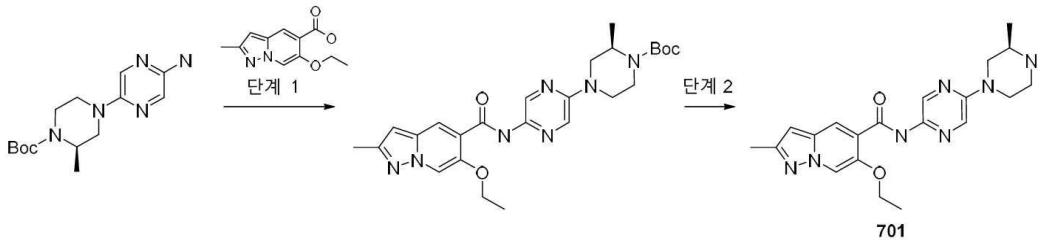
[1466] *단계 1: tert-부틸 (2S)-4-(5-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1467] 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (100.0 mg, 454.08 μmol)을 DMF (4mL)에 현탁시키고 DIPEA (146.7 mg, 1.14 mmol)에 이어 HATU (207.16 mg, 544.82 μmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 30분 동안 rt에서 교반했다. tert-부틸 (2S)-4-(5-아미노피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (133.19 mg, 454.02 μmol)을 한 번에 첨가한 후 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반했다. 형성된 침전물을 여과하고, MeCN (2 ml), MTBE (2mL)로 세척하고, 진공에서 건조하여 순수한 tert-부틸 (2S)-4-(5-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트를 얻었다 (40.0 mg, Y: 17.8%). ESI-MS $(M+H)^+$: 496.4.

[1468] *단계 2: 7-에톡시-2-메틸-N-5-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]피라진-2-일이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조*

[1469] 디클로로메탄 (3 mL) 중 tert-부틸 (2S)-4-(5-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (40.0 mg, 80.71 μmol)의 용액에 TFA (91.98 mg, 806.7 μmol)를 첨가하고 밤새 혼합물을 교반했다. 그 다음, 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 얻은 조질의 잔류물을 MTBE/MeCN에서 결정화시켜 7-에톡시-2-메틸-N-5-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]피라진-2-일이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드를 TFA 염으로 얻었다 (18.6 mg, Y: 45.3%). ESI-MS $(M+H)^+$: 396.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.69(s, 1H), 9.19 (br s, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.65-3.25 (m, 4H), 3.20 - 3.07 (m, 2H), 2.99 - 2.95 (m, 1H) 2.43 (s, 3H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H)), 1.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H).

[1470] **실시예 91. 6-에톡시-2-메틸-N-{5-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]피라진-2-일}피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드 (화합물 701)**



701

[1471]

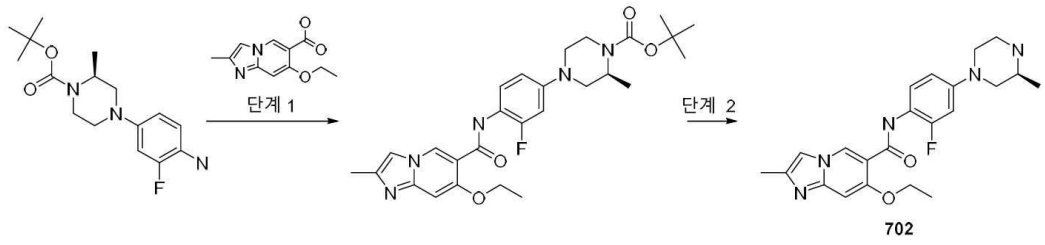
[1472] *단계 1: tert-부틸 (2S)-4-(5-6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-아미도피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1473] 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실산 (130.0 mg, 591 μmol)을 DMF (4mL)에 현탁시키고 DIPEA (146.7 mg, 1.14 mmol)에 이어 HATU (270 mg, 710 μmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 30분 동안 rt에서 교반했다. tert-부틸 (2S)-4-(5-아미노피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (173 mg, 590 μmol)를 한 번에 첨가한 후 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반했다. 형성된 침전물을 여과하고, MeCN (2 ml), MTBE (2mL)로 세척하고, 진공에서 건조하여 순수한 tert-부틸 (2S)-4-(5-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트를 얻었다 (40.0 mg, Y: 17.8%). ESI-MS $(M+H)^+$: 496.2.

[1474] *단계 2: 6-에톡시-2-메틸-N-5-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]피라진-2-일피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드의 제조*

[1475] 디클로로메탄 (3 mL) 중 tert-부틸 (2S)-4-(5-6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-아미도피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (79.95 mg, 161.33 μmol)의 용액에 TFA (91.98 mg, 806.66 μmol)를 첨가하고 혼합물을 밤새 교반했다. 그 다음, 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 얻은 조질의 잔류물을 MTBE/MeCN에서 결정화하여 6-에톡시-2-메틸-N-5-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]피라진-2-일피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드를 TFA 염으로 얻었다 (62.0 mg, Y: 87.2%). ESI-MS $(M+H)^+$: 396.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.55 (s, 1H), 9.09 (br m, 1H) 9.01 (s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 4.21 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.21 - 3.06 (m, 3H), 2.96 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1476] **실시예 92. 7-에톡시-N-2-플루오로-4-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]페닐-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 702)**



702

[1477]

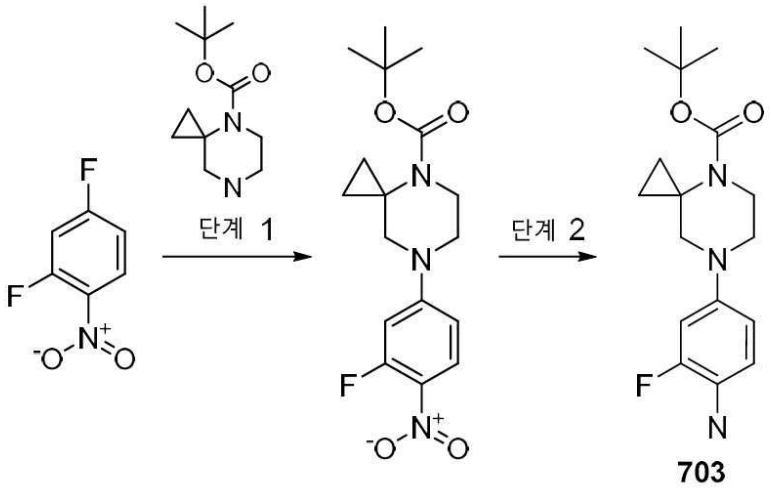
[1478] *단계 1: tert-부틸 (2S)-4-(4-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도-3-플루오로페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1479] 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (100.0 mg, 454.08 μmol)을 DMF (40 mL)에 현탁시키고 DIPEA (146.53 mg, 1.13 mmol)에 이어 HATU (206.92 mg, 544.19 μmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 30분 동안 rt에서 교반했다. tert-부틸 (2S)-4-(4-아미노-3-플루오로페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (140.3 mg, 453.49 μmol)를 한 번에 첨가한 후 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반했다. 형성된 침전물을 여과하고, MeCN (20 ml), MTBE (20 mL)로 세척하고, 진공에서 건조하여 순수한 tert-부틸 (2S)-4-(4-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도-3-플루오로페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트를 얻었다 (78.0 mg, Y: 33.6%) ESI-MS $(M+H)^+$: 512.4.

[1480] *단계 2: 7-에톡시-N-2-플루오로-4-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]페닐-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조*

[1481] tert-부틸 (2S)-4-(4-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도-3-플루오로페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (78.0 mg, 152.47 μmol)를 디클로로메탄 (10 mL)에 용해시키고 TFA (173.8 mg, 1.52 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 rt에서 밤새 교반한 후 증발 건조시켜 조질의 물질을 얻었다. 잔류물을 MeCN/MTBE (1/4)로 분쇄하고 결과 침전물을 여과하고 진공에서 건조하여 순수한 7-에톡시-N-2-플루오로-4-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]페닐-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드를 TFA 염으로 얻었다 (67.0 mg, 127.5 μmol, 83.6% 수율). ESI-MS $(M+H)^+$: 412.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 9.98 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.73 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (t, *J*= 9.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.03 (dd, *J* = 14.0, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 3.90 - 3.70 (m, 2H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 3.13 - 3.08 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1482] **실시예 93. tert-부틸 7-(4-아미노-3-플루오로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (화합물 703)의 제조**



[1483]

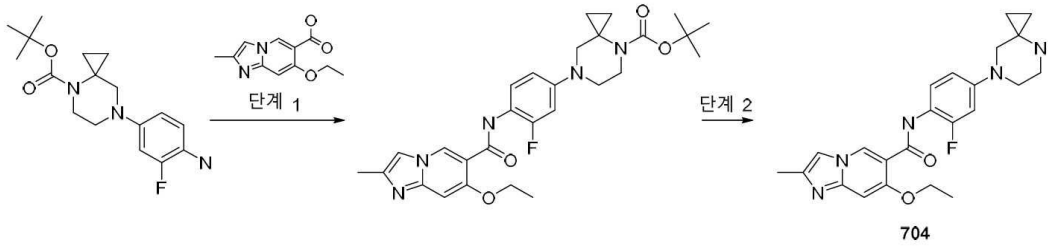
[1484] *단계 1: tert-부틸 7-(3-플루오로-4-니트로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트의 제조*

[1485] 2,4-디플루오로-1-니트로벤젠 (374.89 mg, 2.36 mmol), tert-부틸 4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (500.25 mg, 2.36 mmol) 및 탄산칼륨 (651.35 mg, 4.71 mmol)을 디메틸포름아미드 (5 mL)에 용해시키고 60 ℃에서 밤새 교반했다. 그 다음 반응 혼합물을 빙수에 붓고 EtOAc (20 mL)로 추출했다. 유기층을 분리하고, H_2O (10 mL), 염수 (10 mL)로 세척하고 건조하고, 증발시켜 조물질을 얻고, 이를 플래시 크로마토그래피 (EA:PE=1:10, v/v)로 정제하여 표제 화합물 tert-부틸 7-(3-플루오로-4-니트로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트를 얻었다 (260.0 mg, Y: 31.4%). ESI-MS $(M-56+H)^+$: 296.0.

[1486] *단계 2: tert-부틸 7-(4-아미노-3-플루오로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트의 제조*

[1487] tert-부틸 7-(3-플루오로-4-니트로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (260.0 mg, 739.96 μmol)를 메탄올에 용해시키고 10% Pd/C (0.17g)로 처리했다. 결과 혼합물을 주변 수소 압력 및 실온에서 반응이 완료될 때까지 격렬하게 교반했다. 촉매를 여과제거하고, 여액을 증발시키고, 헥산/EtOAc (2:1)을 용출액으로 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 7-(4-아미노-3-플루오로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트를 얻었다 (200.0 mg, Y: 84%). ESI-MS $(M+H)^+$: 322.0. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-*d6*) δ 6.69 - 6.56 (m, 2H), 6.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.52 (br s, 2H), 3.50 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.74 (s, 2H), 0.91 - 0.86 (m, 2H), 0.81 - 0.76 (m, 2H).

[1488] **실시예 94. N-(4-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일-2-플루오로페닐)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 704)의 제조.**



704

[1489]

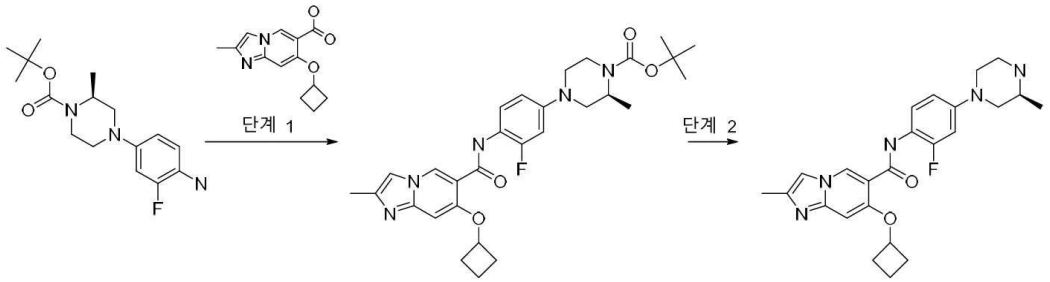
[1490] *단계 1: tert-부틸 7-(4-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도-3-플루오로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트의 제조*

[1491] 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (100.0 mg, 454.08 μmol)을 DMF (3 mL)에 현탁시키고 DIPEA (176.24 mg, 1.36 mmol)에 이어 HATU (207.4 mg, 545.46 μmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 30분 동안 rt에서 교반했다. tert-부틸 7-(4-아미노-3-플루오로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (146.09 mg, 454.55 μmol)를 한 번에 첨가한 후 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반했다. 형성된 침전물을 여과하고, MeCN (5 ml), MTBE (2mL)로 세척하고, 진공에서 건조하여 순수한 tert-부틸 7-(4-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도-3-플루오로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트를 얻었다 (75.0 mg, Y: 31.5% 수율). ESI-MS $(M+H)^+$: 524.0.

[1492] *단계 2: N-(4-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일-2-플루오로페닐)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조*

[1493] tert-부틸 7-(4-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도-3-플루오로페닐)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (75.01 mg, 143.25 μmol)를 DCM (10 mL)에 용해시키고 TFA (163.34 mg, 1.43 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 rt에서 밤새 교반한 후 증발 건조시켜 조질의 물질을 얻었다. 잔류물을 MeCN/MTBE (1:4)로 분쇄하고 결과 침전물을 여과하고 진공에서 건조하여 순수한 N-(4-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일-2-플루오로페닐)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드를 TFA 염으로 얻었다 (72.0 mg, Y: 93.5%). ESI-MS $(M+H)^+$: 424.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.96 (s, 1H), 9.21 (br s, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 6H), 2.40 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (s, 2H), 0.89 (s, 2H).

[1494] **실시예 95. 7-사이클로부톡시-N-2-플루오로-4-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]페닐-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 705)**



705

[1495]

[1496] *단계 1: tert-부틸 (2S)-4-(4-7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도-3-플루오로페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

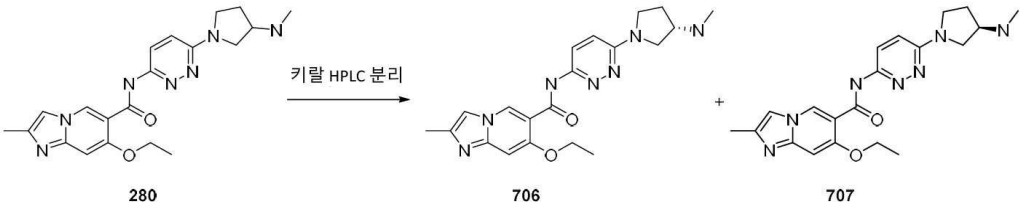
[1497] 7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (260.18 mg, 1.06 mmol)을 DMF (4mL)에 현탁시키고 DIPEA (341.36 mg, 2.64 mmol)에 이어 HATU (482.05 mg, 1.27 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 30분 동안 rt에서 교반했다. tert-부틸 (2S)-4-(4-아미노-3-플루오로페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (326.86 mg, 1.06 mmol)를 한 번에 첨가한 후 반응 혼합물을 밤새 rt에서 교반했다. 형성된 침전물을 여과하고, MeCN (5 ml), MTBE (2mL)로 세척하고, 진공에서 건조하여 순수한 tert-부틸 (2S)-4-(4-7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도-3-플루오로페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트를 얻었다 (130.0 mg, Y: 17.9%).

ESI-MS (M+H)$^+$: 538.4.

[1498] *단계 2: 7-사이클로부톡시-N-2-플루오로-4-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]페닐-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조*

[1499] tert-부틸 (2S)-4-(4-7-사이클로부톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-아미도-3-플루오로페닐)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100.4 mg, 186.75 μmol)를 DCM (10 mL)에 용해시키고 TFA (212.94 mg, 1.87 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 rt에서 밤새 교반한 후 증발 건조시켜 조질의 물질을 얻었다. 잔류물을 MeCN/MTBE (1/4)로 분쇄하고 결과 침전물을 여과하고 진공에서 건조하여 순수한 7-사이클로부톡시-N-2-플루오로-4-[(3S)-3-메틸피페라진-1-일]페닐-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드를 TFA 염으로 얻었다 (13.0 mg, Y:12.6%). ESI-MS (M+H)$^+$: 438.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.96 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.13 - 4.96 (m, 1H), 3.78 (dd, *J* = 22.4, 13.2 Hz, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 3H), 2.93 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.71 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

[1500] **실시예 96. rel-7-에톡시-2-메틸-N-{6-[(3R)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리다진-3-일}이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 및 rel-7-에톡시-2-메틸-N-{6-[(3S)-3-(메틸아미노)피롤리딘-1-일]피리다진-3-일}이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 706 및 707)**



[1501]

[1502] 컬럼: Chiralpak IA (250x4.6 mm, 5 mkm)-1

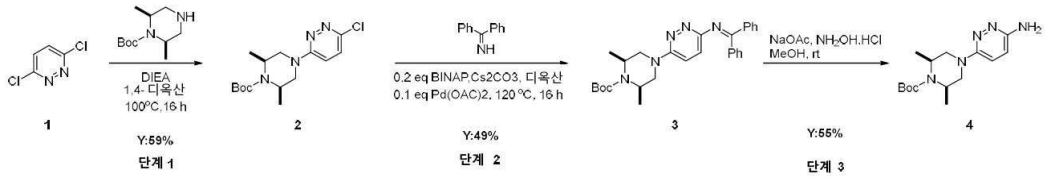
[1503] 이동상: 헥산(0.1% EDA):IPA:MeOH, 50:25:25

[1504] 유속: 0.6 ml/min

[1505] ESI-MS (M+H)$^+$: 396.4.

[1506] RetTime (거울상 이성질체 A) = 45.24 min; RetTime (거울상 이성질체 B) = 67.97 min.

[1507] **실시예 97. 출발 물질의 제조: tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트**



[1508]

[1509] *단계 1: tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-클로로피리다진-3-일)-2,6-디메틸 피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1510] 1,4-디옥산 (1.5 L) 중 3,6-디클로로피리다진 (100 g, 0.67 mol), DIEA (174 g, 1.34 mol) 및 tert-부틸 (2R,6S)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (144 g, 0.67 mol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 MTBE로 재결정화하여 tert-부틸(2R,6S)-4-(6-클로로피리다진-3-일)-2,6-디메틸피페라진 -1-카르복실레이트 (130 g, 59%수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 2H), 4.15 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.21 (dd, *J* = 13.1, 4.4 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.25 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ESI-MS (M+H)$^+$: 327.2.

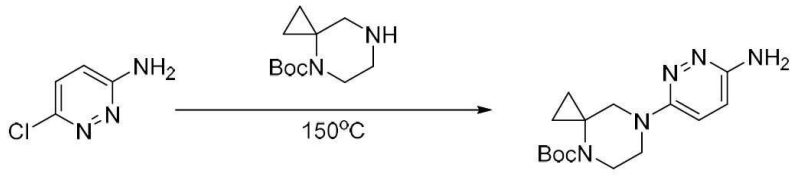
[1511] *단계 2: tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-((디페닐메틸렌)아미노)피리다진-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1512] 1,4-디옥산 (2.0 L) 중 tert-부틸(2R,6S)-4-(6-클로로피리다진-3-일)- 2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 g, 306 mmol), 디페닐메탄이민 (66.5 g, 367 mmol), BINAP (38.1 g, 61.2 mmol) 및 Cs_2CO_3 (299 g, 918 mmol)의 용액에 $Pd(OAc)_2$ (6.87 g, 30.6 mmol)를 rt에서 첨가하고 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 L)로 희석하고 물 (1.5 L) 및 염수 (1.5 L)로 세척했다. 유기층을 황산화나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE 중 15% EA)로 정제하여 tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-((디페닐메틸렌)아미노) 피리다진-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (70 g, 49%수율)를 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.51 - 7.28 (m, 6H), 7.21 - 7.19 (m, 2H), 6.79 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 2H), 4.03 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 3.10 (dd, *J* = 13.0, 4.5 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.24 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H).

[1513] *단계 3: tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1514] MeOH (500 mL) 중 tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-((디페닐메틸렌)아미노)피리다진-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (70 g, 148 mmol), NaOAc (36.5 g, 445 mmol) 및 $NH_2OH.HCl$ (51.6 g, 742 mmol)의 혼합물에 25℃에서 15분 동안 교반했다. 시트르산을 사용하여 혼합물을 pH 4로 조정한 후, 혼합물을 염수 (300 mL)로 희석하고 EtOAc (300 mL x2)로 추출했다. 그 다음, 고체 Na_2CO_3를 사용하여 수성상을 pH 10으로 조정하고 EtOAc (300 mL x2)로 추출했다. 유기층을 황산화나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에 농축하여 tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (25 g, 55%수율)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.15 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.78 (dd, *J* = 12.6, 4.3 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS $(M+H)^+$: 308.1

[1515] **실시예 98. 출발 물질의 제조: tert-부틸 7-(6-아미노피리다진-3-일)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트.**



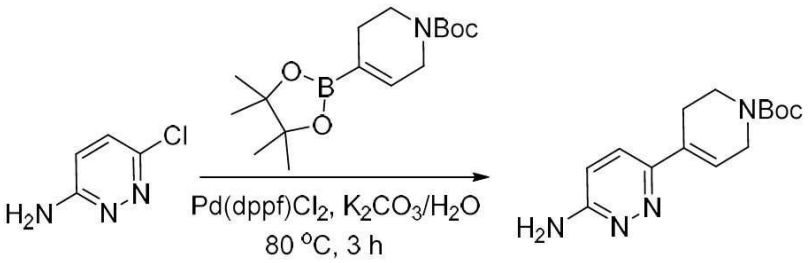
단계 1

[1516]

[1517] *단계 1: tert-부틸 7-(6-아미노피리다진-3-일)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트의 제조.*

[1518] 6-클로로피리다진-3-아민 (306 mg, 2.36 mmol) 및 tert-부틸 4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (500 mg, 2.36 mmol)의 혼합물을 150℃에서 5시간 동안 교반했다. 혼합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EA)로 정제하여 표제 화합물 (200 mg, 수율: 27.8%)을 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 306.1.

[1519] **실시예 99. 출발 물질의 제조: tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트.**



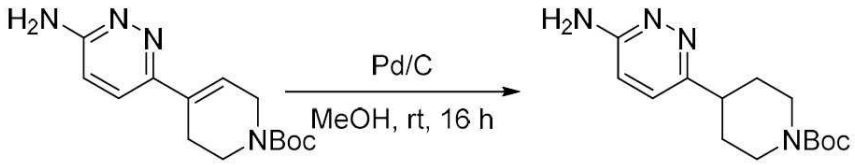
단계 1

[1520]

[1521] *단계 1: tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1522] 1,4-디옥산 (20 mL) 및 물 (4 mL) 중 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 -2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1.0 g, 3.24 mmol) 및 6-클로로피리다진-3-아민 (626 mg, 4.85 mmol)의 혼합물에 K_2CO_3 (1.34 g, 9.72 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (236 mg, 0.32 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE/EA=2:1)로 정제하여 표제 생성물 (700 mg, 수율 79.3%)을 갈색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 277.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.54 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.36 (br s, 3H), 4.01 (br s, 2H), 3.52 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.65 - 2.55 (m, 2H), 1.43 (s, 9H).

[1523] **실시예 100. 출발 물질의 제조: tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트.**



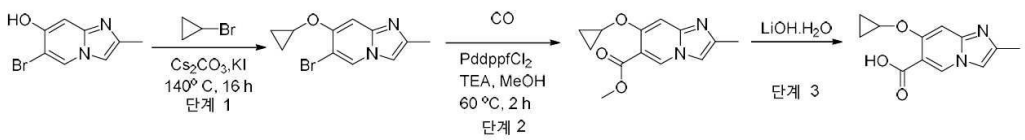
단계 1

[1524]

[1525] *단계 1: tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조.*

[1526] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1 g, 3.62 mmol)의 용액에 Pd/C (100 mg, 10% w.t.)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 16시간 동안 H_2 하에 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 표제 생성물 (1 g, 99.28%)을 갈색 오일로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 279.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.22 - 3.83 (m, 4H), 2.84 - 2.81 (m, 1H), 1.77 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

[1527] **실시예 101. 출발 물질의 제조: 7-사이클로프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산.**



[1528]

[1529] 단계 1: *6-브로모-7-사이클로프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘의 제조.*

[1530] DMA (15 mL) 중 6-브로모-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-올(500 mg, 2.25 mmol)의 용액에 브로모사이클로프로판 (2.75 g, 22.50 mmol), K_2CO_3 (2.2 g, 6.75 mmol) 및 KI (187 mg 1.6 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 140℃에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EtOAc (40 mLx2)로 추출했다. 유기층을 염수 (50 m

L)로 세척하고, 황산화나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축했다. 잔류물을 C18 플래시 (물 중 0.1% $NH_3.H_2O/CH_3CN$)로 정제하여 표제 생성물 (660 mg, Y: 62 %)을 회색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 267.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 0.81 - 0.78 (m, 4H).

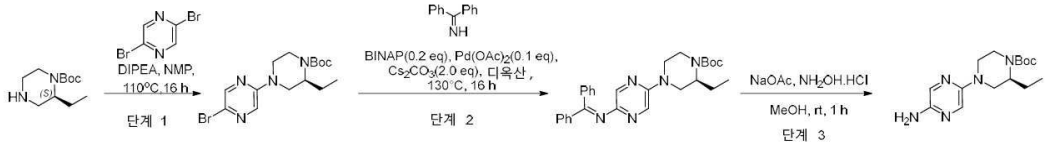
[1531] *단계 2: 메틸 7-사이클로프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트의 제조.*

[1532] MeOH (10 mL) 중 6-브로모-7-사이클로프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (640 mg, 2.40 mmol)의 용액에 TEA (3.6 g, 36.00 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (176 mg, 0.24 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 CO로 3회 충전하고 60℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출했다. 유기층을 염수 (50 mL)로 세척하고, 황산화나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 표제 생성물 (410 mg, 조질)을 회색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 246.9.

[1533] *단계 3: 7-사이클로프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산의 제조.*

[1534] MeOH (8 mL) 및 H_2O (4 mL) 중 메틸 7-사이클로프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트 (400 mg, 1.63 mmol)의 용액에 LiOH (77 mg, 3.26 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 rt에서 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 물 (10 mL)로 희석하고 1M HCl을 사용하여 pH를 5 내지 6으로 조정했다. 침전물을 여과 수거하고, 물로 세척하고 진공에서 건조하여 표제 생성물 (240 mg, 63.6%)을 백색 고체로 얻었다, ESI-MS $(M+H)^+$: 233.0. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.29 - 4.08 (m, 1H), 2.44 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 0.97 - 0.92 (m, 2H), 0.83 - 0.76 (m, 2H).

[1535] **실시예 102. 출발 물질의 제조: tert-부틸 (S)-4-(5-아미노피라진-2-일)-2-에틸피페라진-1-카르복실레이트.**



[1536]

[1537] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(5-브로모피라진-2-일)-2-에틸피페라진-1-카르복실레이트.*

[1538] NMP (50 mL)중 *tert*-부틸 (S)-2-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (4.8 g, 22.40 mmol) 및 2,5-디브로모피라진 (5.34 g, 22.40 mmol)의 현탁액에 DIEA (8.67 g, 67.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 16시간 동안 110℃에서 교반했다. 혼합물을 물 (100 mL)로 희석하고, EA (80 mL x3)로 추출했다. 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 (PE/EA = 3:1)으로 정제하여 표제 생성물 (6.2 g, Y: 74.5%)을 황색 고체로 제공했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 371.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 4.08 - 3.96 (m, 2H), 3.19 - 3.08 (m, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.90 (t, J = 8 Hz, 3H).

[1539] *단계 2: tert-부틸 (S)-4-(5-((디페닐메틸렌)아미노)피라진-2-일)-2-에틸피페라진-1-카르복실레이트.*

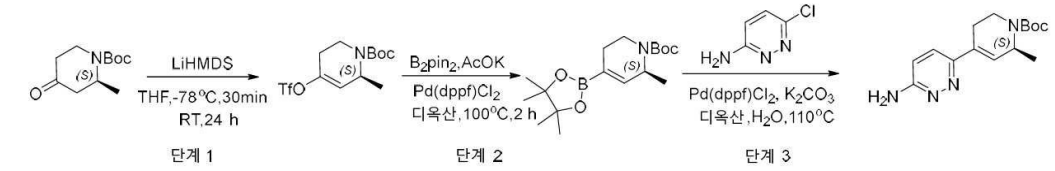
[1540] 1,4-디옥산 (70 mL) 중 *tert*-부틸 (S)-4-(5-((디페닐메틸렌)아미노)피라진-2-일)-2-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (5 g, 13.48 mmol)의 용액에 디페닐메탄이민 (2.92 g, 16.17 mmol), $Pd(OAc)_2$ (421.5 mg, 1.88 mmol), BINAP (2.35 g, 3.77 mmol) 및 Cs_2CO_3 (12.68 g, 37.74 mmoL)를 첨가했다. 혼합물을 130℃에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 (EtOAc/PE =3:1)으로 정제하여 표제 생성물 (6 g, Y: 94.3%)을 회색 고체로 얻었다 ESI-MS $(M+H)^+$: 472.3.

[1541] *단계 3: tert-부틸 (S)-4-(5-아미노피라진-2-일)-2-에틸피페라진-1-카르복실레이트.*

[1542] MeOH (80 mL) 중 *tert*-부틸 (S)-4-(5-((디페닐메틸렌)아미노)피라진-2-일)-2-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (5.8 g, 13.48 mmol)의 용액에 NaOAc (3.02 g, 36.86 mmol) 및 $NH_2OH^{\cdot}HCl$ (4.27 g, 61.44 mmol)를 첨가했다.

혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 (EtOAc/PE=3:1)으로 정제하여 표제 생성물 (3.47 g, Y: 91.8%)을 회색 고체로 얻었다 ESI-MS $(M+H)^+$: 308.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.00 - 3.96 (m, 1H), 3.87 - 3.79 (m, 3H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 1.69 - 1.56 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1543] **실시예 103. 출발 물질의 제조: tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-6-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트.**

[1544] 

[1545] *단계 1: tert-부틸 (S)-6-메틸-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1546] 건조 THF (50 mL) 중 tert-부틸 (S)-2-메틸-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (5.0 g, 23.47 mmol)의 용액에 LiHMDS (28.16 mL, 28.16 mmol, 1.0 M)를 -78℃에서 적가했다. 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반했다. 건조 THF (20 mL) 중 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)설포닐)메탄설폰아미드 (10.89 g, 30.51 mmol)를 용액에 첨가했다. 혼합물을 실온으로 가온하고 rt에서 24시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 (40 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mLx3)로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EA/PE=1:20)로 정제하여 표제 화합물 (3 g, 37.05%)을 황색 오일로 얻었다. ESI-MS $(M-t\text{-}Bu+H)^+$: 290.0.

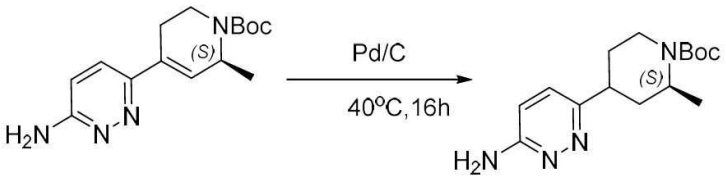
[1547] *단계 2: tert-부틸 (S)-6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1548] 1,4-디옥산 (30 mL) 중 tert-부틸 (S)-6-메틸-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (3 g, 8.70 mmol)의 용액에 B_2Pin_2 (5.5 g, 21.75 mmol) 및 KOAc (3 g, 30.45 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 N_2로 3회 충전하고 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (30 mL)로 희석하고 EtOAc (50 mLx3)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EA/PE=1:10)로 정제하여 표제 생성물 (1.2 g, 42.86%)을 황색 오일로 얻었다. ESI-MS $(M-56+H)^+$: 268.2.

[1549] *단계 3: tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-6-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1550] 1,4-디옥산 (14 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 tert-부틸 (S)-6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1.2 g, 3.72 mmol)의 용액에 6-클로로피리다진-3-아민 (480 mg, 3.72 mmol), K_2CO_3 (1.5 g, 11.16 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (302 mg, 0.37 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 N_2로 3회 충전하고 110℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고 EA (30 mLx3)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EA/PE=1:3)로 정제하여 표제 생성물 (400 mg, 37.14%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 291.2.

[1551] **실시예 104. 출발 물질의 제조: tert-부틸 (2S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트.**



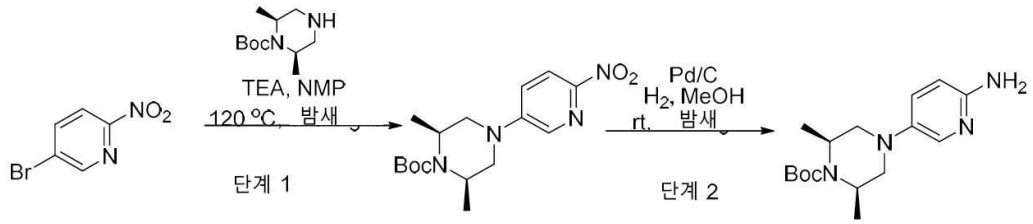
단계 1

[1552]

[1553] *단계 1: tert-부틸 (2S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조.*

[1554] MeOH (10 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-6-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1 g, 3.45 mmol)의 혼합물에 Pd/C (200 mg, 10% w.t)를 첨가하고, 혼합물을 H_2로 3회 충전하고 40℃에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여 표제 생성물 (400 mg, 조질)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$): 293.1.

[1555] **실시예 105. 출발 물질의 제조: *tert*-부틸 (2R,6S)-4-(6-아미노피리딘-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트.**



[1556]

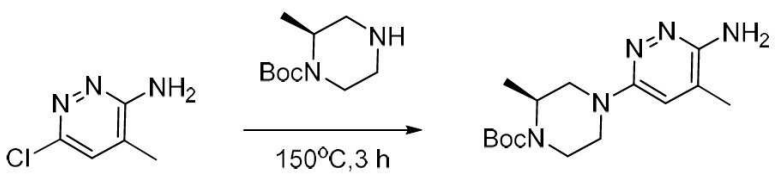
[1557] *단계 1: tert-부틸 (2R,6S)-2,6-디메틸-4-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1558] NMP (15 mL) 중 5-브로모-2-니트로피리딘 (2.50 g, 12.40 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 (2R,6S)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.64 g, 7.66 mmol) 및 TEA (2.49 g, 24.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 밤새 교반했다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EA (50 mL x 3)로 추출했다. 합한 유기층을 염수 (50 mLx2)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE/EA=100/1 내지 5/1)로 정제하여 tert-부틸 (2R,6S)-2,6-디메틸-4-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (2.3 g, 55.3% 수율)를 황색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$): 337.1.

[1559] *단계 2: tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-아미노피리딘-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1560] MeOH (20 mL) 중 tert-부틸 (2R,6S)-2,6-디메틸-4-(6-니트로피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (2.30 g, 6.84 mmol)의 혼합물에 Pd/C (10%) (230 mg)를 첨가하고, 혼합물을 H_2 분위기 하에 밤새 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공 하에 농축하여 tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-아미노피리딘-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.1 g, 52.5% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$): 307.2.

[1561] **실시예 106. 출발 물질의 제조: tert-부틸 (S)-4-(6-아미노-5-메틸피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트.**



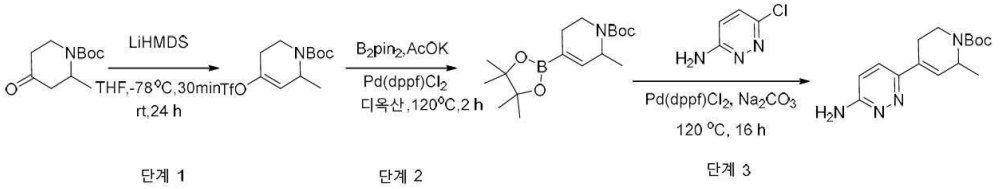
단계 1

[1562]

[1563] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-아미노-5-메틸피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1564] tert-부틸 (S)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (4.40 g, 22.37 mmol) 중 6-클로로-4-메틸피리다진-3-아민 (0.80 g, 5.59 mmol)의 용액을 150℃에서 3시간 동안 교반했다. 조물질을 C18 플래시 (물 중 0.1% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (0.90 g, 53%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 308.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.72 (s, 1H), 4.31 - 4.29 (m, 3H), 3.96 - 3.94 (m, 2H), 3.80 - 3.79 (m, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 3.15 - 3.02 (m, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1565] **실시예 107. 출발 물질의 제조: tert-부틸 6-메틸-4-(4, 4, 5, 5-테트라메틸-1, 3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트.**



[1566]

[1567] *단계 1: tert-부틸 6-메틸-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1568] THF (100 mL) 중 1-(tert-부톡시카르보닐)-2-메틸피페리딘-4-온 (10.00 g, 47 mmol)의 용액에 LiHMDS (56 mL, 56 mmol, THF 중 1.0 M)를 -78℃에서 첨가했다. 혼합물을 10분 동안 교반한 후, THF (50 mL) 중 N-페닐비스(트리플루오로메탄설폰이미드) (19 g, 56 mmol)의 용액을 혼합물에 적가했다. 반응 혼합물을 점차 실온으로 가온하고 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EA (80 mLx3)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE/EA=5:1)로 정제하여 표제 화합물 (16 g, 조질)을 황색 오일로 얻었다.

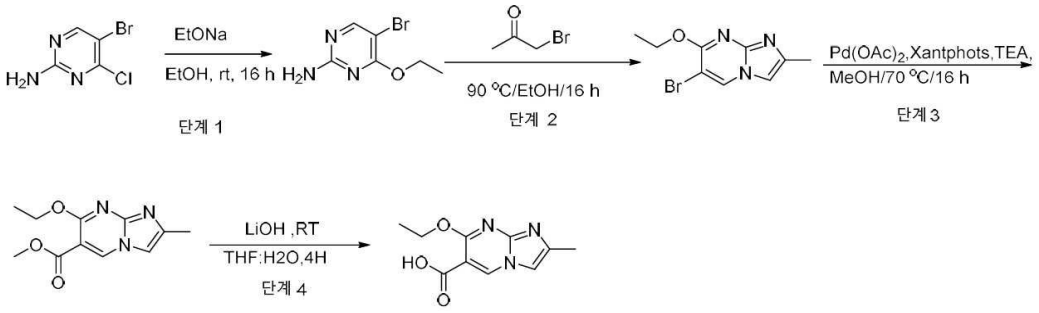
[1569] *단계 2: tert-부틸 6-메틸-4-(4, 4, 5, 5-테트라메틸-1, 3, 2-디옥사보롤란-2-일)-3, 6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1570] 1,4-디옥산 (50 mL) 중 tert-부틸 6-메틸-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(5 g, 14.50 mmol), B_2Pin_2 (7.5 g, 29.00 mmol), KOAc (4.3 g, 43.50 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (1 g, 1.45 mmol)의 용액을 120℃에서 16시간 동안 N_2 하에 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE: EA=5:1)로 정제하여 표제(tittle) 생성물 (4 g, 조질)을 황색 오일로 얻었다. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.40 (d, J = 31.5 Hz, 1H), 4.42 - 4.41 (m, 1H), 4.28 - 3.87 (m, 1H), 2.11 - 2.08 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.26 - 1.24 (m, 15H).

[1571] *단계 3: tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-6-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1572] 1,4-디옥산 (20 mL) 및 H_2O (4 mL) 중 6-클로로피리다진-3-아민 (670 mg, 5.20 mmol), tert-부틸 6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (2 g, 6.24 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (377 mg, 0.52 mmol) 및 Na_2CO_3 (2.15 g, 15.60 mmol)의 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 N_2 분위기 하에 교반했다. rt로 냉각시킨 후, 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고 EA (20 mLx3)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 에틸 아세테이트 /석유 에테르=0% 내지 50%)로 정제하여 표제 생성물 (200 mg, 수율: 13.21%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 291.0 ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.49 - 7.33 (m, 1H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.34 - 6.16 (m, 1H), 4.89 - 4.56 (m, 3H), 3.10 - 2.68 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

[1573] **실시예 108. 출발 물질의 제조: 7-에톡시-2-메틸이미다조 [1,2-a] 피리미딘-6-카르복실산.**



[1574]

[1575] *단계 1: 5-브로모-4-에톡시피리미딘-2-아민의 제조.*

[1576] EtOH (130 mL) 중 5-브로모-4-클로로피리미딘-2-아민 (6.4 g, 30.92 mmol)의 혼합물에 EtONa (3.154 g, 46.38 mmol)를 첨가하고 혼합물을 rt에서 6시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 물 (100 mL)로 희석하고, DCM (100 mLx3)으로 추출했다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산화나트륨 상에서 건조하고 진공에서 농축하여 표제 생성물 (6.5 g, Y: 97%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$):219.9.

[1577] *단계 2: 6-브로모-7-에톡시-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리미딘의 제조.*

[1578] EtOH(100 mL) 중 5-브로모-4-에톡시피리미딘-2-아민 (14.4 g, 66.36 mmol) 및 1-브로모프로판-2-온 (22.73 g, 165.90 mmol)의 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 2M NaOH로 염기성화하고 고체를 여과하고 추가로 플래시 크로마토그래피 (실리카겔, DCM:MeOH= 10: 1)로 정제하여 표제 생성물 (6 g,Y:28%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$):256.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.12 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.38 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

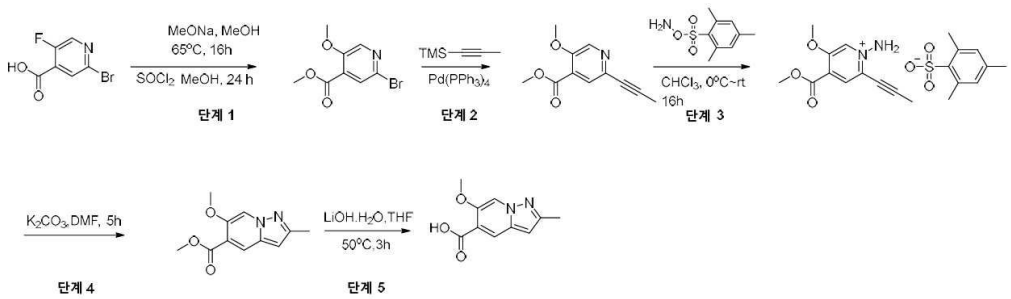
[1579] *단계 3: 메틸 7-에톡시-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리미딘-6-카르복실레이트의 제조.*

[1580] MeOH (400 mL) 중 6-브로모-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘 (5.5 g, 21.48 mmol)의 혼합물에 $Pd(OAc)_2$ (481 mg, 2.15 mmol), Xantphos (2.485 g, 4.30 mmol) 및 TEA (400 mL)를 첨가했다. 결과 혼합물을 밤새 70℃에서 CO 하에 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각되도록 하고 농축했다. 잔류물을 물로 희석하고 DCM (100 mLx3)으로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산화나트륨 상에서 건조하고 농축하여 조생성물 (6 g, 조질)을 제공했다. 조물질을 추가 여과 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS ($M+H)^+$: 236.0.

[1581] *단계 4: 7-에톡시-2-메틸이미다조 [1,2-a] 피리미딘-6-카르복실산의 제조.*

[1582] THF/H_2O (200:50 mL)중 메틸 7-에톡시-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리미딘-6-카르복실레이트 (5 g, 21.22 mmol)의 혼합물에 LiOH (2.128 g, 106.383 mmol)를 첨가하고 혼합물을 rt에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성물 (800 mg, Y: 17%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$):222.0. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1583] **실시예 109. 출발 물질의 제조: 6-메톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실산.**



[1584]

[1585] *단계 1: 2-브로모-5-메톡시이소니코틴산의 제조.*

[1586] MeOH (30 mL) 중 2-브로모-5-플루오로이소니코틴산 (6.0 g, 0.027 mol)의 혼합물에 MeONa (4.4 g, 0.082 mol)를 첨가했다. 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 MeOH (30 mL)에 용해시키고, $SOCl_2$ (9.8 g, 0.082 mol)을 혼합물에 적가하고 rt에서 16시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 EA (300 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 진공에서 농축했다. 조생성물을 실리카겔 컬럼 (PE/EA= 5:1)으로 정제하여 표제 생성물 (6 g, 94.8%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 245.9.

[1587] *단계 2: 메틸 5-메톡시-2-(프로프-1-인-1-일)이소니코티네이트의 제조.*

[1588] 톨루엔 (60 mL) 중 메틸 2-브로모-5-메톡시이소니코티네이트 (6.0 g, 24.39 mmol)의 혼합물에 트리메틸(프로프-1-인-1-일)실란 (2.7 g, 24.39 mmol), CuI (1.3 g, 7.31 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2.8 g, 2.43 mmol), TEA (7.3 g, 73.17 mmol) 및 TBAF (6.3 g, 24.39 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반했다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 물 (50 mL)로 희석하고, EA (60 mLx2)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 (PE: EA=4:1)으로 정제하여 표제 생성물 (1.7 g, Y: 33%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H^+)$:206.0. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

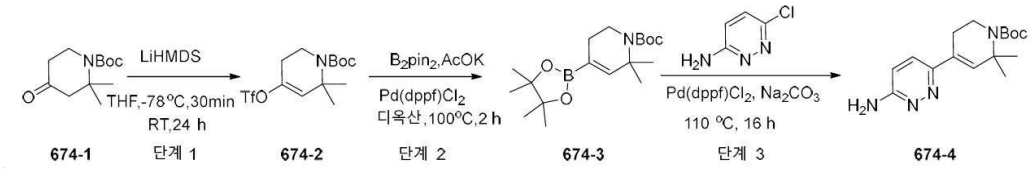
[1589] *단계 3 및 4: 메틸 6-메톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실레이트의 제조.*

[1590] $CHCl_3$ (50 mL) 중 메틸 5-메톡시-2-(프로프-1-인-1-일)이소니코티네이트 (1.7 g, 8.29 mmol)의 혼합물에 O-(메시틸설포닐)하이드록실아민 (5.3 g, 24.87 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 DMF (30 mL)로 희석하고, K_2CO_3 (2.1 g, 14.92 mmol)를 첨가하고 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반했다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 물 (50 mL)로 희석하고, EA (50 mL x2)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 (PE: EA=3:1)으로 정제하여 표제 생성물 (500 mg, Y: 27%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H^+)$:221.0.

[1591] *단계 5: 6-메톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실산의 제조.*

[1592] THF (5 mL) 및 H_2O (5 mL) 중 메틸 6-메톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실레이트 (500 mg, 2.27mmol)의 혼합물에 LiOH (104 mg, 4.54 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반했다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 대부분의 THF를 제거했다. 1M HCl을 사용하여 혼합물을 pH=5로 조정했다. 침전물을 여과하고 진공 하에 건조하여 표제 생성물 (180 mg, Y: 38%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H^+)$:207.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

[1593] **실시예 110. 출발 물질의 제조: tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-6,6-디메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트.**

[1594] 

[1595] *단계 1: tert-부틸 6,6-디메틸-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1596] 건조 THF (10 mL) 중 tert-부틸 2,2-디메틸-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (1 g, 4.41 mmol)의 용액에 LiHMDS (5.29 mL, 5.29 mmol, THF 중 1.0 M)를 - 78℃에서 적가했다. 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반했다. 건조 THF (5 mL) 중 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)설포닐)메탄설폰아미드 (2.05 g, 5.73 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고 rt에서 24시간 동안 교반했다. 혼합물을 H_2O (10

mL)로 희석하고 EtOAc (50 mLx3)로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EA/PE=1:20)로 정제하여 표제 생성물 (500 mg, 31.66%)을 황색 오일로 얻었다. ESI-MS (M-100+H)$^+$: 260.0. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.80 - 5.73 (m, 1H), 4.09 - 4.04 (m, 2H), 2.41 - 2.36 (m, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.46 (s, 9H).

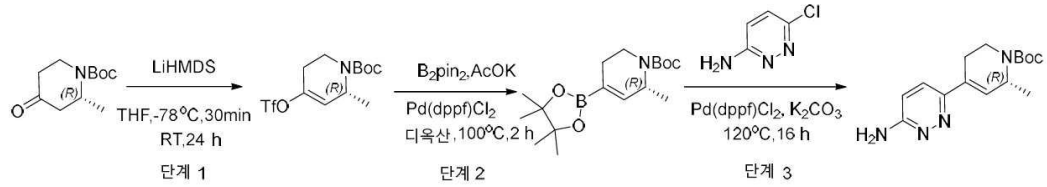
[1597] *단계 2: tert-부틸 6,6-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1598] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 tert-부틸 6,6-디메틸-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (500 mg, 1.39 mmol)의 용액에 B_2Pin_2 (884 mg, 3.48 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (102 mg, 0.14 mmol) 및 KOAc (477 mg, 4.87 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 N_2로 3회 충전하고 100℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고 EtOAc (20 mLx3)로 추출했다. 유기층을 염수(bine)으로 세척했다, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EA/PE=1:10)로 정제하여 표제 생성물 (200 mg, 42.64%)을 황색 오일로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 338.2.

[1599] *단계 3: tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-6,6-디메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1600] 1,4-디옥산 (7 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 tert-부틸 6,6-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (200 mg, 0.59 mmol)의 용액에 6-클로로피리다진-3-아민 (76 mg, 0.59 mmol), K_2CO_3 (244 mg, 1.77 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (49 mg, 0.06 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 N_2로 3회 충전하고 110℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고 EA (20 mLx3)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EA/PE=1:3)로 정제하여 표제 생성물 (70 mg, 38.89%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 305.2.

[1601] **실시예 111. 출발 물질의 제조: tert-부틸 (R)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-6-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2*H*)-카르복실레이트.**



[1602]

[1603] *단계 1: tert-부틸 (R)-6-메틸-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1604] 건조 THF (30 mL) 중 tert-부틸 (R)-2-메틸-4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트 (3 g, 14.08 mmol)의 용액에 LiHMDS (16.90 mL, 16.90 mmol, THF 중 1.0 M)를 -78℃에서 적가했다. 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반했다. 건조 THF (30 mL) 중 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-((트리플루오로메틸)설포닐)메탄설폰아미드 (6.5 g, 18.30 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온으로 가온되도록 하고 rt에서 24시간 동안 교반했다. 혼합물을 H_2O (50 mL)로 희석하고 EtOAc (70 mLx3)로 추출했다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EA/PE=1:20)로 정제하여 표제 생성물 (1.5 g, 30.86%)을 황색 오일로 얻었다. ESI-MS (M-t-Bu+ACN+H)$^+$: 331.1.

[1605] *단계 2: tert-부틸 (R)-6-메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

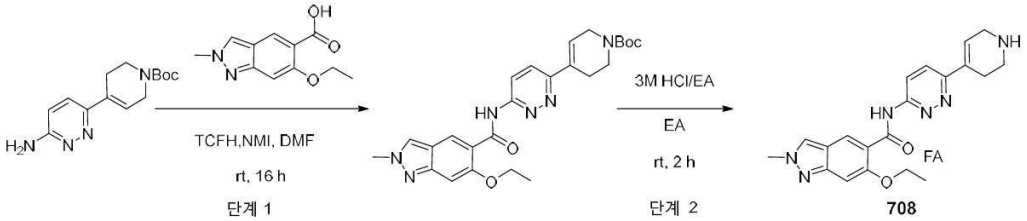
[1606] 1,4-디옥산 (20 mL) 중 tert-부틸 (R)-6-메틸-4-(((트리플루오로메틸)설포닐)옥시)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1.5 g, 4.18 mmol)의 용액에 B_2pin_2 (2.7 g, 10.45 mmol) $Pd(dppf)Cl_2$ (300 mg, 0.41 mmol) 및 KOAc (1.4 g, 14.63 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 N_2로 3회 충전하고 100℃에서 2시간 동안 교반했다.

반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고 EtOAc (30 mLx3)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EA/PE=1:10)로 정제하여 표제 생성물 (800 mg, 59.26%)을 황색 오일로 얻었다. ESI-MS $(M-Boc+H)^+$: 224.0

[1607] *단계 3: tert-부틸 (R)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-6-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조*

[1608] 1,4-디옥산 (14 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-6-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (800 mg, 2.48 mmol)의 용액에 6-클로로피리다진-3-아민 (320 mg, 2.48 mmol), K_2CO_3 (1 g, 7.44 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (204 mg, 0.25 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 N_2로 3회 충전하고 120℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고 EA (20 mLx3)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 조물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EA/PE=1:3)로 정제하여 표제 생성물 (400 mg, 55.71%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 291.1.

[1609] **실시예 112. 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 포르메이트 (화합물 708).**



[1610]

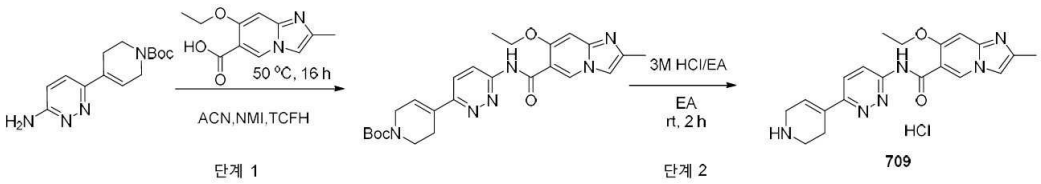
[1611] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1612] ACN (10 mL) 중 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (150 mg, 0.54 mmol), 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (132 mg, 0.60 mmol), TCFH (234 mg, 0.82 mmol) 및 NMI (134 mg, 1.64 mmol)의 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 H_2O (20 mL)로 희석하고 EA (20 mL x 3)로 추출했다. 유기상을 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=5/1 내지 1/1)로 정제하여 표제 생성물 (75 mg, 0.15 mmol, 29.18%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H^+)$: 479.2.

[1613] *단계 2: 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 포르메이트의 제조.*

[1614] EA (4 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실라트 (75 mg, 0.16 mmol)의 용액에 3M HCl/EA (4 mL)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 (15 mL)로 희석하고 EA (20 mL X3)로 추출했다. 수성상을 진공에서 농축했다. 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/ACN)로 정제하여 표제 생성물 (37 mg, 54.4%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H^+)$: 379.2. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.67 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.46 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.00 - 2.98 (m, 2H), 1.66 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1615] **실시예 113. 7-에톡시-2-메틸-*N*-(6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 709).**



[1616]

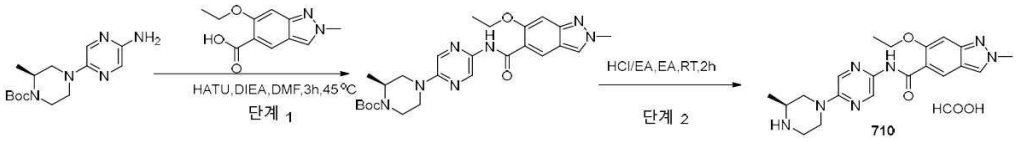
[1617] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1618] ACN (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (200 mg, 0.72 mmol) 및 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (237.6 mg, 1.08 mmol)의 용액에 NMI (358.4 mg, 4.32 mmol) 및 TCFH (604.8 mg, 2.16 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고 EtOAc (20 mLx3)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축하여 표제 생성물 (150 mg, 47.9%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 479.4. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.95 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.39 - 4.34 (m, 2H), 4.18 (br s, 2H), 3.68 (br s, 2H), 2.81 (br s, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.74 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.50 (s, 9H).

[1619] *단계 2: 7-에톡시-2-메틸-N-(6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1620] 3M HCl/EA (2 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (100 mg, 0.20 mmol)의 용액을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, EtOAc (3 mL)로 세척하고 진공에서 건조하여 표제 생성물 (51.18 mg, 64.5%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 379.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 9.26 (s, 1H), 8.44 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.37 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (br s, 2H), 3.35 (br s, 2H), 2.90 (br s, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.44 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1621] **실시예 114. (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(5-(3-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 포르메이트 (화합물 710).**



[1622]

[1623] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(5-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

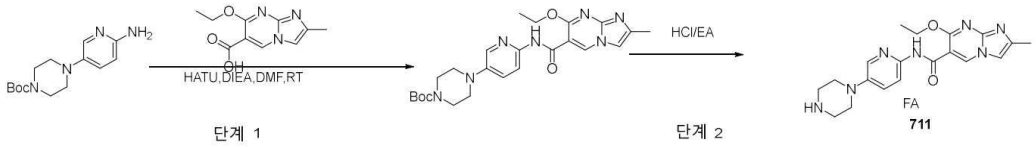
[1624] DMF (6 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(5-아미노피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.971 mmol)의 혼합물에 HATU (443 mg, 1.17 mmol), DIEA (501 mg, 3.88 mmol) 및 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (320 mg, 1.46 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 45℃에서 3시간 동안 교반했다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응을 물 (10 mL)로 희석하고, EA (30 mL)로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하고, 건조하고 농축하여 표제 생성물 (400 mg, 83%)을 갈색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 496.4

[1625] *단계 2: (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(5-(3-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 포르메이트의 제조.*

[1626] EA (2 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(5-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도) 피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.202 mmol)의 혼합물에 3M HCl/EA (2 mL)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/ACN)로 정제하여 표제 생성

물 (51 mg, Y: 57.3%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 396.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.27 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.16 - 4.09 (m, 5H), 3.06 - 3.02 (m, 1H), 2.90 - 2.76 (m, 4H), 1.50 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1627] **실시예 115. 7-에톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 포르메이트 (화합물 711).**

[1628] 

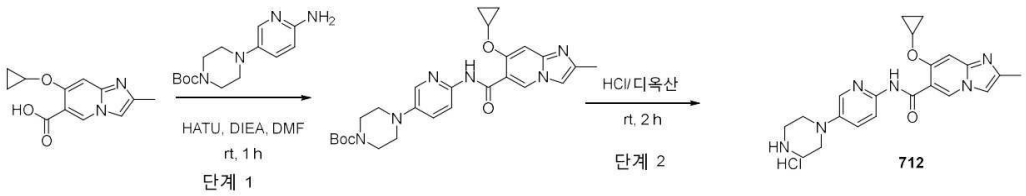
[1629] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1630] DMF (5 mL) 중 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복실산 (50 mg, 0.22 mmol)의 혼합물에 HATU (128.9 mg, 0.34 mmol) 및 DIEA(145.9 mg, 1.13 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 0.5시간 동안 교반했다. tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (63 mg, 0.22 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 (15 mL)로 희석하고, 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조하여 조질의 표제 생성물 (90 mg, 조질)을 황색 고체로 제공했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 482.1.

[1631] *단계 2: 7-에톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 포르메이트의 제조.*

[1632] EA (3 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (70 mg, 조질)의 용액에 EA 중 3M HCl (3 mL)를 rt에서 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 rt에서 교반했다. 반응을 농축하고, 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.1% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (39 mg, 수율: 70%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 382.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 - 8.08 (m, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 2H), 4.55 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.18 - 3.14 (m, 4H), 2.99 - 2.92 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1633] **실시예 116. 7-사이클로프로폭시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일) 이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 712).**

[1634] 

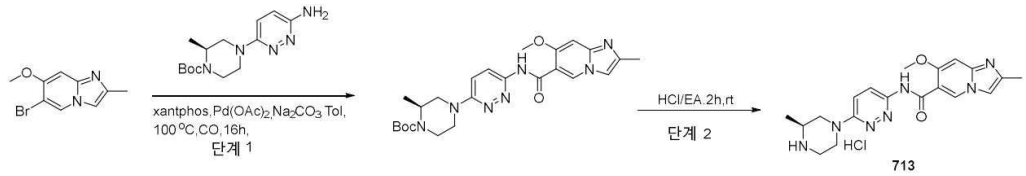
[1635] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(7-사이클로프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1636] DMF (4 mL) 중 7-사이클로프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (60 mg, 0.26 mmol)의 혼합물에 HATU (198 mg, 0.52 mmol), DIEA (180 mg, 1.32 mmol) 및 tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (72 mg, 0.26 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 역상 컬럼 (물 중 0.1% $NH_3.H_2O$/CH_3CN)으로 정제하여 표제 생성물 (32 mg, Y: 45%)을 회색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 493.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.22 (m, 3H), 3.93 - 3.92 (m, 1H), 3.56 - 3.51 (m, 4H), 3.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 0.97 - 0.93 (m, 4H).

[1637] *단계 2: 7-사이클로프로폭시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일) 이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1638] 3M HCl/EA (4 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(7-사이클로프로폭시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (32 mg, 0.065 mmol)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 물 (5 mL)에 용해시키고 동결 건조하여 표제 생성물 (15 mg, 65%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 393.0. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.13 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 4.27 - 4.26 (m, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 4H), 3.49 - 3.41 (m, 4H), 2.54 (s, 3H), 1.06 (d, J = 16.7 Hz, 4H).

[1639] **실시예 117. (S)-7-메톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 713).**



[1640]

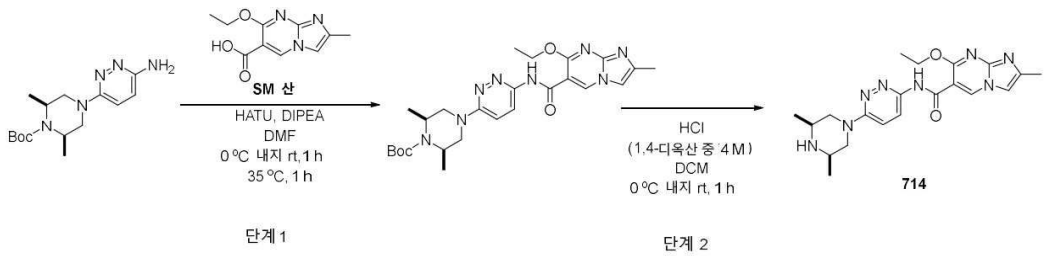
[1641] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1642] 톨루엔 (15 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (244 mg, 0.83 mmol) 및 6-브로모-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (200 mg, 0.83 mmol)의 혼합물에 $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0.08 mmol), Xantphos (96 mg, 0.17 mmol) 및 Na_2CO_3 (264 mg, 2.49 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 CO로 3회 충전하고 100℃에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 431-2(200 mg, 64%)를 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H^+)$: 482.1.

[1643] *단계 2: (S)-7-메톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1644] EA/HCl(6 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.414 mmol)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.1% HCl/ACN)로 정제하여 표제 생성물 (66 mg, 38%)을 적색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H^+)$: 382.1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.17 (s, 1H), 8.41 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.50 - 4.38 (m, 2H), 4.22 (s, 3H), 3.56 - 3.43 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1645] **실시예 118. N-(6-((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 714).**



[1646]

[1647] *단계 1: tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

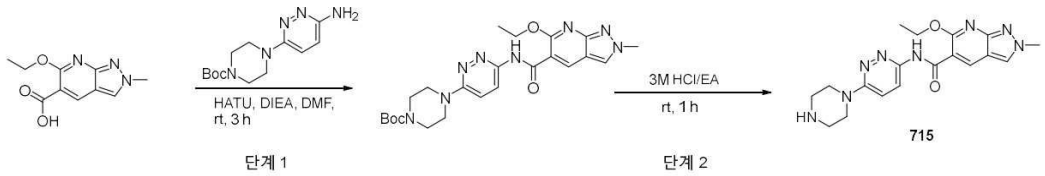
[1648] DMF (1.5 mL) 중 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복실산 (40 mg, 0.181 mmol)를 아르곤 하에서

빙조에서 교반한 용액에 HATU (104 mg, 0.274 mmol)를 첨가했다. 반응을 아르곤 하에 빙조에서 10분 동안 교반했다. Tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (72 mg, 0.234 mmol)에 이어, DIPEA (0.15 mL, 0.908 mmol)를 첨가했다. 그 다음 아르곤 하에 실온에서 1시간 동안, 그 다음 35℃에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, 실온에서 30분 동안 교반하고 여과했다. 여과 케이크를 물로 세척하고, EtOAc (50 mL)에 용해시키고, 황산화나트륨 상에서 건조하고 농축 건조하여 조질의 원하는 생성물 (18 mg, 수율: 15%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$): 511.4.

[1649] *단계 2: N-(6-((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1650] DCM (2.0 mL) 중 tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (18 mg, 0.035 mmol)를 아르곤 하에 빙조에서 교반한 용액에 HCl (1,4-디옥산 중 4 M) (0.5 mL, 2.0 mmol)를 첨가했다. 반응을 아르곤 하에 실온에서 1시간 동안 교반하자 고체가 침전되었다. 반응 혼합물을 농축했다. 잔류물을 DCM (2.0 mL)에 현탁시키고, 침전물을 여과하고 표제 생성물 (11 mg, 수율: 69%)을 담황색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$): 411.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.73 - 9.67 (m, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.37 - 9.26 (m, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.62 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.46 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.40 - 3.27 (m, 2H), 3.01 (t, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[1651] **실시예 119. 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복스아미드 (화합물 715).**



[1652]

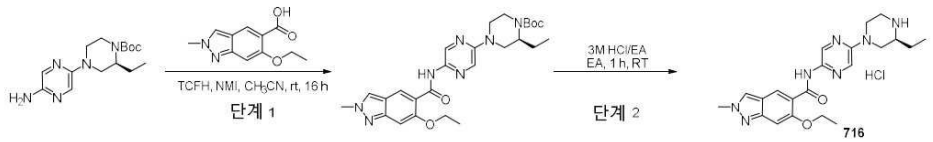
[1653] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1654] DMF (3 mL) 중 6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 (100 mg, 0.45 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (151 mg, 0.54 mmol), HATU (258 mg, 0.68 mmol) 및 DIEA (292 mg, 2.26 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 3시간 동안 교반했다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 H_2O (5 mL)에 붓고 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조하여 표제 생성물 (80 mg, Y: 37%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H)^+$: 483.2

[1655] *단계 2: 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복스아미드의 제조.*

[1656] 3M HCl/EA (3 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.14 mmol)의 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% NH_3H_2O/ACN)로 정제하여 표제 생성물 (22.6 mg, Y: 36.9%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$): 383.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.54 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.49 - 3.42 (m, 4H), 2.85 - 2.76 (m, 4H), 1.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1657] **실시예 120. (S)-6-에톡시-N-(5-(3-에틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 HCl 염 (화합물 716).**



[1658]

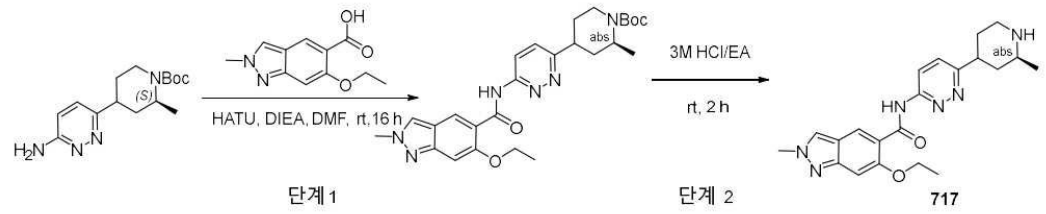
[1659] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(5-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피라진-2-일)-2-에틸피페라진-1-카르복실레이트.*

[1660] MeCN (3 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(5-아미노피라진-2-일)-2-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.65 mmol), 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (143.3 mg, 0.65 mmol) 및 NMI (160 mg, 1.95 mmol)의 교반한 용액에 TCFH (273 mg, 0.98 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 ACN (2 X 15 mL)로 세척하고, 진공에서 건조하여 표제 생성물 (200 mg, Y: 60.24%)을 회백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 510.3.

[1661] *단계 2: (S)-6-에톡시-N-(5-(3-에틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 HCl 염.*

[1662] 3M EtOAc/HCl (3 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(5-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피라진-2-일)-2-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.20 mmol)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 물 (5 mL)에 용해시키고 동결건조하여 표제 생성물 (37.46 mg, Y: 46.6%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 410.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 9.30 - 9.10 (m, 2H), 9.07 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 3.36 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.50 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 1.02 (t, *J* = 8 Hz, 3H).

[1663] **실시예 121. 6-에톡시-2-메틸-N-(6-((2S)-2-메틸피페리딘-4-일) 피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 (화합물 717).**



[1664]

[1665] *단계 1: tert-부틸 (2S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도) 피리다진-3-일)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트의 제조.*

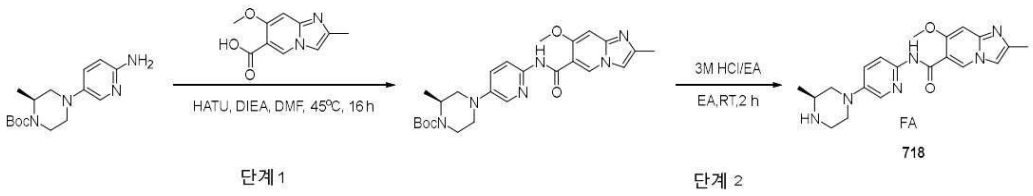
[1666] DMF (2 mL) 중 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (53 mg, 0.24 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 (2S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (70 mg, 0.24 mmol), HATU (137 mg, 0. 36 mmol) 및 DIEA (154 mg, 1.20 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 H_2O (5 mL)로 희석하고 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조하여 표제 생성물 (50 mg, Y: 38.6%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H^+)$: 495.2.

[1667] *단계 2: 6-에톡시-2-메틸-N-(6-((2S)-2-메틸피페리딘-4-일) 피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드의 제조.*

[1668] 3 M HCl/EA (2 mL) 중 tert-부틸 (2S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도) 피리다진-3-일)-2-메틸피페리딘-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.10 mmol)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 H_2O (5 mL)로 희석하고, EA (10 mLx3)로 추출했다. 수성층을 진공에서 농축하고 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.1% $NH_3.H_2O$/ACN)로 정제하여 표제 생성물 (5.6 mg, 14.1%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H^+)$: 395.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.19 (s, 3H), 3.22 - 3.03 (m, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 1.94

(t, *J* = 14.1 Hz, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.65 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.41 (dd, *J* = 23.9, 12.4 Hz, 1H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1669] **실시예 122. (S)-7-메톡시-2-메틸-N-(5-(3-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 포르메이트 (화합물 718).**



[1670]

[1671] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1672] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리딘-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.30 mmol)의 혼합물에 HATU (148 mg, 0.36 mmol), DIEA (168 mg, 1.20 mmol) 및 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (80 mg, 0.36 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 45℃에서 16시간 동안 교반했다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, EA (20 mL X3)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축하여 표제 생성물 (120 mg, 69.36%)을 황색 고체로 얻었다.

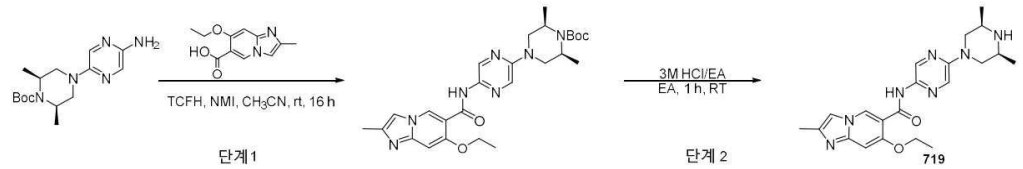
ESI-MS $(M+H)^+$: 481.3.

[1673] *단계 2: (S)-7-메톡시-2-메틸-N-(5-(3-메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 포르메이트의 제조.*

[1674] EA (3 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.20 mmol)의 혼합물에 3 M HCl/EA (3 mL)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 조물질을 Prep-HPLC(물 중 0.05% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (38 mg, Y: 48.10%)을 황색 고체로 얻었다.

ESI-MS $(M+H)^+$: 381.2. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.06 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.82 (t, *J* = 15.3 Hz, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.08 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1675] **실시예 123. N-(5-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 719).**



[1676]

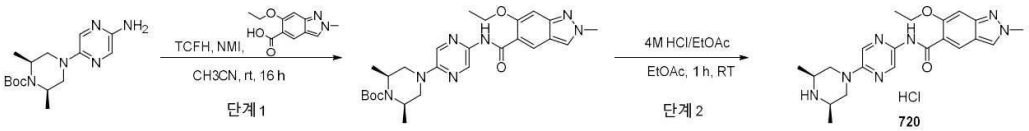
[1677] *단계 1: tert-부틸 (2S,6R)-4-(5-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피라진-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1678] ACN (5 mL) 중 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (72 mg, 0.33 mmol), tert-부틸 (2R,6S)-4-(5-아미노피라진-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.33 mmol) 및 NMI (80 mg, 0.99 mmol)의 혼합물에 TCFH (137 mg, 0.49 mmol)를 첨가하고 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 침전물을 여과 수거하고, 물로 세척하고 건조하여 표제 생성물 (130 mg, Y: 78.3%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 510.3.

[1679] *단계 2: N-(5-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조.*

[1680] 3M EA/HCl (4 mL) 중 tert-부틸 (2S,6R)-4-(5-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피라진-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.20 mmol)의 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.1% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 화합물 (40 mg, 수율: 50%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$): 410.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.39 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 2.80 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.48 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.26 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[1681] **실시예 124. N-(5-((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 720).**



[1682]

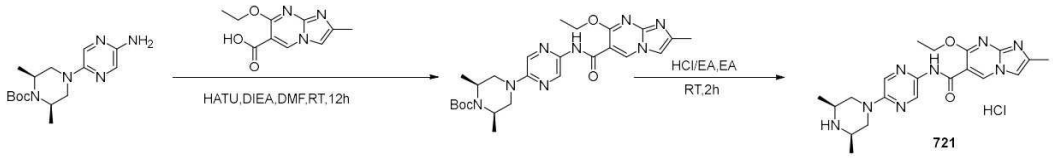
[1683] *단계 1: tert-부틸 (2R,6S)-4-(5-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피라진-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트.*

[1684] CH_3CN (2 mL) 중 tert-부틸 (2R,6S)-4-(5-아미노피라진-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.33 mmol)의 혼합물에 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (71.7 mg, 0.33 mmol), TCFH (136.92 mg, 0.49 mmol) 및 NMI (80.2 mg, 0.98 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반했다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 여과하고 필터 케이크를 CH_3CN (15 mLx3)으로 세척하고, 진공에서 농축하여 표제 생성물 (85 mg, Y: 51.3%)을 황색 고체로 얻었다.

[1685] *단계 2: N-(5-((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1686] EtOAc (5 mL) 중 tert-부틸 (2R,6S)-4-(5-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피라진-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (85 mg, 0.157 mmol)의 혼합물에 4 M EtOAC·HCl (5 mL)를 첨가했다. 혼합물을 R.T.에서 1시간 동안 교반했다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타냈다. 고체를 여과하여 수집하고, DCM으로 세척하고 진공 하에 건조하여 표제 화합물을 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$): 410.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.58 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.42 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 4.27 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.38 - 3.26 (m, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 1.50 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[1687] **실시예 125. N-(5-((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 721).**



[1688]

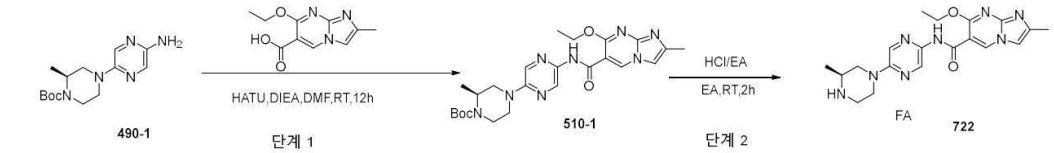
[1689] *단계 1: tert-부틸 (2R,6S)-4-(5-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미도)피라진-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1690] DMF (10 mL) 중 tert-부틸 (2R,6S)-4-(5-아미노피라진-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (556 mg, 1.81 mmol)의 혼합물에 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복실산 (400 mg, 1.81 mmol), DIEA (1.17 g, 9.05 mmol) 및 HATU (2.1 g, 5.43 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 물로 희석한 후, 혼합물을 여과하고 케이크를 MeOH (6 mL)로 세척하고 건조하여 표제 생성물 (380 mg, 41.2%)을 백색 고체로 얻었다 ESI-MS ($M+H)^+$: 511.2.

[1691] *단계 2: N-(5-((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1692] EA (3 mL) 중 tert-부틸 (2R,6S)-4-(5-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미도)피라진-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (380 mg, 0.75 mmol)의 용액에 3M HCl/EA (3 mL)를 첨가하고 rt에서 2시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 여과하고 고체를 진공 하에 건조하여 표제 생성물 (200 mg, 60.2%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 411.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 10.72 (s, 1H), 9.84 - 9.72 (m, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.42 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.61 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 2H), 2.44 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H).

[1693] **실시예 126. (S)-7-에톡시-2-메틸-N-(5-(3-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 포르메이트 (화합물 722).**

[1694] 

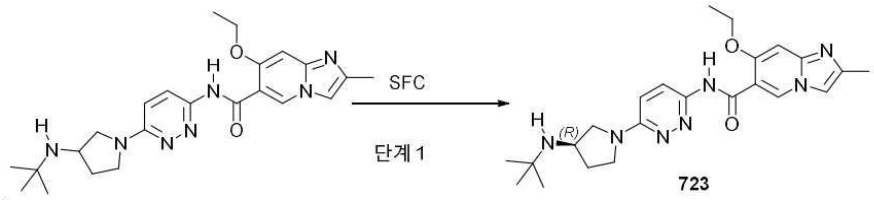
[1695] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(5-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미도)피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1696] DMF (2 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(5-아미노피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.34 mmol)의 혼합물에 HATU (155 mg, 0.41 mmol), DIEA (176 mg, 1.37 mmol) 및 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복실산 (113 mg, 0.51 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반했다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응을 물 (10 mL)로 희석하고, EA (30 mL)로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하고, 건조하고 농축하여 표제 생성물 (150 mg, 89%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 497.1.

[1697] *단계 2: (S)-7-에톡시-2-메틸-N-(5-(3-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 포르메이트의 제조.*

[1698] EA/HCl (4 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(5-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미도)피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.30 mmol)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타내고, 혼합물을 농축하고 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/ACN)로 정제하여 표제 생성물 (24 mg, Y: 20%)을 회백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H^+)$: 397.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.53 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.22 - 4.16 (m, 2H), 3.15 - 3.12 (m, 1H), 2.99 - 2.93 (m, 2H), 2.91 - 2.88 (m, 1H), 2.67 - 2.64 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

[1699] **실시예 127. (R)-N-(6-(3-(tert-부틸아미노)피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 723).**

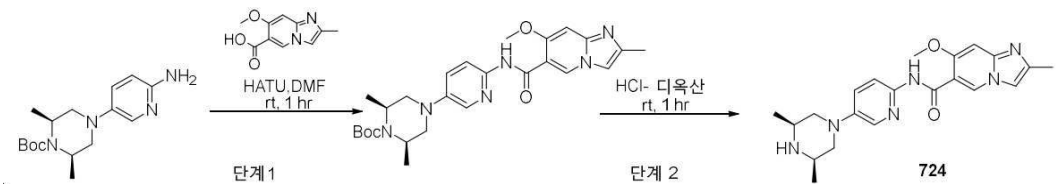
[1700] 

[1701] *단계 1: (R)-N-(6-(3-(tert-부틸아미노)피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조.*

[1702] N-(6-(3-(tert-부틸아미노)피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (40 mg, 0.092 mmol)를 키랄 SFC (EtOH/n-헥산)로 분리하여 (R)-N-(6-(3-(tert-부틸아미노)피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복

스아미드 (14.85 mg, Y: 37.1%)를 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 4.28 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.38 - 3.36 (m, 1H), 3.26 - 2.86 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.20 - 2.17 (m, 1H), 1.77 - 1.75 (m, 1H), 1.50 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H). ESI-MS (M+H)$^+$: 438.2.

[1703] **실시예 128. N-(5-((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 724).**

[1704] 

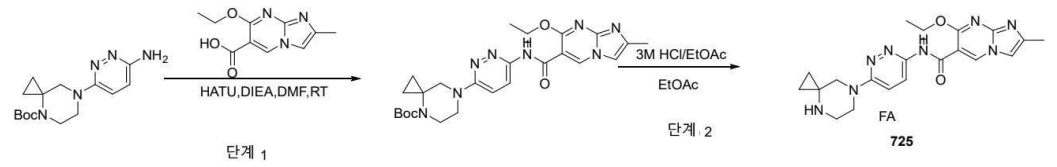
[1705] *단계 1: tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1706] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-아미노피리딘-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (48.0 mg, 0.16 mmol)의 혼합물에 DIEA (60.4 mg, 0.47 mmol), HATU (89.0 mg, 0.23 mmol) 및 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (32.1 mg, 0.17 mmol)을 첨가하고 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 H_2O (20 mL)로 희석하고 생성 혼합물을 EA (50 mL x 2)로 추출했다. 유기층을 합하고, 염수 (20 mL x3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (60 mg, 69.7% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H$^+$): 495.4.

[1707] *단계 2: N-(5-((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피리딘-2-일)-7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조.*

[1708] 1N HCl-디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (60.0 mg, 0.12 mmol)의 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고 Prep-HPLC(물 중 0.05% NH_4HCO_3/CH_3CN)로 정제하여 표제 화합물을 얻고 표제 생성물 (12.48 mg, 26.7% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H$^+$): 395.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (dd, *J* = 9.1, 3.1 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 2.90-2.82 (m, 2H), 2.29 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.13 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.03 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H).

[1709] **실시예 129. N-(6-(4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-7-일)피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 포름산 (화합물 725).**

[1710] 

[1711] *단계 1: tert-부틸 7-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트의 제조.*

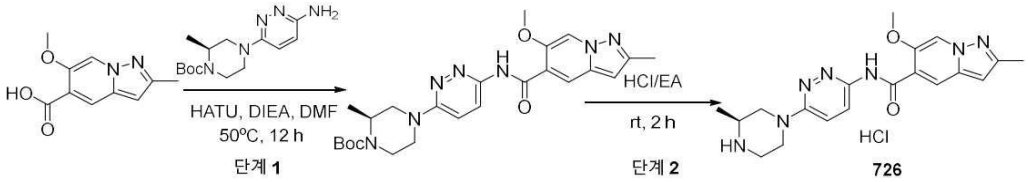
[1712] DMF (5 mL) 중 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복실산 (54.34 mg, 0.25 mmol)의 혼합물에 HATU (93 mg, 0.25 mmol) 및 DIEA (105.7 mg, 0.82 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 0.5시간 동안 교반했다. tert-부틸 7-(6-아미노피리다진-3-일)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (50 mg, 0.16 mmol)를 첨가했다. 결과 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 생성

물 (50 mg, 수율: 60%)을 제공했다. ESI-MS (M+H)$^+$: 509.3.

[1713] **실시예 130. 표 2에서 강조한 화합물의 제조.**

[1714] EA (3 mL) 중 tert-부틸 7-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-4,7-디아자스피로[2.5]옥탄-4-카르복실레이트 (50 mg, 0.098 mmol)의 용액에 EA 중 3M HCl (3 mL)를 첨가했다. 혼합물을 2시간 동안 rt에서 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (5.6 mg, 수율: 14%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 409.1. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.54 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.52 - 3.49 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.91 - 2.84 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.56 - 0.44 (m, 4H).

[1715] **실시예 131. (S)-6-메톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 726).**

[1716] 

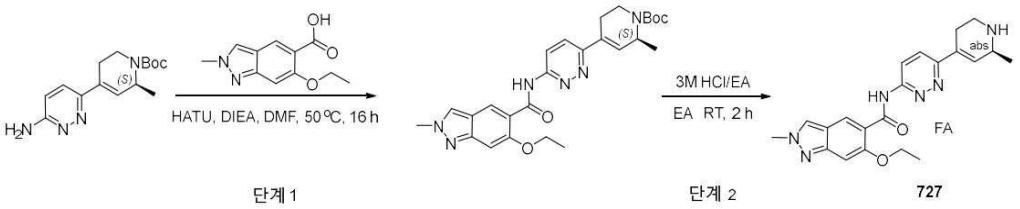
[1717] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(6-메톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1718] DMF (3 mL) 중 6-메톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실산 (160 mg, 0.77 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (336 mg, 1.16 mmol), HATU (354 mg, 0.92 mmol) 및 DIEA (400 mg, 3.10 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석하고, EA (20 mLx3)로 추출하고, 합한 유기층을 진공에서 농축하여 표제 생성물 (250 mg, Y: 62%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H$^+$): 482.2.

[1719] *단계 2: (S)-6-메톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1720] 3M HCl/EA (4 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(6-메톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (250 mg, 0.519 mmol)의 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반했다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 침전물을 여과하여 표제 생성물 (70 mg, Y: 35%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H$^+$): 382.5. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.33 - 8.30 (m, 2H), 8.22 - 8.15 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 4.48 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.62 - 3.51 (m, 3H), 3.41 - 3.32 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.45 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[1721] **실시예 132. (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(6-(6-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 포르메이트 (화합물 727).**

[1722] 

[1723] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-6-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

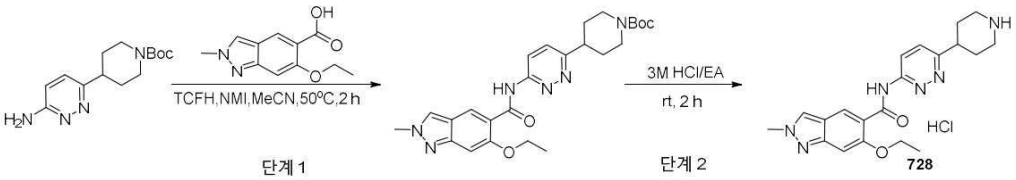
[1724] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

(400 mg, 1.38 mmol)의 용액에 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (365 mg, 1.66 mmol), DIEA (712 mg, 5.52 mmol) 및 HATU (630 mg, 1.66 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, 침전물을 여과하고, 물 (20 mL)로 세척하고 진공에서 농축하여 표제 생성물 (300 mg, 44.12%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 493.2.

[1725] *단계 2: (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(6-(6-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 포르메이트의 제조.*

[1726] EA (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-6-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (300 mg, 0.61 mmol)의 용액에 3 M HCl/EA (6 mL)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (48.75 mg, Y: 18.26%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 393.3. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.65 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.70 - 6.59 (m, 1H), 4.36 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.97 (br s, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.28 - 3.05 (m, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 1.65 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.52 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1727] **실시예 133. 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 728).**

[1728] 

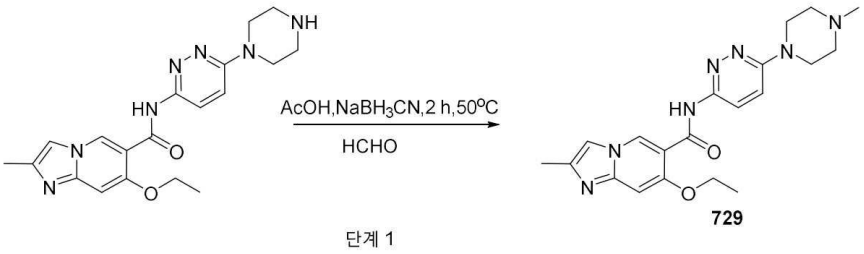
[1729] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2 카르복스아미도)피리다진-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조.*

[1730] MeCN(10 mL) 중 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (240 mg, 0.86 mmol) 및 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (241.2 mg, 1.1 mmol)의 혼합물에 NMI (212.4 mg, 2.59 mmol) 및 TCFH (363.9 mg, 1.29 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 진공 하에 건조하여 표제 생성물 (200 mg, 48.4%)을 백색 고체로 얻고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 481.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.51 - 8.40 (m, 3H), 7.71 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.29 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.06 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.98 - 2.72 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.53 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.43 (s, 9H).

[1731] *단계 2: 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1732] EA/HCl (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.42 mmol)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 동결 건조하여 표제 생성물 (132 mg, 75.6%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 381.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.58 - 8.40 (m, 3H), 7.74 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.29 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 3.13 - 2.97 (m, 2H), 2.16 - 1.97 (m, 4H), 1.52 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1733] **실시예 134. 7-에톡시-2-메틸-N-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 729).**

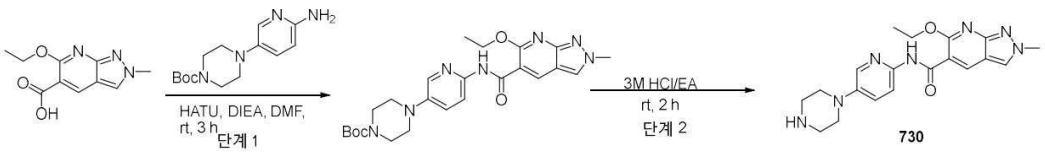


[1734]

[1735] *단계 1: 7-에톡시-2-메틸-N-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조.*

[1736] MeOH (5 mL) 중 7-에톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (70 mg, 0.18 mmol) 및 (HCHO)n (27.6 mg, 0.92 mmol)의 혼합물에 HOAc (33 mg, 0.8 mmol) 및 $NaBH_3CN$ (58 mg, 1.34 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 (2 mL)에 부었다. 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% $NH_3.H_2O$/ACN)로 정제하여 표제 생성물 (26.32 mg, Y: 32.8%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$): 396.2. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.03 (s, 1H), 8.37 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.37 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.66 - 3.59 (m, 4H), 2.62 - 2.56 (m, 4H), 2.38 - 2.34 (m, 6H), 1.64 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1737] **실시예 135. 6-에톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복스아미드 (화합물 730).**



[1738]

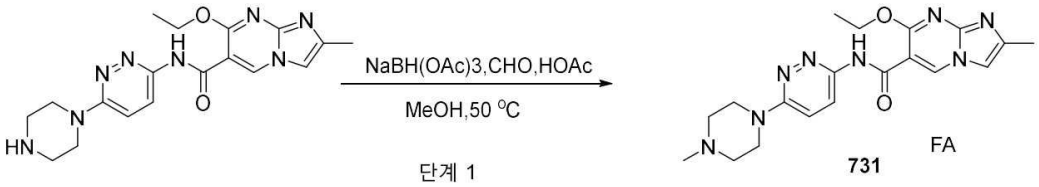
[1739] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복스아미도)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1740] DMF (3 mL) 중 6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 (150 mg, 0.68 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (226 mg, 0.81 mmol), HATU (773 mg, 2.04 mmol) 및 DIEA (438 mg, 3.4 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 3시간 동안 교반했다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 물 (5 mL)로 희석하고 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조하여 조생성물 (150 mg, Y: 45.9%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 482.3.

[1741] *단계 2: 6-에톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피리딘-2-일)-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복스아미드의 제조.*

[1742] 3M HCl/EA (3 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복스아미도)피리딘-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.31 mmol)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물에 H_2O (5 mL)를 첨가하고, EA (10 mL*3)로 추출하고, 수성층을 진공에서 농축하고 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% $NH_3.H_2O$/ACN)로 정제하여 표제 생성물 (72.6 mg, Y: 55.8%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$): 382.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 4.55 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.09 - 3.04 (m, 4H), 2.87 - 2.82 (m, 4H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1743] **실시예 136. 7-에톡시-2-메틸-N-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 포름산 (화합물 731).**

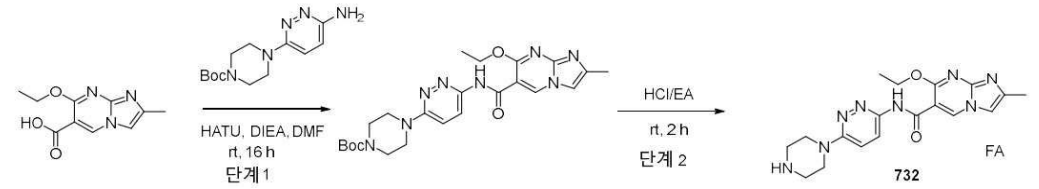


[1744]

[1745] *단계 1: 7-에톡시-2-메틸-N-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 포름산의 제조.*

[1746] MeOH (10 mL) 중 7-에톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 (110 mg, 0.288 mmol), AcOH (52 mg, 0.864 mmol)의 혼합물에 $NaBH(OAc)_3$ (305 mg, 1.440 mmol) 및 (HCHO)n (43 mg, 1.44 mmoL)를 첨가했다. 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축했다. 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.1% FA /ACN)로 정제하여 표제 생성물 (11.0 mg, Y: 10%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$): 397.1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.34 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.76 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.72 - 3.66 (m, 4H), 2.73 - 2.68 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.62 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

[1747] **실시예 137. 7-에톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 포르메이트 (화합물 732).**



[1748]

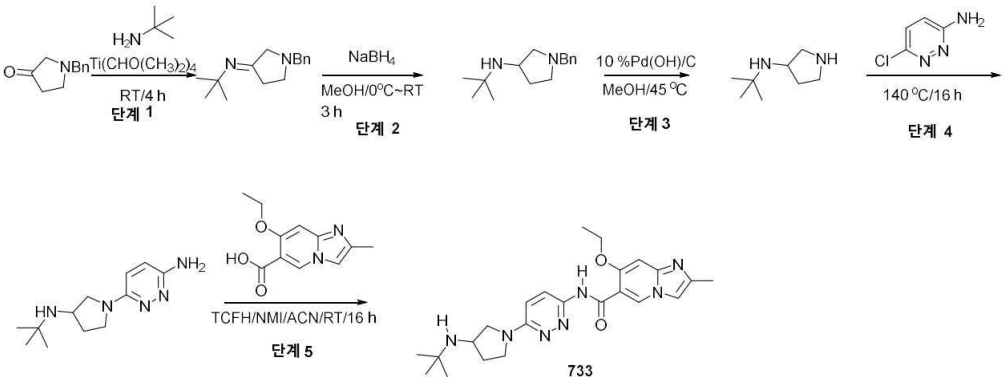
[1749] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조 [1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1750] DMF (10 mL) 중 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복실산 (159 mg, 0.72 mmol)의 혼합물에 HATU (408 mg, 1.08 mmol) 및 DIEA (462 mg, 3.58 mmol)를 첨가하고 혼합물을 40℃에서 0.5시간 동안 교반했다. 그 다음 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.72 mmol)를 첨가하고 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 H_2O (15 mL)로 희석하고 10분 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 농축하여 표제 생성물 (250 mg, 조질)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H)^+$: 483.1.

[1751] *단계 2: 7-에톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복스아미드 포르메이트의 제조.*

[1752] 3M HCl/EA (2 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조 [1, 2-a] 피리미딘-6-카르복스아미도) 피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (90 mg, 0.187mmol)의 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.1 FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (19.96 mg, Y: 28%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$): 383.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.28 - 8.08 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.54 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.61 - 3.56 (m, 4H), 3.01 - 2.94 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1753] **실시예 138. N-(6-(3-(tert-부틸아미노)피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 733).**



[1754]

[1755] *단계 1: (E)-1-벤질-N-(tert-부틸)피롤리딘-3-이민의 제조.*

[1756] 건조 바이알을 1-벤질피롤리딘-3-온 (20 g, 0.114 mol), 2- 메틸프로판-2-아민 (19.2 g, 0.263 mol) 및 티타늄 테트라이소프로판올레이트 (29.2 mL, 0.103 mol)로 충전했다. 혼합물을 N_2로 15분 동안 퍼징한 후 실온에서 2시간 동안 교반했다. 결과 (E)-1-벤질-N-(tert-부틸)피롤리딘-3-이민은 추가 정제 없이 다음 단계에 사용했다 (30 g, 조질). ESI-MS $(M+H)^+$: 231.2.

[1757] *단계 2: 1-벤질-N-(tert-부틸)피롤리딘-3-아민의 제조.*

[1758] (E)-1-벤질-N-(tert-부틸)피롤리딘-3-아민 (26.3 g, 0.11 mol)의 혼합물에 건조 메탄올 (260 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. $NaBH_4$ (8 g, 0.22 mol)를 천천히 분할 첨가했다 (주의: 매우 발열 반응). 가스 방출이 줄어들면 혼합물을 실온으로 가온하고 2시간 동안 rt에서 교반했다. 완료되면, 0.1 M NaOH 용액 (100 mL)을 첨가하자 티타늄 염이 침전되었다. 양상(biphasic) 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 메탄올로 세척했다. 용매를 진공 하에서 제거하고 조질의 오일을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (DCM/MeOH=10:1)로 정제하여 표제 화합물 (10 g, 37.7% 수율)을 흑색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 233.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33 - 7.30 (m, 4H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 3.62 - 3.53 (m, 2H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.71 - 2.63 (m, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 2.11 (dd, J = 8.9, 7.3 Hz, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.07 (s, 9H).

[1759] *단계 3: N-(tert-부틸)피롤리딘-3-아민의 제조.*

[1760] 활성 탄소 상 수산화팔라듐 (300 mg, 10% wt)을 함유한 오븐 건조한 둥근 바닥 플라스크에 1-벤질-N-(tert-부틸)피롤리딘-3-아민 (3 g, 0.013 mol) 및 MeOH (20 mL)를 첨가했다. 혼합물을 H_2로 5분 동안 충전하고, H_2 풍선을 플라스크의 꼭대기에 장치하고 반응을 16시간 동안 45℃에서 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH로 세척하고 농축하여 N-(tert-부틸)피롤리딘-3-아민 (1.5 g, 81.7% 수율)을 무색 액체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 143.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.43 - 3.38 (m, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 2H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 1H), 1.14 - 1.08 (m, 9H).

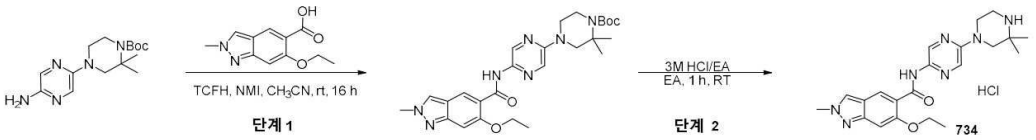
[1761] *단계 4: 6-(3-(tert-부틸아미노)피롤리딘-1-일)피리다진-3-아민의 제조.*

[1762] N-(tert-부틸)피롤리딘-3-아민 (1 g, 6.99 mmol) 및 6-클로로피리다진-3-아민 (757 mg, 6.99 mmol)의 혼합물을 140℃에서 16시간 동안 가열했다. rt로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 MeOH (10 mL)로 희석하고, 침전물을 여과하고, MeOH (2 mL)로 세척하고 진공에서 건조하여 6-(3-(tert-부틸아미노)피롤리딘-1-일)피리다진-3-아민 (500 mg, 30.2% 수율)을 갈색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 236.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 1H), 3.37 - 3.33 (m, 1H), 2.45 - 2.24 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).

[1763] *단계 5: N-(6-(3-(tert-부틸아미노)피롤리딘-1-일)피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조.*

[1764] ACN (10 mL) 중 6-(3-(tert-부틸아미노)피롤리딘-1-일)피리다진-3-아민 (200 mg, 0.85 mmol) 및 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (187 mg, 0.85 mmol)의 혼합물에 TCFH (359 mg, 1.28 mmol) 및 NMI (209 mg, 2.55 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 혼합물을 여과하고, 조질의 고체를 Prep-HPLC (물 중 0.05% $NH_3.H_2O$ /CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (60 mg, Y: 16.1%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 438.1. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.03 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.37 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 1H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.37 - 2.30 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.66 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.22 (s, 9H).

[1765] **실시예 139. N-(5-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 734).**

[1766] 

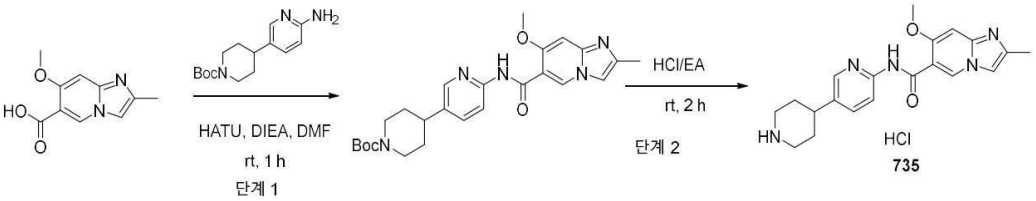
[1767] *단계 1: tert-부틸 4-(5-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피라진-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1768] MeCN (15 mL) 중 tert-부틸 4-(5-아미노피라진-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (556 mg, 1.81 mmol) 및 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (400 mg,1.81 mmol)의 혼합물에 DIEA (1.17 g, 9.050 mmol) 및 HATU (2.1 g, 5.43 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 3시간 동안 교반했다. 물로 희석한 후, 혼합물을 여과하고 케이크를 MeOH (6 mL)로 세척하고 건조하여 표제 생성물 (300 mg, 32.4%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 510.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.45 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.31 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.89 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.56 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 1.69 - 1.66 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.42 (s, 6H).

[1769] *단계 2: N-(5-(3,3-디메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1770] EA (5 mL) 중 tert-부틸 4-(5-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피라진-2-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.59 mmol)의 혼합물에 EA/HCl (5 mL)을 첨가했다. 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 농축한 후, 잔류물을 pre-HPLC로 정제하여 표제 생성물 (97 mg, 37%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 410.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 9.51 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.27 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.79 (br s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.22 (br s, 2H), 1.50 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (s, 6H).

[1771] **실시예 140. 7-메톡시-2-메틸-N-(5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일) 이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 735).**

[1772] 

[1773] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조.*

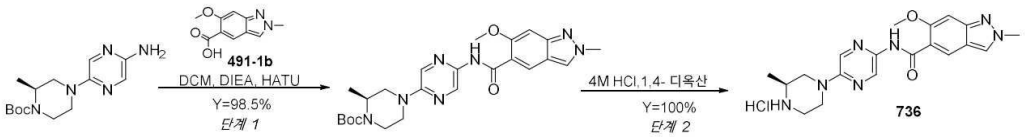
[1774] DMF (5 mL) 중 7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (74 mg, 0.36 mmol), HATU (103 mg, 0.27 mmol), tert-부틸 4-(6-아미노피리딘-3-일)피페리딘-1- 카르복실레이트 (50 mg, 0.18 mmol) 및 DIEA (70 mg, 0.54 mmol)의 혼합물을 r.t.에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고 EtOAc

(30 mL)로 추출했다. 유기층을로 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 증발시켜 조질의 표제 화합물을 얻었다. 조물질을 역상 컬럼 (물 중 0.1% FA/CH_3CN)으로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (40 mg, 48% 수율), ESI-MS $(M+H)^+$: 466.3.

[1775] *단계 2: 7-메톡시-2-메틸-N-(5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일) 이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1776] tert-부틸 4-(6-(7-메톡시-2-메틸이미다조[1,2-a] 피리딘-6-카르복스아미도)피리딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (40 mg, 0.086 mmol)를 3M HCl/EA 용액 (5 mL)에 용해시키고 혼합물을 r.t.에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과 수거하고, EA (3 mL x 3)으로 세척하고 진공 하에 건조하여 표제 화합물을 하이드로클로라이드 염으로 얻었다 (15 mg, 48% 수율). ESI-MS $(M+H)^+$: 366.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.20 (br s, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.44 - 3.27 (m, 2H), 3.07 - 2.86 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.02 - 1.80 (m, 4H).

[1777] **실시예 141. (S)-6-메톡시-2-메틸-N-(5-(3-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 736).**



[1778]

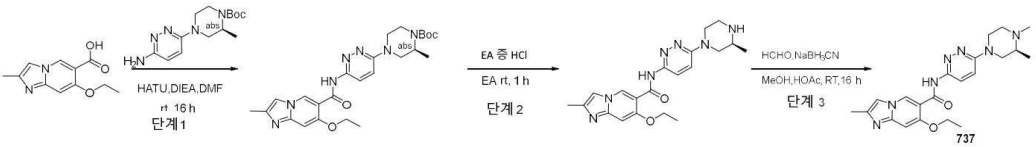
[1779] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(5-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1780] DCM (10 mL) 중 6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (214 mg, 1.04 mmol)의 용액에 DIEA (0.48 mL, 3.12 mmol), HATU (488 mg, 1.56 mmol), 및 tert-부틸 (S)-4-(5-아미노피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 화합물 (300 mg, 1.04 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 DCM (50 mL)로 희석하고 염수로 세척했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (EA/PE = 100/1 내지 40/1)로 정제하여 표제 화합물 (460 mg, 0.96 mmol)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H^+)$: 482.1.

[1781] *단계 2: (S)-6-메톡시-2-메틸-N-(5-(3-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1782] 4M HCl 1,4-디옥산스 (20 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(5-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피라진-2-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (460 mg, 096 mmol)의 현탁액을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 여과하고 고체를 진공에서 농축하여 표제 생성물 (350 mg, 87.5%,)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H^+)$: 382.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.31 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 3.28-3.19 (m, 1H), 3.13 - 2.97 (m, 2H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1783] **실시예 142. (S)-N-(6-(3,4-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 포르메이트 (화합물 737).**



[1784]

[1785] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트tert-부틸의 제조.*

[1786] DMF (5 mL) 중 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (188 mg, 0.85 mmol), tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.68 mmol) 및 DIEA (551 mg, 4.30 mmol)의 용액에 HATU (486 mg, 1.28 mmol)를 rt에서 첨가했다. 혼합물을 16시간 동안 교반했다. 물로 희석한 후, 고체를 여과하여 수집하고, H_2O로 세척하고 진공 건조하여 표제 생성물 (200 mg, Y: 59.2%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 496.2.

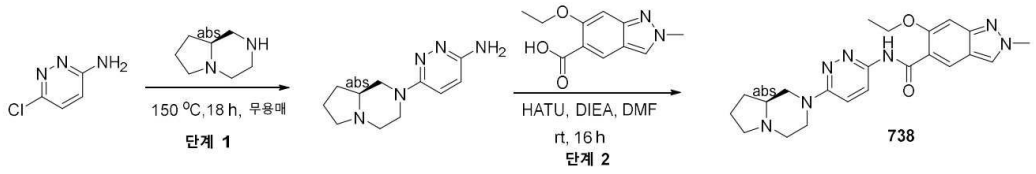
[1787] *단계 2: (S)-7-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조.*

[1788] EtOAc (3 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트tert-부틸 (200 mg, 0.40 mmol)의 용액에 HCl-EA (3M, 3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 농축한 후, 표제 생성물 (160 mg, 수율: 94%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 396.5.

[1789] *단계 3: (S)-N-(6-(3,4-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 포르메이트의 제조.*

[1790] MeOH (5 mL) 중 (S)-7-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (180 mg, 0.46 mmol)의 용액에 (HCHO)n (68 mg, 2.28 mmol) 및 아세트산 (82 mg, 1.37 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반한 후, 나트륨 시아노보로하이드라이드 (24 mg, 0.38 mmol)를 첨가하고 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반했다. 물 (5 mL)를 첨가하고 용액을 진공에서 농축했다. 조물질을 Prep-HPLC(물 중 0.1% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 화합물 (42 mg, 수율: 22.6%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 410.2. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.04 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.37 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.28 (br s, 2H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.89 - 2.86 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.63 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.33 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

[1791] **실시예 143. (S)-6-에톡시-N-(6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리다진-3-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 (화합물 738).**



[1792]

[1793] *단계 1: (S)-6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리다진-3-아민의 제조.*

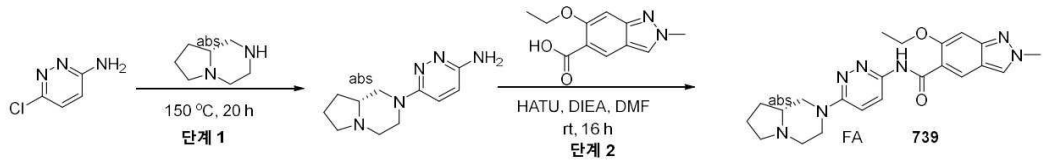
[1794] 6-클로로피리다진-3-아민 (150 mg, 1.16 mmol) 및 (S)-옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진 (293 mg, 2.33 mmol)의 혼합물을 150℃에서 Ar 분위기 하에 18시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, EA (20 mL x 3)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 진공에서 농축하여 표제 생성물 (260 mg, 조질)을 흑색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 220.2.

[1795] *단계 2: (S)-6-에톡시-N-(6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리다진-3-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드의 제조.*

[1796] DMF (4 mL) 중 (S)-6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리다진-3-아민 (200 mg, 0.91 mmol), 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (201 mg, 0.91 mmol) 및 HATU (530 mg, 1.39 mmol)의 용액에 DIEA (235 mg, 1.82 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 Ar 분위기 하에 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EA (40 mLx2)로 추출했다. 유기층을 염수 (8 mL)로 세척하고, 황산화나트륨 상에서 건조하여, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 Prep-HPLC (H_2O 중 0.1% FA/MeCN)로 정제하여 표제 생성물 (30 mg, 7.83%수율)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 422.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.44-4.29 (m, 3H), 4.25-

4.20 (m, 4H), 3.17-3.09 (m, 3H), 2.76 (dd, J = 10.4 Hz, 1H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 2H), 1.92-1.77 (m, 3H), 1.70 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.53-1.49 (m, 1H).

[1797] **실시예 144. (R)-6-에톡시-N-(6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리다진-3-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 포르메이트 (화합물 739).**



[1798]

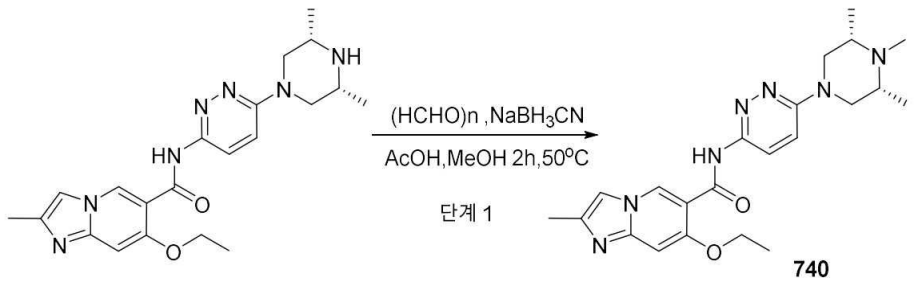
[1799] *단계 1: (R)-6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리다진-3-아민의 제조.*

[1800] 6-클로로피리다진-3-아민 (200 mg, 1.55 mmol) 및 (R)-옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진 (390 mg, 3.10 mmol)의 혼합물을 150℃에서 Ar 분위기 하에 20시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, EA (20 mL x 3)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 진공에서 농축하여 표제 생성물 (350 mg, 조질)을 흑색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 220.2.

[1801] *단계 2: (R)-6-에톡시-N-(6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리다진-3-일)-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 포르메이트의 제조.*

[1802] DMF (4 mL) 중 (R)-6-(헥사하이드로피롤로[1,2-a]피라진-2(1H)-일)피리다진-3-아민 (200 mg, 0.91 mmol), 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (201 mg, 0.91 mmol) 및 HATU (530 mg, 1.39 mmol)의 혼합물에 DIEA (235 mg, 1.82 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 Ar 분위기 하에 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 (20 mL)로 희석하고, EA (40 mLx2)로 추출했다. 유기층을 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산화나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 Prep-HPLC (H_2O 중 0.1% FA/MeCN)로 정제하여 표제 생성물 (32 mg, 8.35%수율)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 422.2. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49 (d, J = 10 Hz, 1H), 8.09 - 8.06 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.04 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.44 - 4.29 (m, 4H), 4.25 - 4.20 (m, 4H), 3.17 - 3.09 (m, 3H), 2.75 (t, J = 12 Hz, 1H), 2.37 - 2.31 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 2H), 1.94 - 1.75 (m, 3H), 1.70 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.54 - 1.51 (m, 1H).

[1803] **실시예 145. 7-에톡시-2-메틸-N-(6-((3S,5R)-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 740).**



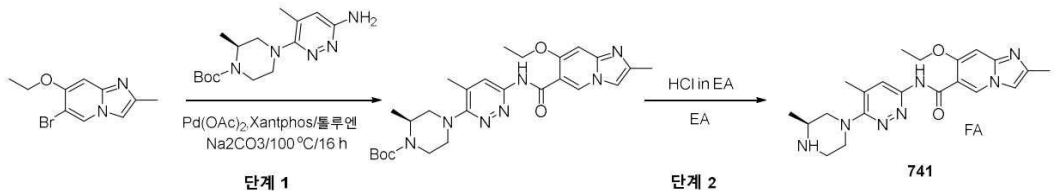
[1804]

[1805] *단계 1: 7-에톡시-2-메틸-N-(6-((3S,5R)-3,4,5-트리메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조.*

[1806] MeOH (7 mL) 중 N-(6-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (70 mg, 0.17 mmol) 및 AcOH (26 mg, 0.43 mmol)의 혼합물에 $NaBH_3CN$ (54 mg, 0.80 mmol) 및 (HCHO)n (25.3 mg, 0.80 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축했다. 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.1% FA /ACN)로 정제하여 표제 생성물 (12 mg, 16.7%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 424.3. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 9.03 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.16 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 2.85 - 2.67 (m, 2H), 2.46 - 2.19 (m, 8H), 1.63 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.2 Hz,

6H).

[1807] **실시예 146. (S)-7-에톡시-2-메틸-N-(5-메틸-6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 포르메이트 (화합물 741).**

[1808] 

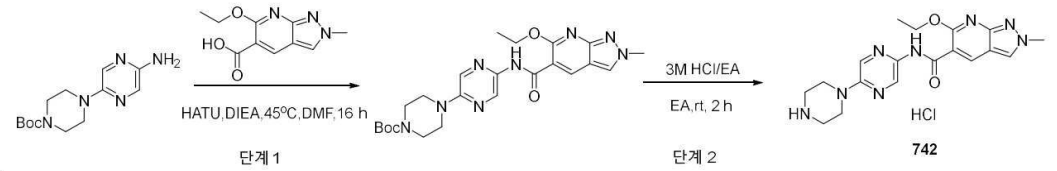
[1809] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)-4-메틸피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1810] 톨루엔 (15 mL) 중 6-브로모-7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘 (200 mg, 0.79 mmol)의 용액에 $Pd(OAc)_2$ (18 mg, 0.079 mmol), Xantphos (91 mg, 0.16 mmol), Na_2CO_3 (251 mg, 2.37 mmol) 및 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노-4-메틸피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (244 mg, 1.18 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 CO로 3회 충전하고 100℃에서 16시간 동안 CO 풍선 하에 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물 (250 mg, 조질)을 회색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 510.2.

[1811] *단계 2: (S)-7-에톡시-2-메틸-N-(5-메틸-6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 포르메이트의 제조.*

[1812] 3M HCl/EtOAc (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)-4-메틸피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (250 mg, 0.49 mmol)의 용액을 2시간 동안 RT에서 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/ACN)로 정제하여 표제 생성물 (6 mg, 2단계에 대해 1.7%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 410.5. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.28 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.28 - 3.25 (m, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 2.92 - 2.84 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.50 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1813] **실시예 147. 6-에톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 742).**

[1814] 

[1815] *단계 1: tert-부틸 4-(5-(6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복스아미도)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

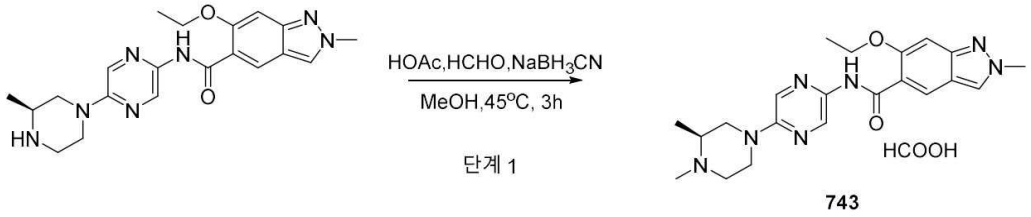
[1816] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 4-(5-아미노피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.69 mmol)의 혼합물에 HATU (314 mg, 0.83 mmol), DIEA (356 mg, 2.76 mmol) 및 6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복실산 (203 mg, 1.56 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반했다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 물 (10 mL)로 희석하고, EA (20 mLx3)로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 농축하여 표제 생성물 (120 mg, 46.33%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 483.3.

[1817] *단계 2: 6-에톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1818] EA (3 mL) 중 tert-부틸 4-(5-(6-에톡시-2-메틸-2H-피라졸로[3,4-b]피리딘-5-카르복스아미도)피라진-2-일)피페

라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.25 mmol)의 혼합물에 3 M HCl/EA (3 mL)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타냈다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.05% HCl/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (83 mg, Y: 87.28%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$): 383.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.21 (brs, 2H), 9.04 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 4.54 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.77 - 3.74 (m, 4H), 3.21 - 3.19 (m, 4H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

[1819] **실시예 148. (S)-N-(5-(3,4-디메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 포르메이트 (화합물 743).**



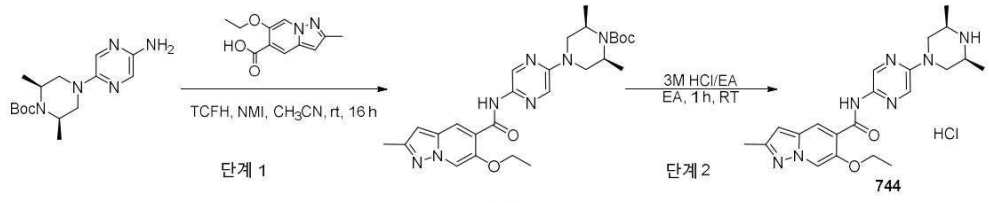
743

[1820]

[1821] *단계 1: (S)-N-(5-(3,4-디메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 포르메이트의 제조.*

[1822] MeOH (10 mL) 중 (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(5-(3-메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 (100 mg, 0.25 mmol)의 혼합물에 HOAc (76 mg, 1.27 mmol) 및 (HCHO)n (38 mg, 1.27 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 45℃에서 1시간 동안 교반했다. 그 다음 $NaBH_3CN$ (49 mg, 0.76 mmol)를 첨가하고 혼합물을 45℃에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 H_2O (3 mL)로 희석하고 농축하고, 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/ACN)로 정제하여 표제 생성물 (44 mg, Y: 38.3%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 410.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.45 - 8.44 (m, 2H), 8.15 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.27 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.12 - 4.03 (m, 2H), 3.13 - 2.86 (m, 3H), 2.76 - 2.58 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.50 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 3H).

[1823] **실시예 149. N-(5-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 744).**



644-

744

[1824]

[1825] *단계 1: tert-부틸 (2S,6R)-4-(5-(6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미도)피라진-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

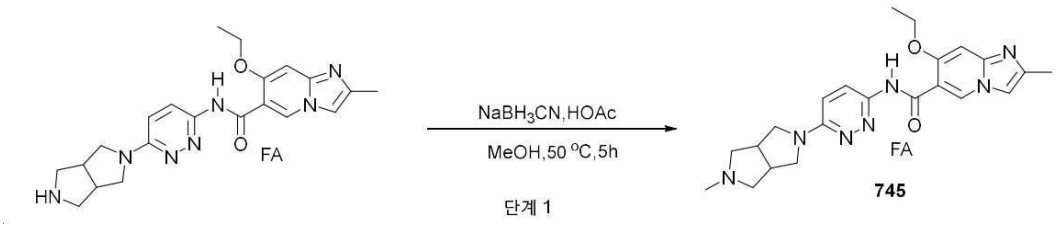
[1826] ACN (10 mL) 중 tert-부틸 (2R,6S)-4-(5-아미노피라진-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.32 mmol)의 용액에 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실산 (78.82 mg, 0.36 mmol) 및 TCFH (140 mg, 0.48 mmol) 및 NMI (80 mg, 0.98 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 r.t.에서 16시간 동안 교반했다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석하고, EA (20 mLx3)로 추출했다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산화나트륨 상에서 건조하여, 진공에서 농축하여 표제 화합물 (100 mg, 61.7%)을 황색 오일로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 510.4. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.25 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 2H), 4.23 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.15 - 4.13 (m, 2H), 3.13 - 3.11 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.29 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[1827] *단계 2: N-(5-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피라진-2-일)-6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르*

복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.

[1828] 3M HCl/EA(2 mL) 중 tert-부틸 (2S,6R)-4-(5-(6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미도)피라진-2-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.19 mmol)의 용액을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 (15 mL)로 희석하고 EA (20 mLx3)로 추출하고, 수성상을 진공에서 농축하고 동결 건조하여 표제 화합물 (85.07 mg, 93.4%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 410.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.42 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H), 4.21 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.31 - 3.30 (m, 2H), 2.95 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H).

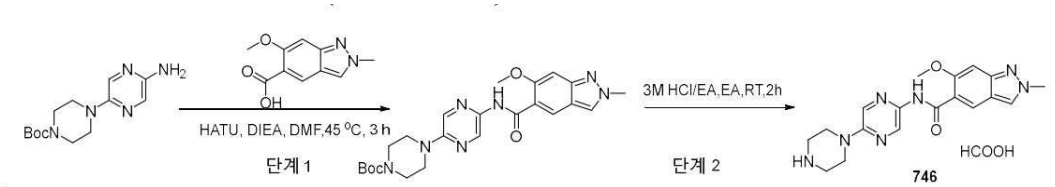
[1829] **실시예 150. 7-에톡시-2-메틸-N-(6-(5-메틸헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 포르메이트 (화합물 745).**

[1830] 

[1831] *단계 1: 7-에톡시-2-메틸-N-(6-(5-메틸헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 포르메이트의 제조.*

[1832] MeOH (10 mL) 중 7-에톡시-N-(6-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리다진-3-일)-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 포르메이트 (130 mg, 0.32 mmol), AcOH (57 mg, 0.96 mmol)의 혼합물에 $NaBH_3CN$ (100 mg, 0.64 mmol) 및 (HCHO)n (135 mg, 1.60 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축했다. 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.1% FA /ACN)로 정제하여 표제 생성물 (52.0 mg, Y: 38.7%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H$^+$): 422.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.04 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.37 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.36 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 11.0, 1.7 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 10.6, 7.0 Hz, 4H), 3.30 - 3.19 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.64 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1833] **실시예 151. 6-메톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 포르메이트 (화합물 746).**

[1834] 

[1835] *단계 1: tert-부틸 4-(5-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

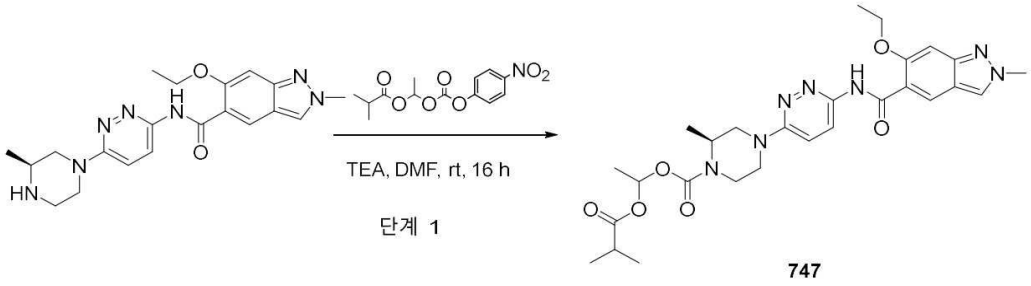
[1836] DMF (6 mL) 중 tert-부틸 4-(5-아미노피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.72 mmol)의 혼합물에 HATU (327 mg, 0.86 mmol), DIEA (370 mg, 2.87 mmol) 및 6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (222 mg, 1.08 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 45℃에서 3시간 동안 교반했다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석하고 EA (30 mL)로 추출했다. 유기상을 염수로 세척하고, 황산화나트륨 상에서 건조하고 농축하여 표제 생성물 (200 mg, 60%)을 갈색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 468.2.

[1837] *단계 2: 6-메톡시-2-메틸-N-(5-(피페라진-1-일)피라진-2-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 포르메이트의 제조.*

[1838] EA (2 mL) 중 tert-부틸 4-(5-(6-메톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피라진-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.21 mmol)의 혼합물에 3M HCl/EA (2 mL)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다.

LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/ACN)로 정제하여 표제 생성물 (35 mg, Y: 40%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 368.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.49 - 3.47 (m, 4H), 2.90 - 2.87 (m, 4H).

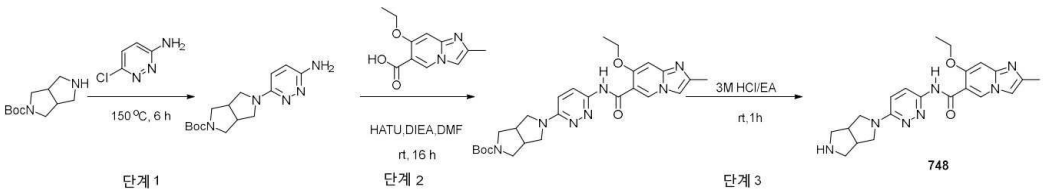
[1839] **실시예 152. 1-(이소부타릴옥시)에틸 (2S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (화합물 747).**

[1840] 

[1841] *단계 1: 1-(이소 부티릴옥시)에틸 (2S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조*

[1842] DMF (5 mL) 중 (S)-6-에톡시-2-메틸-N-(6-(3-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 수소 클로라이이드 (80 mg, 0.20 mmol)의 용액에 1-(((4-니트로페녹시)카르보닐)옥시)에틸 이소부티레이트 (90 mg, 0.30 mmol) 및 TEA (78 mg, 0.60 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 밤새 교반했다. 그 다음 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 Prep-HPLC (H_2O 중 0.05% $NH_3 \cdot H_2O$/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (50 mg, Y: 44.6%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 554.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.46 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 8.28 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 4H), 4.13 - 4.12 (m, 4H), 3.89 - 3.82 (m, 1H), 3.29 - 3.15 (m, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 1.52 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 1.15 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.09 - 1.07 (m, 6H).

[1843] **실시예 153. (7-에톡시-N-(6-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리다진-3-일)-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 포르메이트 (화합물 748).**

[1844] 

[1845] *단계 1: tert-부틸 5-(6-아미노피리다진-3-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트의 제조.*

[1846] tert-부틸 헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (5 g, 23.58 mmol) 및 6-클로로피리다진-3-아민 (1.533 g, 11.79 mmol)의 용액을 150℃에서 6시간 동안 교반했다. 혼합물을 C18 플래시 (물 중 0.1% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (3.2 g, 89%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 306.2.

[1847] *단계 2: tert-부틸 5-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트의 제조.*

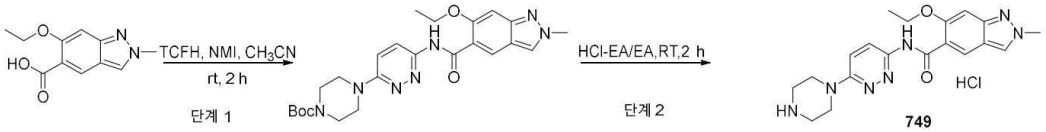
[1848] DMF (5 mL) 중 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (173 mg, 0.79 mmol), tert-부틸 5-(6-아미노피리다진-3-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (200 mg, 0.66 mmol) 및 DIEA (423 mg, 3.28 mmol)의 용액에 HATU (374 mg, 0.99 mmol)를 rt에서 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 교반했다. 물로 희석한 후, 고체를 여과하여 수집하고, H_2O로 세척하고 건조하여 표제 생성물 (300 mg, Y: 90%)을 황색 고체로

얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 508.5.

[1849] *단계 3: (7-에톡시-N-(6-(헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일)피리다진-3-일)-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 포르메이트의 제조.*

[1850] EtOAc (3 mL) 중 tert-부틸 5-(6-(7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미도)피리다진-3-일)헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (300 mg, 0.59 mmol의 용액에 HCl-EA (3M, 3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 농축한 후, 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.1% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (71 mg, 수율: 29.4%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 408.2. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.02 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.09 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.35 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.72 - 3.58 (m, 6H), 3.30 - 3.25 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 1.63 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1851] **실시예 154. 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 749).**

[1852] 

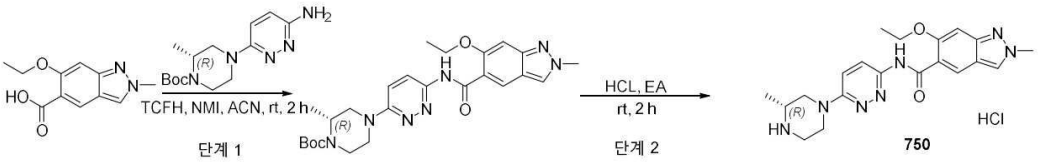
[1853] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1854] ACN (10 mL) 중 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (200 mg, 0.90 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (228 mg, 0.81 mmol), NMI (298 mg, 3.63 mmol) 및 TCFH (510 mg, 1.81 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 진공에서 농축하여 표제 생성물 (280 mg, Y: 75.2%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 482.4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.96 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.59 (br s, 8H), 1.70 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H).

[1855] *단계 2: 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1856] EA (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (250 mg, 0.51 mmol)의 용액에 4M HCl/EA (10 mL)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, EA (10 mL)로 세척하고 동결 건조하여 표제 생성물 (261 mg, 수율: 98.3%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 382.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 9.59 (s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.79 - 7.67 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.26 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.93 - 3.87 (m, 4H), 3.24 - 3.22 (m, 4H), 1.49 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1857] **실시예 155. (R)-6-에톡시-2-메틸 -N-(6-(3-메틸피페라진-1-일) 피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 750).**

[1858] 

[1859] *단계 1: tert-부틸 (R)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도) 피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

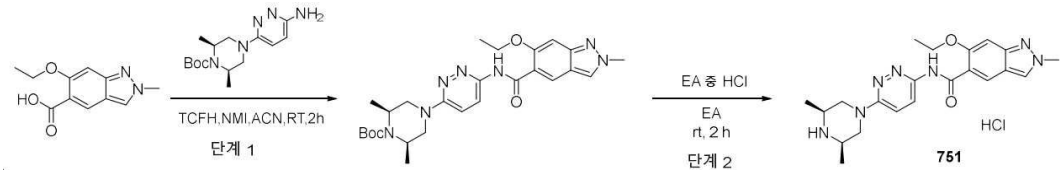
[1860] ACN (5 mL) 중 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (200 mg, 0.90 mmol), tert-부틸 (R)-4-(6-아미노피리

다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (266 mg, 0.90 mmol) 및 NMI (149 mg, 1.81 mmol)의 용액에 TCFH (380 mg 1.36 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 진공 하에서 건조하여 표제 생성물 (117 mg, 33%)을 회백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 496.3.

[1861] *단계 2: (R)-6-에톡시-2-메틸 -N-(6-(3-메틸피페라진-1-일) 피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1862] EA (2 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도) 피리다진-3-일)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.20 mmol)의 용액에 EA 중 4M HCl (2 mL)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서. 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, EA (10 mL)로 세척하고 동결 건조하여 표제 생성물 (31.33 mg, 40%)을 회백색 고체로 제공했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 396.6. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 9.85 - 9.77 (m, 2H), 8.51 - 8.34 (m, 3H), 7.83 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.38 (t, J = 13.6 Hz, 2H), 4.26 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.47 - 3.46 (m, 1H), 3.38 - 3.37 (m, 2H), 3.26 - 3.25 (m, 1H), 3.12 - 3.11 (m, 1H), 1.48 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[1863] **실시예 156. N-(6-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 751).**

[1864] 

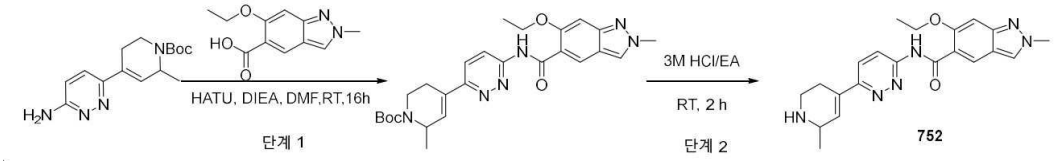
[1865] *단계 1: tert-부틸 (2S,6R)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1866] ACN (15 mL) 중 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (350 mg, 1.59 mmol), tert-부틸 (2S,6R)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (420 mg, 1.36 mmol) 및 NMI (336 mg, 4.00 mmol)의 혼합물에 TCFH (573 mg, 2.05 mmol) rt에서 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, MeCN으로 세척하고 진공 하에서 건조하여 표제 생성물 (450 mg, Y: 55.6%)을 회백색 고체로 제공했다. ESI-MS $(M+H)^+$: 510.4. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 8.46 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 8.27 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.26 - 4.24 (m, 6H), 4.14 (s, 3H), 3.05 (dd, J = 13.0, 4.3 Hz, 2H), 1.53 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[1867] *단계 2: N-(6-((3S,5R)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1868] EA (10 mL) 중 tert-부틸 (2S,6R)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (450 mg, 0.88 mmol)의 혼합물에 3 M HCl/EA (10 mL)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, EA (20 mL)로 세척했고 동결 건조하여 표제 생성물 (321 mg, Y: 88.9%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 410.3. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.48 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 8.20 - 8.19 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 4.56 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.56 - 3.55 (m, 2H), 3.19 (dd, J = 14.3, 11.6 Hz, 2H), 1.57 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.46 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

[1869] **실시예 157. 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(6-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 (화합물 752).**

[1870] 

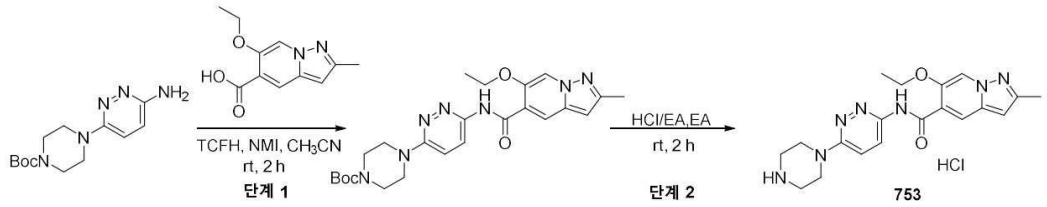
[1871] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-6-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1872] DMF (10 mL) 중 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (185 mg, 0.84 mmol)의 용액에 DIEA (400 mg, 2.12 mmol), HATU (400 mg, 1.05 mmol) 및 4-(6-아미노피리다진-3-일)-6-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (200 mg, 0.70 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 rt에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 물 (30 mL)로 희석했다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고, 진공에서 건조하여 표제 생성물 (45 mg, 10.87%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 493.3.

[1873] *단계 2: 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(6-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드의 제조.*

[1874] 3 M HCl/EA (3 mL) 중 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(6-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 (45 mg, 0.091 mmol)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에 농축했다. 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (10 mg, Y: 28.03%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 393.7. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.69 - 8.54 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 9.4, 5.5 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.86 - 6.39 (m, 1H), 4.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.69 (d, J = 18.9 Hz, 1H), 3.19 - 2.24 (m, 4H), 1.68 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.34 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

[1875] **실시예 158. 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 753).**

[1876] 

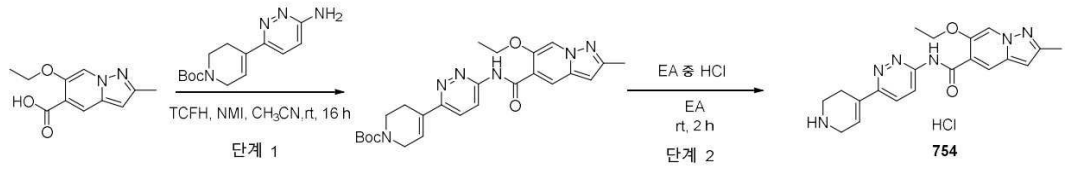
[1877] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1878] ACN (80 mL) 중 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실산 (4.2 g, 19.09 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (5.8 g, 20.90 mmol), NMI (4.7 g, 57.27 mmol), TCFH (8.1 g, 28.63 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 침전물을 여과하고, MeCN으로 세척하고, 진공에서 농축하여 표제 생성물 (8.0 g, 87%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H^+)$: 482.1. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.73 (s, 1H), 8.49 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.04 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.25 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.64 - 3.57 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 1.69 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H).

[1879] *단계 2: 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(피페라진-1-일)피리다진-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1880] EA (50 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페라진-1-카르복실레이트 (4 g, 8.31 mmol)의 혼합물에 3M HCl/EA (50 mL)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. LCMS는 반응이 완료되었음을 나타냈다. 침전물을 여과하고 진공에서 건조하여 표제 생성물 (3.5 g, 86.4%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H^+)$: 382.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.32 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.24 - 4.20 (m, 2H), 3.86 - 3.79 (m, 4H), 3.27 - 3.17 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1881] **실시예 159. 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 754).**

[1882] 

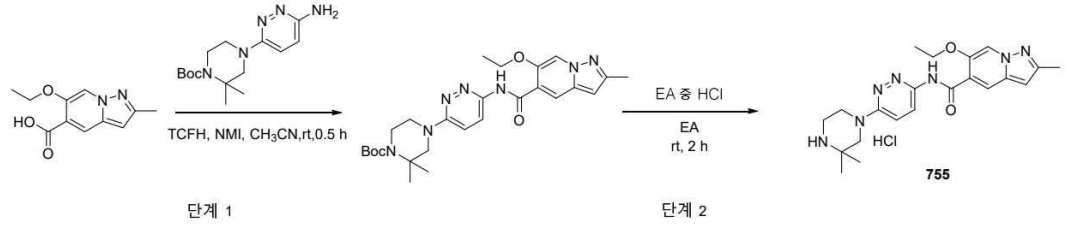
[1883] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1884] CH_3CN (20 mL) 중 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실산 (150 mg, 0.68 mmol)의 용액에 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (188.16 mg, 0.68 mmol), TCFH (285.60 mg, 1.03 mmol) 및 NMI (279.54 mg, 3.42 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, CH_3CN로 세척하고 건조하여 표제 생성물 (200 mg, 수율: 61%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS: $[M+H]^+$: 479.1.

[1885] *단계 2: 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1886] EA (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (200 mg, 0.42 mmol)의 용액에 3M HCl/EA (5 mL)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, EA (50 mL)로 세척하여 동결 건조하여 표제 생성물 (151.6 mg, 수율: 95%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS: $[M+H]^+$: 379.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s, 1H), 9.25 - 9.07 (m, 2H), 8.55 - 8.47 (m, 2H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 2H), 3.88 - 3.83 (m, 2H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.46 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1887] **실시예 160. N-(6-(3,3-디메틸피페라진-1-일) 피리다진-3-일)-6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a] 피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 755).**

[1888] 

[1889] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a] 피리딘-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

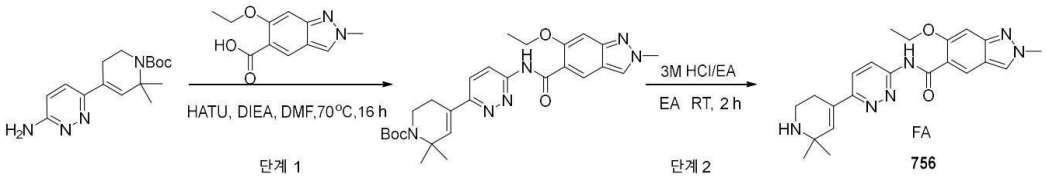
[1890] ACN (3 mL) 중 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a] 피리딘-5-카르복실산 (150 mg, 0.68 mmol), tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (210 mg, 0.68 mmol) 및 NMI (117 mg, 1.42 mmol)의 혼합물에 TCFH (381 mg, 1.36 mol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서. 0.5시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, CH_3CN로 세척하고 건조하여 표제 생성물 (300 mg, 86.4% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 510.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.30 - 8.02 (m, 2H), 7.22 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.22 (dd, J = 13.6, 6.7 Hz, 2H), 3.80 - 3.76 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.51 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.34 (s, 6H).

[1891] *단계 2: N-(6-(3,3-디메틸피페라진-1-일) 피리다진-3-일)-6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a] 피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1892] EA (2 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (280 mg, 0.55 mmol)의 혼합물에 HCl (2 mL, EA 중 4M)를 첨가했다. 혼

합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, EA (20 mL)로 세척하고 동결 건조하여 표제 생성물 (251.78 mg, 95.91% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 410.3. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 9.90 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.20 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.81 (br s, 2H), 3.26 (br s, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.46 - 1.38 (m, 9H).

[1893] **실시예 161. N-(6-(6,6-디메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 포르메이트 (화합물 756).**

[1894] 

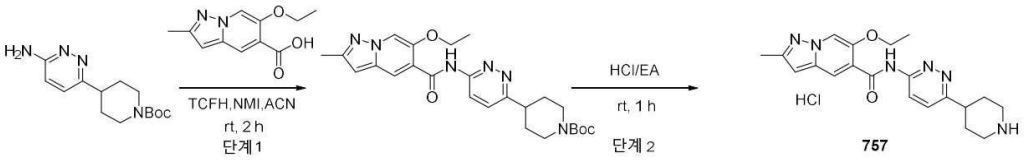
[1895] *단계 1: tert-부틸 (S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1896] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (400 mg, 1.38 mmol)의 용액에 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (365 mg, 1.66 mmol), DIEA (712 mg, 5.52 mmol) 및 HATU (630 mg, 1.66 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석하고 침전물을 여과하고, 물 (20 mL)로 세척하고 진공에서 건조하여 표제 생성물 (300 mg, 44.12%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 507.4. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.24 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.65 - 6.59 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.18 - 4.14 (m, 2H), 2.89 (s, 2H), 1.52 (s, 9 H).

[1897] *단계 2: N-(6-(6,6-디메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)-6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미드 포르메이트의 제조.*

[1898] EA (2 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-6,6-디메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (70 mg, 0.14 mmol)의 용액에 3 M HCl/EA (1 mL)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (6.78 mg, Y: 10.85%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H$^+$): 407.3. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 8.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.03 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.40 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.22 (s, 3H), 4.03 - 3.85 (m, 2H), 2.98 - 2.86 (m, 2H), 1.68 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.60 - 1.47 (m, 6H).

[1899] **실시예 162. 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 757).**

[1900] 

[1901] *단계 1: tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 제조.*

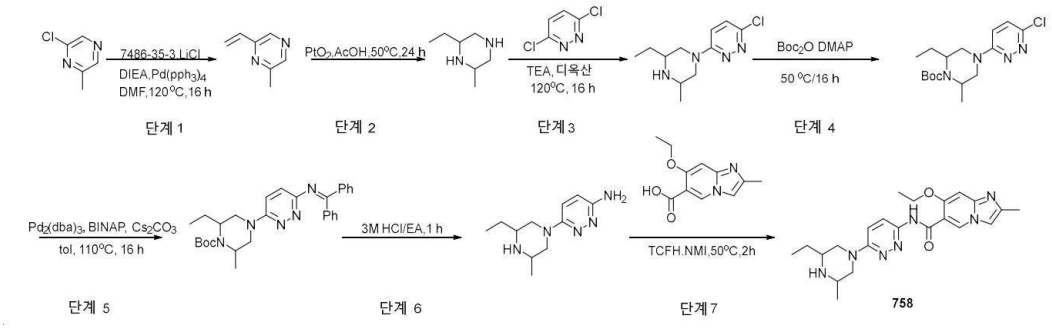
[1902] ACN (10 mL) 중 tert-부틸 4-(6-아미노피리다진-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.54 mmol), 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실산 (130.58 mg, 0.54 mmol)의 혼합물에 NMI (132.84 mg, 1.62 mmol) 및 TCFH (227.61 mg, 0.81 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 진공에서 농축하여 표제 생성물 (80 mg, 30.86%)을 백색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H$^+$): 481.3. ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.23 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.09 - 3.08 (m, 1H), 2.89 - 2.88 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.89 - 1.87 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.47 - 1.39 (m, 12H).

[1903] *단계 2: 6-에톡시-2-메틸-N-(6-(피페리딘-4-일)피리다진-3-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1904] EA/HCl (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-(6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.17 mmol)의 혼합물을 rt에서 1시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 진공에서 건조하여 표제 생성물 (31.83 mg, 49%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H$^+$): 381.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.22 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.39 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 3.04 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.12 - 1.99 (m, 4H), 1.45 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

[1905] **실시예 163. 7-에톡시-N-(6-(3-에틸-5-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 758).**

[1906] 

[1907] *단계 1: 2-메틸-6-비닐피라진의 제조.*

[1908] DMF (100 mL) 중 2-클로로-6-메틸피라진 (4.85 g, 42.92 mmol) 및 트리부틸(비닐)주석 (13.2 g, 42.92 mmol의 혼합물에 LiCl (1.75 g, 42.92 mmol), DIEA (5.37 g, 42.92 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (2.19 g, 1.90 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 N_2로 3회 충전하고 120℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (200 mL)로 희석하고, DCM (250 mLx3)로 추출했다. 합한 유기물을 염수 (200 mLx3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 증발시켰다. 조물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE: EA=4:1)로 정제하여 표제 생성물 (900 mg, Y: 87.7%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 121.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 6.85 (dd, J = 17.5, 10.9 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 17.5, 1.4 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.53 - 2.49 (m, 3H).

[1909] *단계 2: 2-에틸-6-메틸피페라진의 제조.*

[1910] AcOH (50 mL) 중 2-메틸-6-비닐피라진 (4 g, 33.30 mmol)의 혼합물에 PtO_2 (1 g, 4.40 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 H_2로 3회 충전하고 50℃에서 24시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 증발시켰다. 조물질을 (DCM/MeOH=10:1)로 용출하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2 g, 47%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 129.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.88 - 2.65 (m, 3H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 1.84 - 1.82 (m, 3H), 1.33 - 1.17 (m, 2H), 0.96 - 0.89 (m, 3H), 0.88 - 0.82 (m, 3H).

[1911] *단계 3: 3-클로로-6-(3-에틸-5-메틸피페라진-1-일)피리다진의 제조.*

[1912] 1,4-디옥산 (50 mL) 중 2-에틸-6-메틸피페라진 (2 g, 15.50 mmol)의 혼합물에 3,6-디클로로피리다진 (3.47 g, 23.26 mmol) 및 TEA (4.73 g, 46.50 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발시켰다. 조물질을 (DCM/MeOH=10:1)로 용출하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물

(1.5 g, 40%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 241.0.

[1913] *단계 4: tert-부틸 4-(6-클로로피리다진-3-일)-2-에틸-6-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1914] DCM (10 mL) 중 3-클로로-6-(3-에틸-5-메틸피페라진-1-일)피리다진 (1 g, 4.17 mmol)의 혼합물에 디-tert-부틸 디카르보네이트 (7 g, 41.70 mmol) 및 DMAP (1.52 g, 12.5 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응물을 물 (15 mL)로 희석하고, DCM (20 mLx3)으로 추출했다. 합한 유기물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 증발시켰다. 조물질을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (PE: EA=4:1)로 정제하여 표제 생성물 (250 mg, Y: 17.5%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H$^+$): 341.3. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 2H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.25 (dd, *J* = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 13.3, 4.5 Hz, 1H), 1.64 - 1.62 (m, 2 H), 1.49 (s, 9H), 1.27 - 1.20 (m, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

[1915] *단계 5: tert-부틸 4-(6-((디페닐메틸렌)아미노)피리다진-3-일)-2-에틸-6-메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.*

[1916] 1,4 디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-클로로피리다진-3-일)-2-에틸-6-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (140 mg, 0.41 mmol) 및 Cs_2CO_3 (401 mg, 1.23 mmol)의 혼합물에 BINAP (51 mg, 0.24 mmol), $Pd(dba)_3$ (38 mg, 0.04 mmol) 및 디페닐메탄이민 (82 mg, 0.45 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 110℃에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 (15 mL)로 희석하고, DCM (20 mLx3)으로 추출했다. 합한 유기물을 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 진공에서 증발시켜 조질의 표제 생성물 (100 mg, Y: 51.5%)을 황색 오일로 얻었다. ESI-MS (M+H$^+$): 486.3.

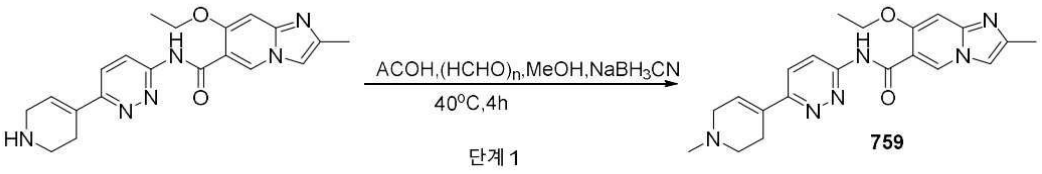
[1917] *단계 6: 6-(3-에틸-5-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-아민 하이드로클로라이드의 제조.*

[1918] EtOAc (2 mL) 중 tert-부틸 4-(6-((디페닐메틸렌)아미노)피리다진-3-일)-2-에틸-6-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.21 mmol)의 혼합물에 3M HCl/EtOAc (2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 rt에서 교반했다. 침전물을 여과하여 표제 화합물 (30 mg, 58.3%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H)$^+$: 222.2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.11 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 2H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.15 (t, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

[1919] *단계 7: 7-에톡시-N-(6-(3-에틸-5-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조.*

[1920] MeCN (3 mL) 중 6-(3-에틸-5-메틸피페라진-1-일)피리다진-3-아민 하이드로클로라이드 (30 mg, 0.11 mmol) 및 7-에톡시-2-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산 (35 mg, 0.16 mmol)의 용액에 NMI (34 mg, 0.44 mmol) 및 TCFH (58 mg, 0.22 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 50℃에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고 Prep-HPLC (물 중 0.05% $NH_3.H_2O$/CH_3CN)로 정제하여 표제 화합물 (1.93 mg, 4.1% 수율)을 황색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.03 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.40 - 8.33 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 - 7.36 (m, 1H), 6.95 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.40 - 4.33 (m, 2H), 4.19 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ESI-MS (M+H)$^+$: 424.3

[1921] **실시예 164. 7-에톡시-2-메틸-N-(6-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (화합물 759).**

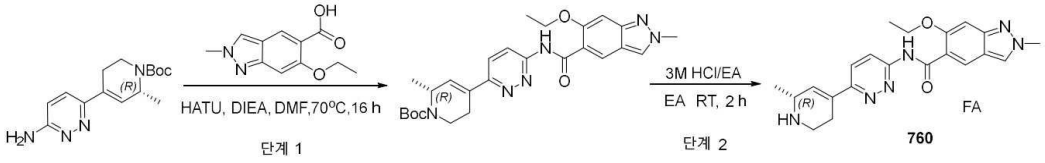


[1922]

[1923] *단계 1: 7-에톡시-2-메틸-N-(6-(1-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드의 제조.*

[1924] MeOH (4 mL) 중 7-에톡시-2-메틸-N-(6-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복스아미드 (40 mg, 0.10 mmol), AcOH (32 mg, 0.52 mmol) 및 $(HCHO)_n$ (16 mg, 0.52 mmol)의 용액에 $NaBH_3CN$ (20 mg, 0.31 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 40℃에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축하여, 잔류물을 Prep-HPLC (물 중 0.05% $NH_3.H_2O$/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (20.41 mg, 100%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 393.2. ^1H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ 9.16 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.44 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.61 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.15 (br s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.67 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

[1925] **실시예 165. (R)-6-에톡시-2-메틸-N-(6-(6-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 포르메이트 (화합물 760).**



[1926]

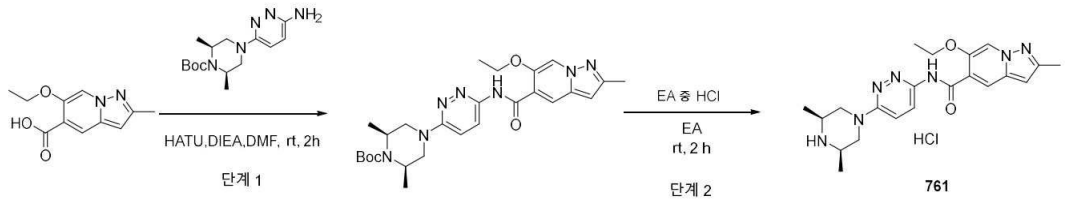
[1927] *단계 1: tert-부틸 (R)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-6-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트의 제조.*

[1928] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-6-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (400 mg, 1.38 mmol)의 용액에 6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복실산 (365 mg, 1.66 mmol), DIEA (712 mg, 5.52 mmol) 및 HATU (630 mg, 1.66 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 70℃에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 H_2O (10 mL)로 희석하고 침전물을 여과하고, H_2O (20 mL)로 세척하고 진공에서 건조하여 표제 생성물 (250 mg, 36.76%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H)^+$: 493.3. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.24 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.72 - 7.60 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.82 - 4.65 (m, 1H), 4.35 (q, *J* = 13.9, 6.9 Hz, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.02 - 2.79 (m, 2H), 1.74 - 1.71 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.31 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[1929] *단계 2: (R)-6-에톡시-2-메틸-N-(6-(6-메틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)피리다진-3-일)-2H-인다졸-5-카르복스아미드 포르메이트의 제조.*

[1930] EA (5 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸-2H-인다졸-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-6-메틸-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (250 mg, 0.51 mmol)의 용액에 3 M HCl/EA (5 mL)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물을 진공에서 농축했다. 조물질을 Prep-HPLC (물 중 0.05% FA/CH_3CN)로 정제하여 표제 생성물 (95.07 mg, Y: 42.79%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS $(M+H^+)$: 393.2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.23 (s, 1H), 8.52 - 8.44 (m, 3H), 8.27 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 35.3 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 2.94 - 2.85 (m, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 2H), 1.54 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H).

[1931] **실시예 166. N-(6-((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드 (화합물 761).**

[1932] 

[1933] 단계 1: tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제조.

[1934] DMF (10 mL) 중 6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복실산 (500 mg, 2.27 mmol), tert-부틸 (2S,6R)-4-(6-아미노피리다진-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (696.89 mg, 2.27 mmol)의 혼합물에 HATU (1293.9 mg, 3.40 mmol) 및 DIEA (1171.32 mg, 9.08 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 H2O (30 mL)로 희석하고, 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조하여 표제 생성물 (520 mg, 수율: 44.93%)을 갈색 고체로 얻었다. ESI-MS (M+H+): 510.2. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.81 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 - 8.05 (m, 2H), 7.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 4H), 4.20 - 4.14 (m, 2H), 3.06 (dd, J = 13.0, 4.3 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.50 - 1.42 (m, 12H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

[1935] *단계 2: N-(6-((3R,5S)-3,5-디메틸피페라진-1-일)피리다진-3-일)-6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드의 제조.*

[1936] EA/HCl (5 mL) 중 tert-부틸 (2R,6S)-4-(6-(6-에톡시-2-메틸피라졸로[1,5-a]피리딘-5-카르복스아미도)피리다진-3-일)-2,6-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (520 mg, 1.02 mmol)의 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반했다. 침전물을 여과하고, EA로 세척하고 진공에서 건조하여 표제 생성물 (350 mg, 83.69%)을 황색 고체로 얻었다. ESI-MS ($M+H^+$): 410.4. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.75 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.47 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.21 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.39 - 3.29 (m, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.44 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

[1937] **본 개시 화합물의 생물학적 활성**

[1938] 본 개시의 화합물의 생물학적 활성은 본원에 기술된 검정법을 이용하여 결정되었다.

[1939] **실시예 76. 미니-유전자 리포터 검정 - PMS1**

[1940] 각각의 표적 부위에 대한 미니 유전자 리포터 구성체는 먼저 대안적으로 건너뛴 서열, 바로 상류 및 하류 인트론의 서열, 바로 상류 및 하류 엑손의 서열을 포함하여 관심 영역을 PCR 증폭하여 구성할 수 있다. 그런 다음 증폭된 서열의 3'말단을 반딧불이 루시퍼라제 리포터 유전자에 결찰하여 pcDNA3.1 벡터 골격에 클로닝할 수 있다. 최종 리포터 구성체는 리포펙타민 3000 형질감염 시약을 사용하여 HEK293 세포에 일시적으로 형질감염될 수 있다. 리포터 구성체에 건너뛴 엑손의 포함을 유도할 수 있는 화합물은 리포터 반딧불이 루시퍼라제 활성을 증가시킬 것이다.

[1941] 테스트 화합물을 이중으로 희석하여 검정 플레이트에 분배할 수 있다. 일시적 미니 유전자 리포터 세포주 스톡을 다시 현탁하여 검정 플레이트에 분배한다. 그런 다음 검정 플레이트를 원심분리하고 배양한다. 루시퍼라제 시약 (예를 들어, Promega®의 ONE-Glo 반딧불이 루시퍼라제 시약)을 검정 플레이트에 추가하고 발광 (RLU) 신호를 기록할 수 있다. EC_{50} 값은 레벤버그-마퀴트(Levenberg-Marquardt) 알고리즘에서 곡선 피팅을 통해 결정할 수 있다.

[1942] 아래 **표 D**에서, A는 IC_{50} (μM) < 1 μM를 나타내고, B는 IC_{50} (μM) 1 μM 내지 < 10 μM를 나타내고, C는 IC_{50} (μM) 10 μM 내지 < 50 μM를 나타낸다. 아래 **표 D**에서, A는 5 μM μM에서 >75% 효과를 나타내고, B는 5 μM μM에서 50 내지 <75% 효과를 나타내고, C는 5 μM에서 <50% 효과를 나타낸다.

표 D. – PMS1 검정 데이터

화합물 번호 #	PMS1 IC50 (uM)	5uM 에서 PMS1 % 효과
101		C
102		C
103		C
104		C
105		C
106		C
107		B
108	B	
109		A
110	A	
111	A	
112		C
113	B	
114	A	
115	A	
116		C
117		C
118	A	
119	B	
120	B	
121		C
122	A	
123	B	
124	B	
125	A	
126	A	
127	B	
128	A	
129	B	
130	A	
131		B
132	A	
133	A	
134		C
135		C
136		B
137		B

[1943]

138		A
139		A
140		A
141		B
142		A
143		A
144		B
145		C
146		C
147	A	
148		C
149		A
150		C
151		C
152		C
153		C
154	A	
155	A	
156	A	
157	A	
158	A	
159		B
160	A	
161		A
162		
163		A
164		A
165	A	
166		C
167		B
168		A
169		B
170		A
171		A
172		B
173	B	
174	A	
175	A	
176	A	
177	A	

[1944]

178	A	
179	A	
180	A	
198	A	
199	A	
205	A	
206	A	
207	A	
208	A	A
209	A	
210	A	
211	C	
212	B	
213	A	
214	A	
215	A	
216	A	
217	A	
218	B	
219	A	
220	A	
221	A	
222	B	
224	A	
225	A	
226	B	
227	B	
228	A	
229	A	
230	B	
231	B	
232	B	
233	B	
234	B	
235	B	
236	B	
237	B	
238	B	
239	B	
240	B	

[1945]

241	B	
242	B	
243	B	
244	A	
245	B	
246	B	
247	B	
248	B	
249	B	
250	B	
251	B	
252	B	
253	B	
254	C	
255	A	
256	B	
257	B	
258	B	
259	B	
260	B	
261	B	
262	B	
263	B	
264	B	
265	B	
266	A	
267	B	
268	B	
269	B	
270	B	
271	B	
272	B	
273	B	
274	B	
275	B	
276	A	
277	B	
278	B	
279	A	
280	A	

[1946]

281	B	
282	A	
283	B	
284	B	
285	B	
286	B	
287	B	
288	B	
289	B	
290	A	
291	B	
292	B	
293	B	
294	A	
295	A	
296	B	
297	B	
298	B	
299	B	
300	B	
301	B	
302	A	
303		B
304		A
305		A
306		C
307		B
308		C
309		A
310		C
311		C
312		C
313		C
314		C
315		C
316		B
317		C
318		C
319		C
320		C

[1947]

321		A
322		C
323		C
324		C
325		C
326		A
327		C
328		C
329		C
330		C
331		C
332		A
333		C
334		C
335		C
336		
337		C
338		A
339		A
340		B
341		C
342		C
343		A
344		C
345		
346		
347		C
348		B
349		C
350		B
351		C
352		A
353		C
354		C
355		A
356		C
357		C
358		B
359		C
360		A

[1948]

361		A
362		C
363		A
364		B
365		A
366		A
367		A
368		
369		
370		A
371		A
372		A
373		A
374		A
375		B
376		A
377		B
378		C
379		
380		C
381		C
382		C
383		C
384		C
385		C
386		C
387		
388		C
389		
390		C
391		C
392		C
393		C
394		C
395		C
396		
397		C
398		C
399		C
400		C

[1949]

[1950]

401		
402		
403		C
404		
405		C
406		C
407		C
408		C
409		C
410		A
411		C
412		C
413		C
414		C
415		C
416		B
417		C
418		C
419		C
420		
421		C
422		C
423		C
424		C
425		C
426		C
427		C
428		C
429		C
430		
431		C
432		C
433		C
434		C
435		C
436		C
437		C
438		C
439		C
440		C

441		C
442		A
443		C
444		C
445		C
446		C
447		C
448		C
449		C
450		C
451		C
452		C
453		B
454		C
455		C
456		
457		
458		
459		C
460		C
461		
462		C
463		A
464		B
465		C
466		C
467		C
468		C
469		C
470		C
471		
472		C
473		C
474		
475		C
476		
477		B
478		B
479		C
480		A

[1951]

[1952]

481		C
482		
483		C
484		C
485		C
486		
487		A
488		
489		C
490		B
491		
492		B
493		C
494		C
495		C
496		A
497		A
498		
499		C
500		C
501		
502		A
503		A
504		
505		B
506		
507		C
508		
509		C
510		C
511		
512		
513		C
514		
515		
516		C
517		A
518		C
519		A
520		

521		
522		C
523		C
524		C
525		B
526		A
527		C
528		C
529		B
530		A
531		C
532		C
533		C
534		B
535		A
536		C
537		C
538		B
539		C
540		A
541		C
542		C
543		
544		C
545		C
546		A
547		A
548		A
549		A
550		A
551		A
552		A
553		A
554		A
555		C
556		A
557		A
558		A
559		A
560		

[1953]

[1954]

561		A
562		C
563		C
564		C
565		
566		C
567		C
568		C
569		C
570		C
571		C
572		C
573		C
574		C
575		C
576		C
577		C
578		C
579		A
580		
581		C
582		C
583		C
584		C
585		
586		
587		C
588		C
589		
590		A
591		C
592		C
593		C
594		B
595		C
596		B
597		C
598		C
599		C
600		C

601		
602		
603		C
604		C
605		C
606		C
607		C
608		C
609		C
610		C
611		C
612		C
613		C
614		
615		C
616		
617		C
618		C
619		C
620		
621		
622		
623		C
624		
625		B
626		
627	B	
628	A	
629	A	
630	A	
631		
632		
633		
634		
635		
636		
637		
638		
639		A
640		

[1955]

641		
642		
643		A
644		B
645		
646		B
647		
648		C
649		B
650		A
651		
652		B
653		C
654		A
655		
656		C
657		
658		
659		A
660		
661		C
662		A
663		A
664		A
665		
666		B
667		A
668		
669		C
670		
671		C
672		B
673		C
674		B
675		
676		B
677		A
678		A
679		C
680		

[1956]

681		
682		
683		C
684		
685		B
686		A
687		A
688		A
689		A
690		B
691		A
692		A
693		A
694		A
695		A
696		B
697		A
698		A
699		
700	A	
701		A
702	A	
704	A	
705	A	
706		A
707		A
708	A	
709	A	
710	A	
711	A	
712	A	
713	A	
714	A	
715	A	
716	A	
717	A	
718	A	
719	A	
720	A	
721	B	

[1957]

722	B	
723	B	
724	B	
725	B	
726	B	
727	B	
728	B	
729	B	
730	B	
731	B	
732	B	
733	B	
734	B	
735	B	
736	B	
737	B	
738	B	
739	B	
740	B	
741	B	
742	B	
743	B	
744	B	
745	B	
746	B	
747		A
748		A
749		A
750		A
751		A
752		A
753		A
754		A
755		A
756		A
757		A
758		A
759		A
760		A
761		A

[1958]

[1959] 등가물

[1960] 본 개시의 하나 이상의 실시양태에 대한 세부 사항은 상기 첨부된 설명에 기재되어 있다. 본 개시의 실시 또는 테스트에는 본 명세서에 기재된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 재료가 사용될 수 있지만, 이제 바람직한 방법 및 재료가 설명된다. 본 개시의 다른 특징, 목적 및 장점은 설명 및 청구항으로부터 명백할 것이다. 명세서 및 첨부된 청구항에서 단수 형태는 문맥에서 달리 명시되지 않는 한 복수의 참조 대상을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시가 속하는 기술 분야에서 통상의 기술자에게 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 출판물은 참조에 의해 통합된다.

[1961] 전술한 설명은 예시의 목적으로만 제시되었으며, 개시된 정확한 형태로 제한하려는 것이 아니라 본원에 첨부된 청구범위에 의해 제한하려는 의도이다.