



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0047046
(43) 공개일자 2019년05월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) *A61K 31/433* (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) *A61K 31/5355* (2006.01)
C07D 231/12 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 417/04* (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2013.01)
A61K 31/4178 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2019-7010671
 (22) 출원일자(국제) 2017년09월06일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2019년04월12일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2017/050197
 (87) 국제공개번호 WO 2018/052772
 국제공개일자 2018년03월22일
- (30) 우선권주장
 62/394,779 2016년09월15일 미국(US)

- (71) 출원인
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
- (72) 발명자
파드야나 아닐 케이.
 미국 코네티컷주 06877 릿지필드 피오 박스 368
 릿지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이
 코포레이션브이피 아이피 리갈 내
- 장 중화**
 미국 코네티컷주 06877 릿지필드 피오 박스 368
 릿지버리 로드 900 베링거 인겔하임 유에스에이
 코포레이션브이피 아이피 리갈 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장훈

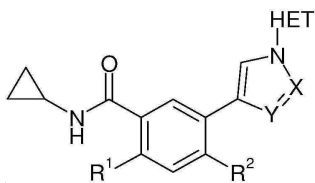
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 RIPK2의 저해제로서의 헤테로아릴 카복스아미드 화합물

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 각종 질환 및 장애의 치료에 이들 화합물을 사용하는 방법, 이들 화합물의 제조 방법, 및 이들 방법에 유용한 중간체에 관한 것이다.

화학식 (I)



상기 화학식 (I)에서, R¹, R², X, Y, 및 HET는 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/427 (2013.01)
A61K 31/433 (2013.01)
A61K 31/437 (2013.01)
A61K 31/5355 (2013.01)
C07D 231/12 (2013.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 403/04 (2013.01)
C07D 417/04 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)

(72) 발명자

러펠 사빈

미국 코네티컷주 06877 릿지필드 피오 박스 368 릿지버리 로드 900 베링거 인켈하임 유에스에이 코포레이션브이피 아이피 리갈 내

유 마울린

미국 코네티컷주 06804 브룩필드 릿지우드 드라이브 48

류 평룡

미국 코네티컷주 06877 릿지필드 피오 박스 368 릿지버리 로드 900 베링거 인켈하임 유에스에이 코포레이션브이피 아이피 리갈 내

밀러 크레이그 앤드류

미국 코네티컷주 06877 릿지필드 피오 박스 368 릿지버리 로드 900 베링거 인켈하임 유에스에이 코포레이션브이피 아이피 리갈 내

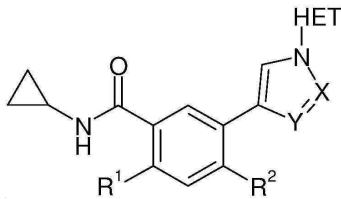
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

화학식 (I)



상기 화학식 (I)에서,

X는 N이고 Y는 CH이거나;

X는 CH이고 Y는 N이고;

HET는 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴 환이고, 여기서, 각각의 헤테로아릴 환은 R³ 및 R⁴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체 그룹으로 임의로 치환되거나;

HET는 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴 환이고, 여기서, 각각의 헤테로아릴 환은 R^a 및 R^b로부터 선택된 2개의 치환체 그룹으로 치환되고, 여기서, R^a 및 R^b는, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, R³ 및 R⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 5 내지 6원 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R¹은 수소 또는 F이고;

R²는 C₁₋₃알킬 또는 Cl이고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로

(a) -H,

(b) -OR⁵,

(c) -O-C₁₋₆알킬-O-C₁₋₃알킬,

(d) -O-C₃₋₆사이클로알킬,

(e) -C(O)R⁵,

(f) 옥소, C₃₋₆사이클로알킬, -CO₂R⁵, -O-C₁₋₆알킬, 아릴, -N(R⁵)(R⁶), 또는 -C(O)N(R⁵)(R⁶)로 임의로 치환된 1 내지 3개의 -OH, 플루오린, 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬,

(g) 1 내지 3개의 -OH, 1 내지 3개의 플루오린, C₁₋₆알킬, -OC₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-OC₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-OH, CF₃, -OC₃₋₆사이클로알킬, -CO₂H, -CO₂R⁵, C₃₋₆사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, C₃₋₆헤테로사이클릴, N(R⁵)(R⁶), 또는 -C(O)N(R⁵)(R⁶)로 임의로 치환된 C₃₋₆사이클로알킬,

(h) -CO₂R⁵,

(i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,

(k) $-S(O)_nR^5$,

(l) 할로젠 및 $-S(O)_nC_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 할로젠, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_nCO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬, C_{1-6} 알킬하이드록실, C_{1-3} 알킬-CN, 옥소, 페닐로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 그룹,

(m) N, S 또는 O를 함유하는, 4 내지 10원 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릭 그룹으로서, 여기서, 각각의 헤테로사이클은 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환, 할로젠, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬 및 $-C_{1-3}$ 알킬- $C(O)N(R^5)(R^6)$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, 그룹,

(n) 아릴,

(o) $-N(R^5)(R^6)$

로부터 선택되고;

R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 $-H$, 4 내지 6원 헤테로사이클릭, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬- $C(O)-C_{1-3}$ 사이클로알킬 및 $-(C_{1-6})$ 알킬로부터 선택되고, 여기서, 각각의 R^5 및 R^6 은 독립적으로 $-OH$, C_{3-6} 사이클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-NH-C_{1-3}$ 알킬 또는 $-N-(C_{1-3}\text{-알킬})_2$ 로 임의로 치환되거나;

R^5 및 R^6 은, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 메틸로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

n 은 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

X 는 N이고 Y 는 CH이거나;

X 는 CH이고 Y 는 N이고;

Het는 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴 및 티아디아졸릴로부터 선택된 5원 헤테로아릴 환이고, 여기서, 각각의 헤테로아릴 환은 R^3 및 R^4 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체 그룹으로 임의로 치환되거나;

Het는 피라졸릴 및 이미다졸릴로부터 선택된 5원 헤테로아릴 환이고, 여기서, 각각의 헤테로아릴 환은 R^a 및 R^b 로부터 선택된 2개의 치환체 그룹으로 치환되고, 여기서, R^a 및 R^b 는, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, R^3 및 R^4 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 5 내지 6원 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^1 은 수소 또는 F이고;

R^2 는 C_{1-3} 알킬 또는 Cl이고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로

(a) $-H$,

- (b) $-OR^5$,
- (c) $-O-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬,
- (d) $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬,
- (e) $-C(O)R^5$,
- (f) 옥소, C_{3-6} 사이클로알킬, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, 아릴, $-N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된 1 내지 3개의 $-OH$, 플루오린, 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,
- (g) 1 내지 3개의 $-OH$, 1 내지 3개의 플루오린, C_{1-6} 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬- OC_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- OH , CF_3 , $-OC_{3-6}$ 사이클로알킬, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, C_{3-6} 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, C_{3-6} 헤테로사이클릴, $N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬,
- (h) $-CO_2R^5$,
- (i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,
- (j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,
- (k) $-S(O)_nR^5$,
- (l) 할로젠 및 $-S(O)_nC_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 할로젠, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_nCO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬, C_{1-6} 알킬하이드록실, C_{1-3} 알킬-CN, 옥소, 페닐로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 그룹,
- (m) N, S 또는 O를 함유하는, 4 내지 10원 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴 그룹으로서, 여기서, 각각의 헤테로사이클은 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환, 할로젠, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알킬- $C(O)N(R^5)(R^6)$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, 그룹,
- (n) 아릴,
- (o) $-N(R^5)(R^6)$

로부터 선택되고;

R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로, $-OH$, C_{3-6} 사이클로알킬, $-NH-C_{1-3}$ 알킬 또는 $-N-(C_{1-3}\text{-알킬})_2$ 로부터 임의로 치환된, $-H$, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬- $C(O)-C_{1-3}$ 사이클로알킬 및 $-(C_{1-6})$ 알킬로부터 선택되거나;

R^5 및 R^6 은, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 메틸로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고;

n 은 0 또는 2인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, X는 N이고 Y는 CH인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제1항에 있어서, X는 CH이고 Y는 N인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 있어서,

HET는 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴 및 티아디아졸릴로부터 선택된 5원 헤테로아릴 환이고, 여기서, 각각의 헤테로아릴 환은 R^3 및 R^4 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체 그룹으로 임의로 치환되고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로

(a) -H,

(b) $-OR^5$,

(c) $-O-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬,

(d) $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬,

(e) $-C(O)R^5$,

(f) 옥소, C_{3-6} 사이클로알킬, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, 아릴, $-N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된 1 내지 3개의 -OH, 플루오린, 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,

(g) 1 내지 3개의 -OH, 1 내지 3개의 플루오린, C_{1-6} 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬- OC_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-OH, CF_3 , $-OC_{3-6}$ 사이클로알킬, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, C_{3-6} 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, C_{3-6} 헤테로사이클릴, $N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬,

(h) $-CO_2R^5$,

(i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,

(k) $-S(O)_nR^5$,

(l) 할로젠 및 $-S(O)_nC_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 할로젠, $-CF_3$, -OH, $-(CH_2)_nCO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬, C_{1-6} 알킬하이드록실, C_{1-3} 알킬-CN, 옥소, 페닐로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 그룹,

(m) N, S 또는 O를 함유하는, 4 내지 10원 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴 그룹으로서, 여기서, 각각의 헤테로사이클은 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환, 할로젠, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알킬- $C(O)N(R^5)(R^6)$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, 그룹,

(n) 아릴,

(o) $-N(R^5)(R^6)$

로부터 선택되고;

R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로, -OH, C_{3-6} 사이클로알킬, $-NH-C_{1-3}$ 알킬 또는 $-N-(C_{1-3}\text{-알킬})_2$ 로부터 임의로 치환된, -H, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬- $C(O)-C_{1-3}$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택되거나;

R^5 및 R^6 은, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 메틸로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환을 형

성하고;

n 은 0 또는 2인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

HET는 피라졸릴 및 이미다졸릴로부터 선택된 5원 헤테로아릴 환이고, 여기서, 각각의 헤테로아릴 환은 R^a 및 R^b 로부터 선택된 2개의 치환체 그룹으로 치환되고; 여기서, R^a 및 R^b 는, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, R^3 및 R^4 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 5 내지 6원 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로

(a) -H,

(b) $-OR^5$,

(c) $-O-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬,

(d) $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬,

(e) $-C(O)R^5$,

(f) 옥소, C_{3-6} 사이클로알킬, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, 아릴, $-N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된 1 내지 3개의 -OH, 플루오린, 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,

(g) 1 내지 3개의 -OH, 1 내지 3개의 플루오린, C_{1-6} 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬- OC_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-OH, CF_3 , $-OC_{3-6}$ 사이클로알킬, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, C_{3-6} 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, C_{3-6} 헤테로사이클릴, $N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬,

(h) $-CO_2R^5$,

(i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,

(j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,

(k) $-S(O)_nR^5$,

(l) 할로젠 및 $-S(O)_nC_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 할로젠, $-CF_3$, -OH, $-(CH_2)_nCO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬, C_{1-6} 알킬하이드록실, C_{1-3} 알킬-CN, 옥소, 페닐로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 그룹,

(m) N, S 또는 O를 함유하는, 4 내지 10원 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴 그룹으로서, 여기서, 각각의 헤테로사이클은 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환, 할로젠, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알킬- $C(O)N(R^5)(R^6)$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, 그룹,

(n) 아릴,

(o) $-N(R^5)(R^6)$

로부터 선택되고;

R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로, -OH, C_{3-6} 사이클로알킬, $-NH-C_{1-3}$ 알킬 또는 $-N-(C_{1-3}\text{-알킬})_2$ 로부터 임의로 치환된, -H, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬- $C(O)-C_{1-3}$ 사이클로알킬 및 $-(C_{1-6})$ 알킬로부터 선택되거나;

R^5 및 R^6 은, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 메틸로 임의로 치환된 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고; n 은 0 또는 2인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제1항에 있어서, HET는 R^3 및 R^4 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체 그룹으로 임의로 치환된 피라졸릴인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서,

HET는 피라졸릴 및 이미다졸릴로부터 선택된 5원 헤테로아릴 환이고, 여기서, 각각의 헤테로아릴 환은 R^a 및 R^b 로부터 선택된 2개의 치환체 그룹으로 치환되고; 여기서, R^a 및 R^b 는, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로아릴 환을 형성하여, HET는 R^3 및 R^4 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 이미다조피리딘 및 피라졸로피리딘으로부터 선택된 비사이클릭 헤테로아릴 환인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제1항에 있어서,

X는 N이고;

Y는 CH이고;

R^1 은 F이고;

R^2 는 메틸 및 Cl로부터 선택되고;

HET는 R^3 및 R^4 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 이미다조피리딘 및 피라졸로피리딘 으로부터 선택되고;

R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로

(a) -H,

(b) $-OR^5$,

(c) $-O-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬,

(d) $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬,

(e) $-C(O)R^5$,

(f) 옥소, C_{3-6} 사이클로알킬, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, 아릴, $-N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된 1 내지 3개의 -OH, 플루오린, 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,

(g) 1 내지 3개의 -OH, 1 내지 3개의 플루오린, C_{1-6} 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬- OC_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-OH, CF_3 , $-OC_{3-6}$ 사이클로알킬, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, C_{3-6} 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, C_{3-6} 헤테로사이클릴, $N(R^5)(R^6)$, 또는

-C(O)N(R⁵)(R⁶)로 임의로 치환된 C₃₋₆사이클로알킬,

(h) -CO₂R⁵,

(i) -C(O)N(R⁵)(R⁶),

(j) -S(O)₂N(R⁵)(R⁶),

(k) -S(O)₂-R⁵,

(l) 할로젠 및 -S(O)₂C₁₋₆알킬로 임의로 치환된, C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 할로젠, -CF₃, -OH, -(CH₂)CO₂R⁵, -C(O)N(R⁵)(R⁶), -N(R⁵)(R⁶), -NH-SO₂C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕실, C₁₋₆알킬-O-C₁₋₃알킬, C₁₋₆알킬하이드록실, C₁₋₃알킬-CN, 옥소, 페닐로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 그룹,

(m) N, S 또는 O를 함유하는, 4 내지 10원 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릭 그룹으로서, 여기서, 각각의 헤테로사이클은 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환, 할로젠, C₁₋₃알킬, 또는 C₁₋₃알킬-C(O)N(R⁵)(R⁶)으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, 그룹,

(n) 아릴,

(o) -N(R⁵)(R⁶)

로부터 선택되고;

R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로, -OH, C₃₋₆사이클로알킬, -NH-C₁₋₃알킬 또는 -N-(C₁₋₃-알킬)₂로부터 임의로 치환된, -H, 4 내지 6원 헤테로사이클릭, -C(O)-C₁₋₃알킬-C(O)-C₁₋₃사이클로알킬 및 -(C₁-C₆)알킬로부터 선택되거나;

R⁵ 및 R⁶은, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 메틸로 임의로 치환된 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항에 있어서,

X는 N이고;

Y는 CH이고;

R¹은 F이고;

R²는 메틸 및 Cl로부터 선택되고;

HET는 R³ 및 R⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 이미다조피리딘이고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로

(a) -H,

(b) -OR⁵,

(c) -O-C₁₋₆알킬-O-C₁₋₃알킬,

(d) -O-C₃₋₆사이클로알킬,

(e) -C(O)R⁵,

(f) 옥소, C₃₋₆사이클로알킬, -CO₂R⁵, -O-C₁₋₆알킬, 아틸, -N(R⁵)(R⁶), 또는 -C(O)N(R⁵)(R⁶)로 임의로 치환된 1 내지 3개의 -OH, 플루오린, 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬,

(g) 1 내지 3개의 -OH, 1 내지 3개의 플루오린, C₁₋₆알킬, -OC₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-OC₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-OH, CF₃, -OC₃₋₆사이클로알킬, -CO₂H, -CO₂R⁵, C₃₋₆사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아틸, C₃₋₆헤테로사이클릴, N(R⁵)(R⁶), 또는 -C(O)N(R⁵)(R⁶)로 임의로 치환된 C₃₋₆사이클로알킬,

(h) -CO₂R⁵,

(i) -C(O)N(R⁵)(R⁶),

(j) -S(O)₂N(R⁵)(R⁶),

(k) -S(O)₂-R⁵,

(l) 할로젠 및 -S(O)₂C₁₋₆알킬로 임의로 치환된, C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 할로젠, -CF₃, -OH, -(CH₂)CO₂R⁵, -C(O)N(R⁵)(R⁶), -N(R⁵)(R⁶), -NH-SO₂C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕실, C₁₋₆알킬-O-C₁₋₃알킬, C₁₋₆알킬하이드록실, C₁₋₃알킬-CN, 옥소, 페닐로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아틸 그룹,

(m) N을 함유하는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴 그룹으로서, 여기서, 헤테로사이클은 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환, 할로젠, C₁₋₃알킬, 또는 C₁₋₃알킬-C(O)N(R⁵)(R⁶)으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, 그룹,

(n) 아틸,

(o) -N(R⁵)(R⁶)

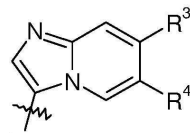
로부터 선택되고;

R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로, -OH, C₃₋₆사이클로알킬, -NH-C₁₋₃알킬 또는 -N-(C₁₋₃-알킬)₂로부터 임의로 치환된, -H, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, -C(O)-C₁₋₃알킬-C(O)-C₁₋₃사이클로알킬 및 -(C₁₋₆)알킬로부터 선택되거나;

R⁵ 및 R⁶은, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 메틸로 임의로 치환된 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제9항에 있어서,



HET는 R³ 및 R⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되는 이고;

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로

(a) -H,

(b) -OR⁵,

(c) -O-C₁₋₆알킬-O-C₁₋₃알킬,

(d) -O-C₃₋₆사이클로알킬,

(e) -C(O)R⁵,

(f) 옥소, C₃₋₆사이클로알킬, -CO₂R⁵, -O-C₁₋₆알킬, 아릴, -N(R⁵)(R⁶), 또는 -C(O)N(R⁵)(R⁶)로 임의로 치환된 1 내지 3개의 -OH, 플루오린, 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬,

(g) 1 내지 3개의 -OH, 1 내지 3개의 플루오린, C₁₋₆알킬, -OC₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-OC₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-OH, CF₃, -OC₃₋₆사이클로알킬, -CO₂H, -CO₂R⁵, C₃₋₆사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, C₃₋₆헤테로사이클릴, N(R⁵)(R⁶), 또는 -C(O)N(R⁵)(R⁶)로 임의로 치환된 C₃₋₆사이클로알킬,

(h) -CO₂R⁵,

(i) -C(O)N(R⁵)(R⁶),

(j) -S(O)₂N(R⁵)(R⁶),

(k) -S(O)₂-R⁵,

(l) 할로젠 및 -S(O)₂C₁₋₆알킬로 임의로 치환된, C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 할로젠, -CF₃, -OH, -(CH₂)CO₂R⁵, -C(O)N(R⁵)(R⁶), -N(R⁵)(R⁶), -NH-SO₂C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕실, C₁₋₆알킬-O-C₁₋₃알킬, C₁₋₆알킬하이드록실, C₁₋₃알킬-CN, 옥소, 페닐로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 그룹,

(m) N, S 또는 O를 함유하는, 4 내지 10원 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴 그룹으로서, 여기서, 각각의 헤테로사이클은 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환, 할로젠, C₁₋₃알킬, 및 C₁₋₃알킬-C(O)N(R⁵)(R⁶)로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, 그룹,

(n) 아릴,

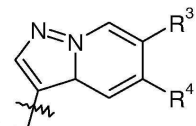
(o) -N(R⁵)(R⁶)

로부터 선택되고;

R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로, -OH, C₃₋₆사이클로알킬, -NH-C₁₋₃알킬 또는 -N-(C₁₋₃-알킬)₂로부터 임의로 치환된, -H, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, -C(O)-C₁₋₃알킬-C(O)-C₁₋₃사이클로알킬 및 -(C₁₋₆)알킬로부터 선택되거나;

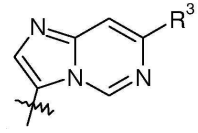
R⁵ 및 R⁶은, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 메틸로 임의로 치환된 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12



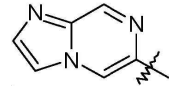
제9항에 있어서, HET는 R³ 및 R⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되는 인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13



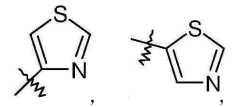
제1항에 있어서, HET는 R³ 및 R⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되는 인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

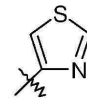
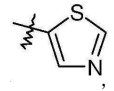
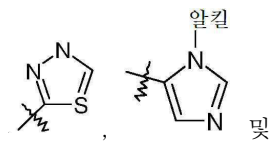
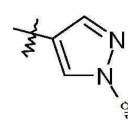
청구항 14



제1항에 있어서, HET는 R³ 및 R⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되는 인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15



제1항에 있어서, HET는 R³ 및 R⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되는 , ,  및 로부터 선택되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 16

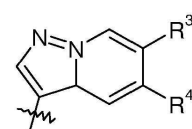
제1항에 있어서,

X는 N이고;

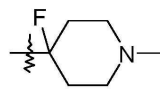
Y는 CH이고;

R¹은 F이고;

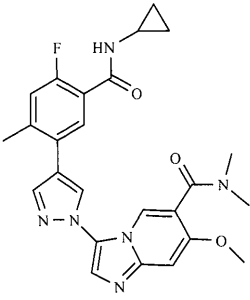
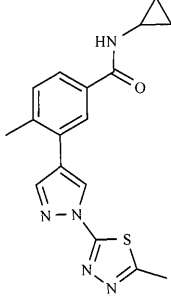
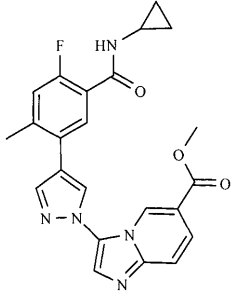
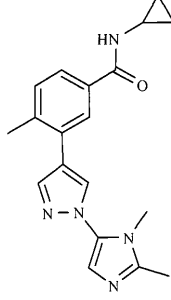
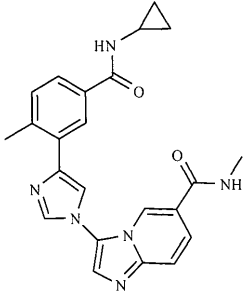
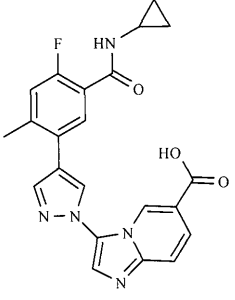
R²는 메틸이고;

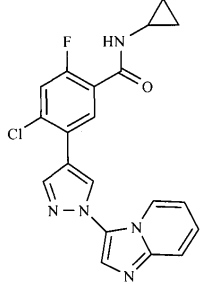
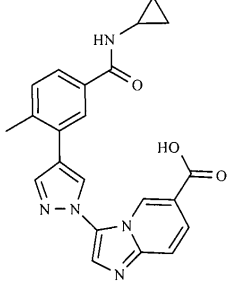
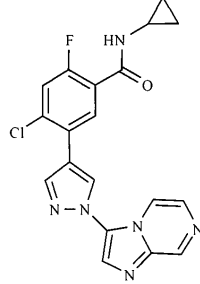
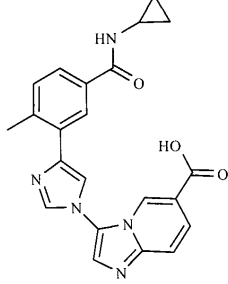
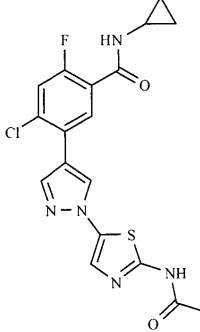
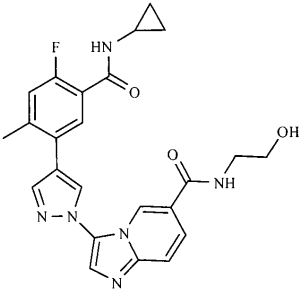
HET는 ,  및  이고;

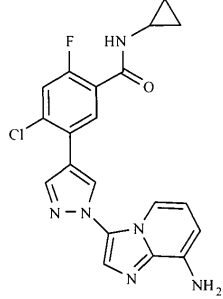
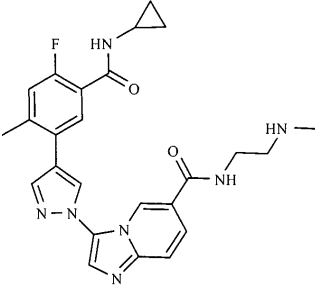
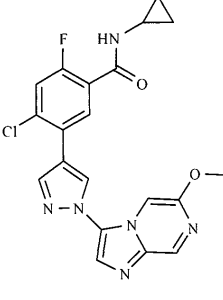
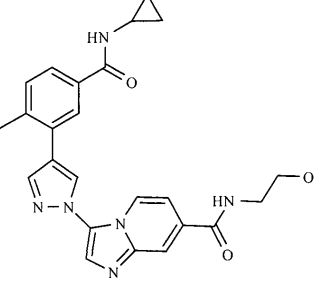
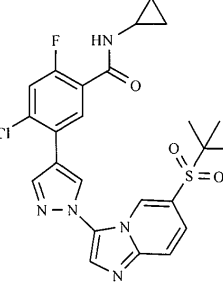
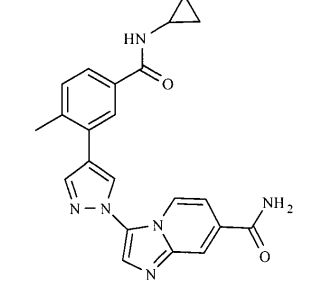
R³은 메톡시이고;

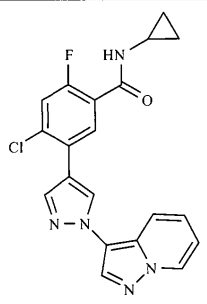
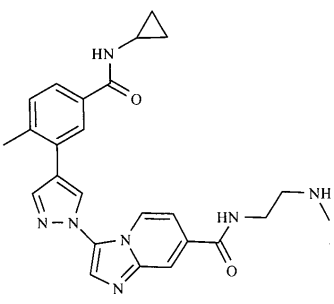
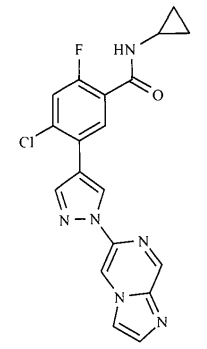
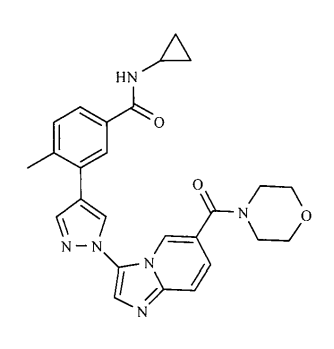
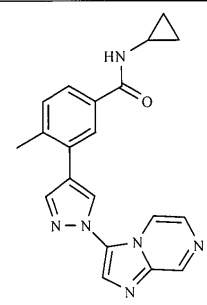
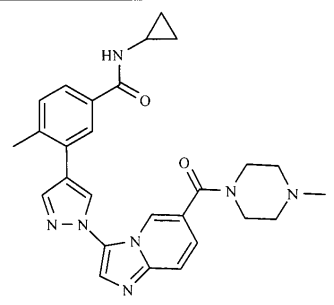
R⁴는  인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 17

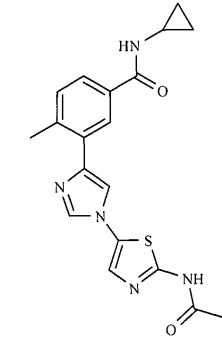
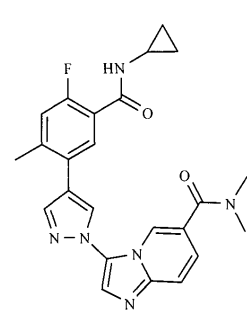
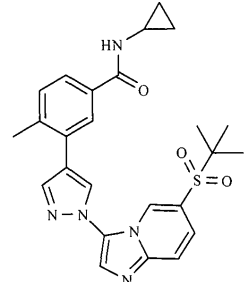
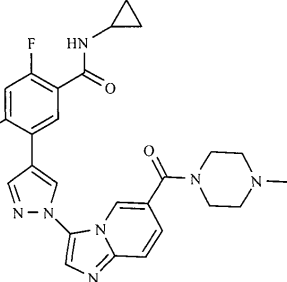
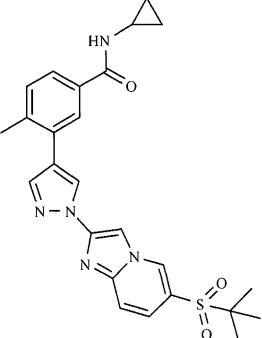
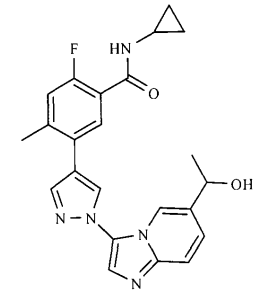
실시예	구조	실시예	구조
1		54	
2		55	
3		56	

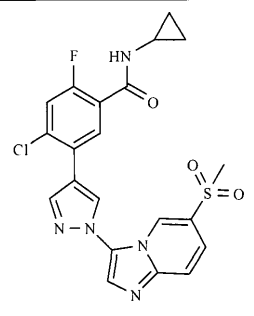
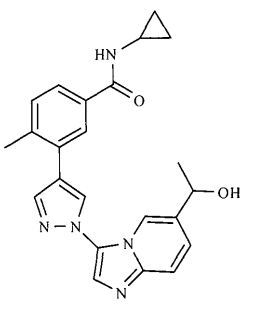
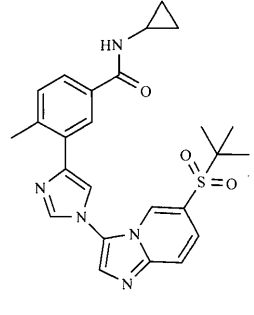
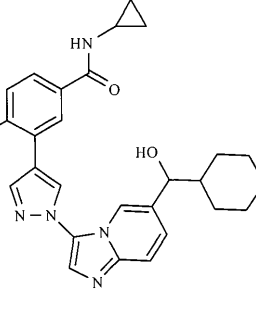
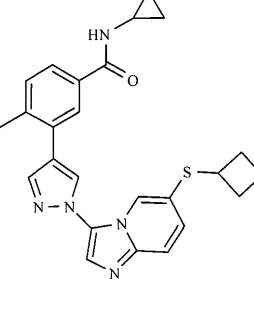
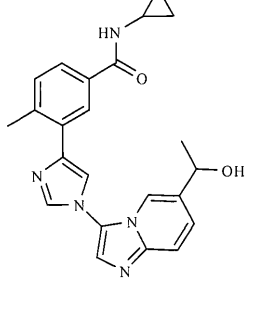
실시예	구조	실시예	구조
5		57	
6		58	
7		59	

실시예	구조	실시예	구조
8		60	
9		61	
10		62	

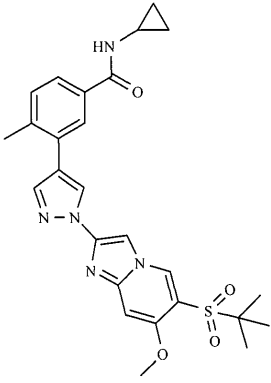
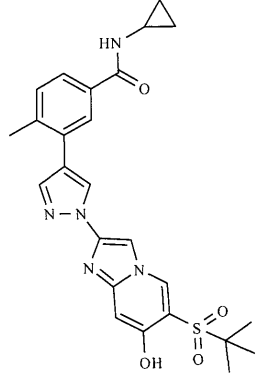
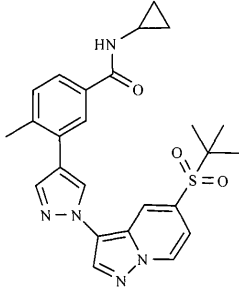
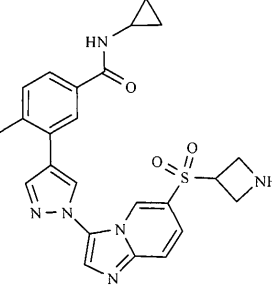
실시예	구조	실시예	구조
11		63	
12		64	
13		65	

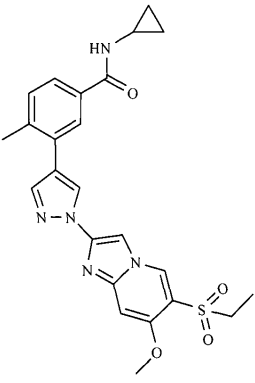
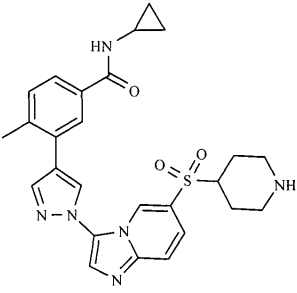
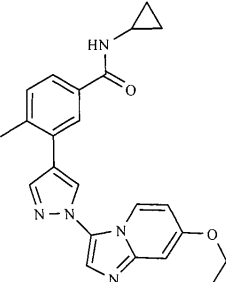
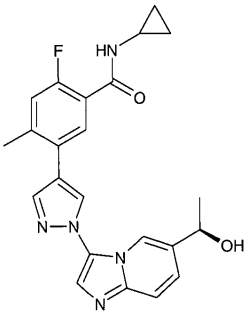
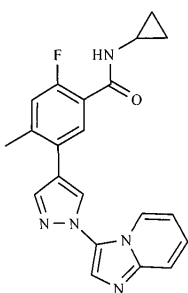
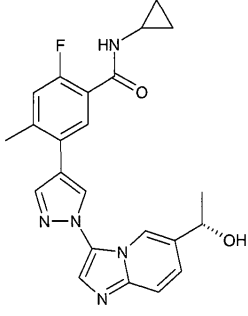
실시예	구조	실시예	구조
14		66	
15		67	
16		68	

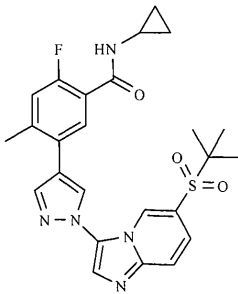
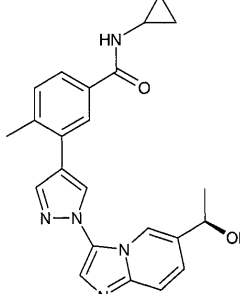
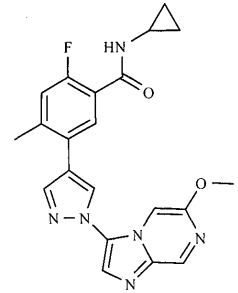
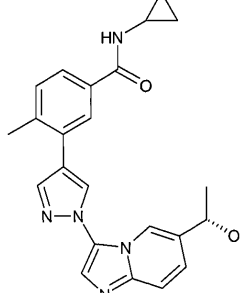
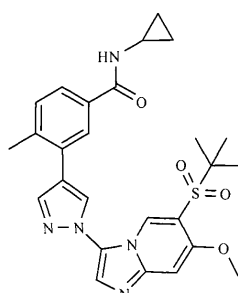
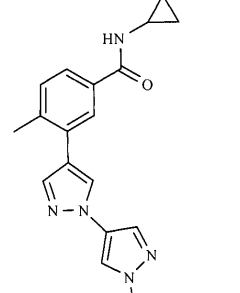
실시예	구조	실시예	구조
17		69	
19		70	
20		71	

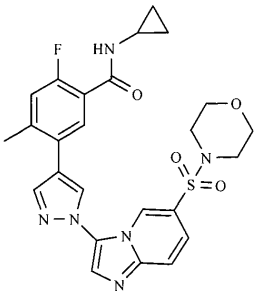
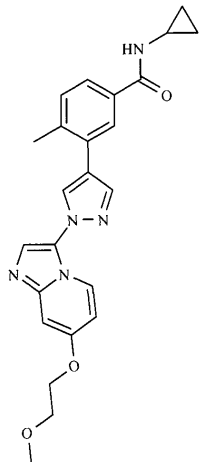
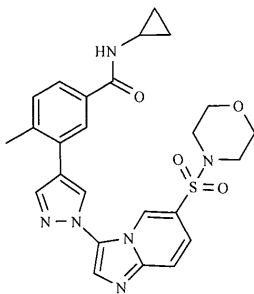
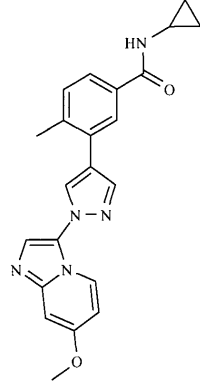
실시예	구조	실시예	구조
21		72	
22		73	
23		74	

실시예	구조	실시예	구조
25		75	
26		76	
27		77	

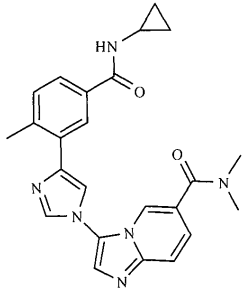
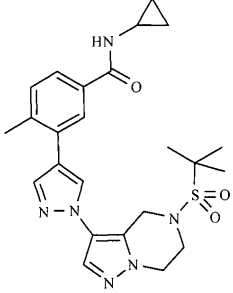
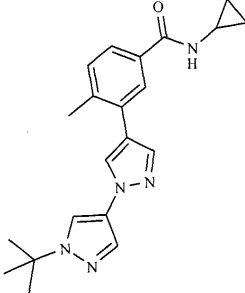
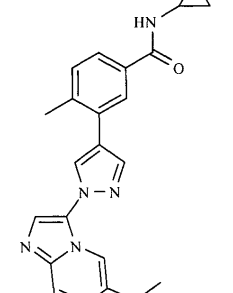
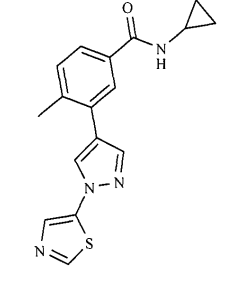
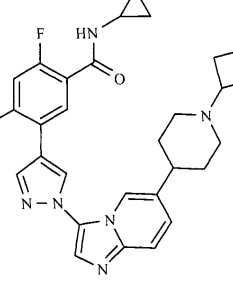
실시예	구조	실시예	구조
28		78	
29		79	

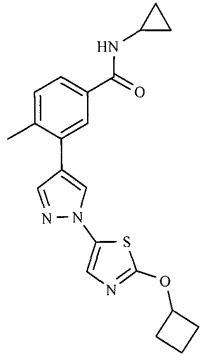
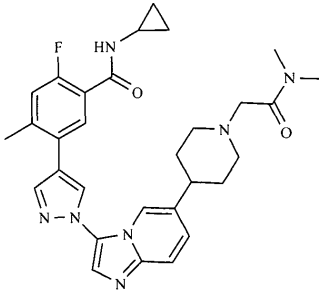
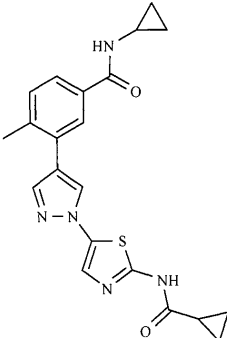
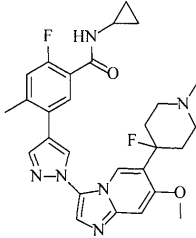
실시예	구조	실시예	구조
30		80	
31		81-1	
32		81-2	

실시예	구조	실시예	구조
33		82-1	
34		82-2	
35		84	

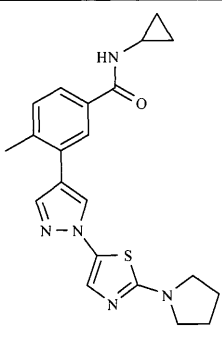
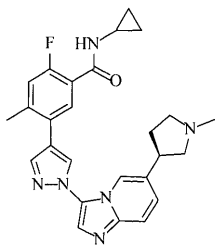
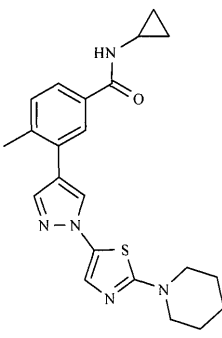
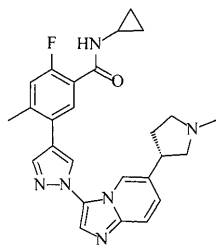
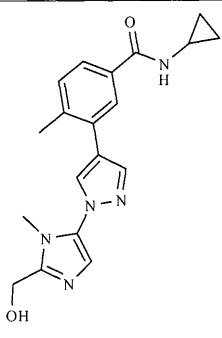
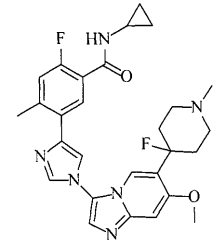
실시예	구조	실시예	구조
36		85	
37		86	

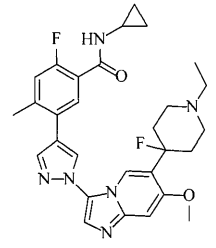
실시예	구조	실시예	구조
38		87	
39		88	
40		89	

실시예	구조	실시예	구조
41		90	
42		91	
43		92	

실시예	구조	실시예	구조
44		93	
45		94	

실시예	구조	실시예	구조
46		95	
47		96	
48		97	

실시예	구조	실시예	구조
49		98	
50		99	
53		100	

실시예	구조	실시예	구조
		101	

로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제17항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 약제학적 조성물.

청구항 20

환자의 자가면역 질환 또는 알레르기 장애의 치료 방법으로서, 상기 환자에게 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 치료 유효량으로 투여함을 포함하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 자가면역 질환 또는 알레르기 장애가 류머티스 관절염(rheumatoid arthritis), 건선(psoriasis), 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythromatosis), 루푸스 신염(lupus nephritis), 경피증(scleroderma), 천식(asthma), 만성 폐쇄성 폐 질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease)(COPD), 알레르기성 비염(allergic rhinitis), 알레르기성 습진(allergic eczema), 다발성 경화증(multiple sclerosis), 소아 류머티스 관절염(juvenile rheumatoid arthritis), 소아 특발성 관절염(juvenile idiopathic arthritis), I형 당뇨병(type I diabetes), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 이식편 대 숙주 질환(graft versus host disease), 건선성 관절염(psoriatic arthritis), 반응성 관절염(reactive arthritis), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 크론병(Crohn's disease), 궤양성 대장염(ulcerative colitis), 포도막염(uveitis) 및 비-방사선투과 척추관절증(non-radiographic spondyloarthropathy)으로부터 선택되는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 일련의 신규 헥테로아릴 카복스아미드 화합물, 이들 화합물의 합성, 염증 질환의 치료에 있어서의 이들 화합물의 용도, 및 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] RIPK2(RICK, CARDIAK, CARD3 또는 RIP2라고도 함)는 NOD1 및 NOD2 신호전달(signaling) 경로를 통한 전염증 신호전달의 주요 구성요소인 이중 특이성 세린/트레오닌 및 티로신 키나아제이다(Inohara et al. 1998; McCarthy et al. 1998; Thome et al. 1998; Tigno-Aranjuez et al. 2010). NOD 수용체는 세포내 박테리아 병원체에 대한 감시를 위한 메커니즘들 중 하나이다. 박테리아 세포벽 성분은, NOD1 박테리아 리간드인 D-글루타미드-메소-디아미노피멜산 및 NOD2 리간드인 무라밀 디펩타이드가 적절한 세포내 NOD 수용체에 결합함으로써, NOD1과 NOD2 경로를 통해 신호를 개시한다(Girardin et al. 2003a; Girardin et al. 2003b; Girardin et al. 2003c; Chamailard et al. 2003; Inohara et al. 2003). 이 결합은 동형(homotypic) CARD/CARD 도메인 상호작용을 통해 NOD 단백질의 올리고머화를 유도한다(Inohara et al. 2000; Ogura et al. 2001). NOD 수용체의 이러한 활성화는 XIAP, cIAP1, cIAP2, TRAF2, TRAF5, 및 TRAF6과 같은 유비퀴틴(ubiquitin) E3 리가아제의 활성화를 통해 RIPK2의 Lys63-연결된 폴리유비퀴틴화(polyubiquitination)를 유도하고(Krieg et al. 2009; Bertrand et al. 2009; Yang et al. 2007; Hasegawa et al. 2008) 선형 유비퀴틴 시스템(linear ubiquitin system)(LUBAC)을 모집한다(Damgaard et al. 2012; Ver Heul et al. 2013). 또한, RIPK2는, 이의 활성화 및 NOD 신호전달 복합체(signaling complex)로의 조립의 일부로서, 티로신474(Tyrosine474)의 자가인산화(autophosphorylation)를 겪는다(Tigno-Aranjuez et al. 2010). 추가로, 신호전달 복합체의 의존적 조립체인 RIPK2는 IKK $\alpha/\beta/\gamma$ 및 TAK1의 활성화를 초래하여, NF- κ B 및 MAPK 경로의 활성화를 유도하여, 전염증성 사이토킨이 생성된다(Yang et al. 2007).

[0003] NOD2의 돌연변이는 여러 질환과 관련이 있다. 활성화 돌연변이는 피부, 관절 및 눈에 영향을 미치는 조기 개시 사르코이드증(Early Onset Sarcoidosis)(Kanazawa et al., 2005)와 블라우 증후군(Blau syndrome)(Miceli-Richard et al., 2001)과 관련이 있다. 이러한 활성화 돌연변이는 기본 NF- κ B 활성을 증가시킨다(Kanazawa et al., 2005). NOD2 LRR의 기능상실 돌연변이는 크론병과 관련이 있다(Ogura et al. 2001; Hugot et al. 2001; Hampe et al. 2001; Hampe 2002; Lesange 2002). 또한, NOD1의 다형성(polymorphism)은 아토피(Weidinger et al. 2005) 및 천식(Hysi et al. 2005)과 관련이 있다. 세포내 및 생체내 마우스 모델에 대한 추가 연구는 이식편 대 숙주 질환, 관절염, 다발성 경화증, 및 당뇨병성 신장병증(Diabetic Nephropathy)과 같은 다양한 질환에서 NOD1 및 NOD2 신호전달에 대한 역할을 제안하였다(Peanek et al. 2009; Saha et al. 2009; Vieira et al.

2012; Rosenzweig et al. 2010; Joosten et al. 2008; Shaw et al. 2011; Du et al. 2013). RIP2 키나아제 (RIPK2)의 소분자 저해제는 US 2013/0023532 A1에 개시되어 있지만 효능이 제한적으로 나타난다.

[0004] 효능있고 선택적인 소분자 저해제에 의한 RIPK2의 약리학적 저해는 NOD1 및 NOD2 자극에 의해 개시된 박테리아 감지 경로를 통해 전염증 신호전달을 약화시킬 것이다. 염증 신호전달의 이러한 감소는 다양한 자가염증성 질환에 치료 효과를 제공할 것이다. 따라서, 약제학적 목적을 위한 RIPK2의 효능 있는 저해제가 필요하다.

발명의 내용

[0005] 본 발명은 수용체-상호작용 세린/트레오닌 단백질 키나아제 2(RIPK2)를 저해하고 이에 따라 염증성, 심혈관대사성 및 심혈관성 질환 및 암을 포함하는 RIPK2의 활성을 통해 매개되거나 지속되는 다양한 질환 및 장애의 치료에 유용한 일련의 신규 헤테로아릴 카복스아미드 화합물을 제공한다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 각종 질환 및 장애의 치료에 이들 화합물을 사용하는 방법, 이들 화합물의 제조 방법, 및 이들 방법에 유용한 중간체에 관한 것이다.

[0006] 본 발명의 한 측면에서, 본 발명의 화합물은 우수한 결합 효능을 갖는다.

[0007] 본 발명의 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 우수한 세포 효능을 나타낸다.

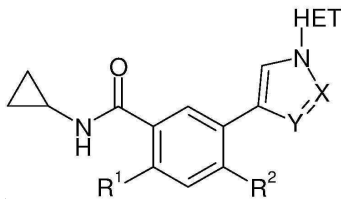
[0008] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 우수한 안정성을 나타낸다.

[0009] 또 다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 우수한 세포 투과능을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010] 이의 가장 넓은 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0011] 화학식 I



[0012]

상기 화학식 I에서,

[0013]

X는 N이고 Y는 CH이거나;

[0014]

X는 CH이고 Y는 N이고;

[0015]

[0016] HET는 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴 환이고, 여기서, 각각의 헤테로아릴 환은 R³ 및 R⁴로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체 그룹으로 임의로 치환되거나;

[0017]

HET는 질소 및 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 함유하는 5원 헤테로아릴 환이고, 여기서, 각각의 헤테로아릴 환은 R^a 및 R^b로부터 선택된 2개의 치환체 그룹으로 치환되고, 여기서, R^a 및 R^b는, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, R³ 및 R⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 5 내지 6원 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;

[0018]

R¹은 수소 또는 F이고;

[0019]

R²는 C₁₋₃알킬 또는 Cl이고;

[0020]

R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로

[0021]

(a) -H,

[0022]

(b) -OR⁵,

- [0023] (c) $-O-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬,
- [0024] (d) $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬,
- [0025] (e) $-C(O)R^5$,
- [0026] (f) 옥소, C_{3-6} 사이클로알킬, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, 아릴, $-N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된 1 내지 3개의 $-OH$, 플루오린, 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,
- [0027] (g) 1 내지 3개의 $-OH$, 1 내지 3개의 플루오린, C_{1-6} 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬- OC_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- OH , CF_3 , $-OC_{3-6}$ 사이클로알킬, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, C_{3-6} 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, C_{3-6} 헤테로사이클릴, $N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬,
- [0028] (h) $-CO_2R^5$,
- [0029] (i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,
- [0030] (j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,
- [0031] (k) $-S(O)_nR^5$,
- [0032] (l) 할로젠 및 $-S(O)_nC_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 할로젠, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_nCO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬, C_{1-6} 알킬하이드록실, C_{1-3} 알킬-CN, 옥소, 페닐로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 그룹,
- [0033] (m) N, S 또는 O를 함유하는, 4 내지 10원 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴 그룹으로서, 여기서, 각각의 헤테로사이클은 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환, 할로젠, $-C_{1-3}$ 알킬, $-C_{1-3}$ 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬 및 $-C_{1-3}$ 알킬- $C(O)N(R^5)(R^6)$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, 그룹,
- [0034] (n) 아릴,
- [0035] (o) $-N(R^5)(R^6)$
- [0036] 로부터 선택되고;
- [0037] R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로 $-H$, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬- $C(O)-C_{1-3}$ 사이클로알킬 및 $-(C_{1-6})$ 알킬로부터 선택되고, 여기서, 각각의 R^5 및 R^6 은 독립적으로 $-OH$, C_{3-6} 사이클로알킬, $-C_{1-3}$ 알킬, $-O-C_{1-3}$ 알킬, $-NH-C_{1-3}$ 알킬 또는 $-N-(C_{1-3}\text{-알킬})_2$ 로 임의로 치환되거나;
- [0038] R^5 및 R^6 은, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 메틸로 임의로 치환된 4 내지 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고;
- [0039] **n**은 0, 1 또는 2이다.
- [0040] 제2 양태에서, 본 발명은
- [0041] **X**는 N이고 **Y**는 CH이거나;
- [0042] **X**는 CH이고 **Y**는 N이고;
- [0043] **Het**는 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴 및 티아디아졸릴로부터 선택된 5원 헤테로아릴 환이고, 여기서, 각각의

헤테로아릴 환은 R^3 및 R^4 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체 그룹으로 임의로 치환되거나;

- [0044] Het는 피라졸릴 및 이미다졸릴로부터 선택된 5원 헤테로아릴 환이고, 여기서, 각각의 헤테로아릴 환은 R^a 및 R^b 로부터 선택된 2개의 치환체 그룹으로 치환되고, 여기서, R^a 및 R^b 는, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, R^3 및 R^4 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 5 내지 6원 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;
- [0045] R^1 은 수소 또는 F이고;
- [0046] R^2 는 C_{1-3} 알킬 또는 Cl이고;
- [0047] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로
- [0048] (a) -H,
- [0049] (b) $-OR^5$,
- [0050] (c) $-O-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬,
- [0051] (d) $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬,
- [0052] (e) $-C(O)R^5$,
- [0053] (f) 옥소, C_{3-6} 사이클로알킬, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, 아릴, $-N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된 1 내지 3개의 -OH, 플루오린, 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,
- [0054] (g) 1 내지 3개의 -OH, 1 내지 3개의 플루오린, C_{1-6} 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬- OC_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬-OH, CF_3 , $-OC_{3-6}$ 사이클로알킬, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, C_{3-6} 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, C_{3-6} 헤테로사이클릴, $N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬,
- [0055] (h) $-CO_2R^5$,
- [0056] (i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,
- [0057] (j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,
- [0058] (k) $-S(O)_nR^5$,
- [0059] (l) 할로젠 및 $-S(O)_nC_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 할로젠, $-CF_3$, -OH, $-(CH_2)_nCO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬, C_{1-6} 알킬하이드록실, C_{1-3} 알킬-CN, 옥소, 페닐로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 그룹,
- [0060] (m) N, S 또는 O를 함유하는, 4 내지 10원 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴 그룹으로서, 여기서, 각각의 헤테로사이클은 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환, 할로젠, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알킬- $C(O)N(R^5)(R^6)$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, 그룹,
- [0061] (n) 아릴,
- [0062] (o) $-N(R^5)(R^6)$
- [0063] 로부터 선택되고;

- [0064] R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로, -OH, C_{3-6} 사이클로알킬, -NH- C_{1-3} 알킬 또는 -N-(C_{1-3} -알킬)₂로부터 임의로 치환된, -H, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, -C(O)- C_{1-3} 알킬-C(O)- C_{1-3} 사이클로알킬 및 -(C_1-C_6)알킬로부터 선택되거나;
- [0065] R^5 및 R^6 은, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 메틸로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고;
- [0066] n 은 0 또는 2인, 상기 가장 넓은 양태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0067] 제3 양태에서, 본 발명은 X 는 N이고 Y 는 CH인, 상기 가장 넓은 양태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0068] 제4 양태에서, 본 발명은 X 는 CH이고 Y 는 N인, 상기 가장 넓은 양태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0069] 제5 양태에서, 본 발명은
- [0070] HET는 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴 및 티아디아졸릴로부터 선택된 5원 헤테로아릴 환이고, 여기서, 각각의 헤테로아릴 환은 R^3 및 R^4 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환체 그룹으로 임의로 치환되고;
- [0071] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로
- [0072] (a) -H,
- [0073] (b) -OR⁵,
- [0074] (c) -O- C_{1-6} 알킬-O- C_{1-3} 알킬,
- [0075] (d) -O- C_{3-6} 사이클로알킬,
- [0076] (e) -C(O)R⁵,
- [0077] (f) 옥소, C_{3-6} 사이클로알킬, -CO₂R⁵, -O- C_{1-6} 알킬, 아릴, -N(R⁵)(R⁶), 또는 -C(O)N(R⁵)(R⁶)로 임의로 치환된 1 내지 3개의 -OH, 플루오린, 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,
- [0078] (g) 1 내지 3개의 -OH, 1 내지 3개의 플루오린, C_{1-6} 알킬, -OC₁₋₆알킬, C_{1-6} 알킬-OC₁₋₆알킬, C_{1-6} 알킬-OH, CF₃, -OC₃₋₆사이클로알킬, -CO₂H, -CO₂R⁵, C_{3-6} 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, C_{3-6} 헤테로사이클릴, N(R⁵)(R⁶), 또는 -C(O)N(R⁵)(R⁶)로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬,
- [0079] (h) -CO₂R⁵,
- [0080] (i) -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- [0081] (j) -S(O)₂N(R⁵)(R⁶),
- [0082] (k) -S(O)_n-R⁵,
- [0083] (l) 할로젠 및 -S(O)_n C_{1-6} 알킬로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 할로젠, -CF₃, -OH, -(CH₂)_nCO₂R⁵, -C(O)N(R⁵)(R⁶), -N(R⁵)(R⁶), -NH-SO₂ C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 알킬-O- C_{1-3} 알킬, C_{1-6} 알킬하이드록실, C_{1-3} 알킬-CN, 옥소, 페닐로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 그룹,
- [0084] (m) N, S 또는 O를 함유하는, 4 내지 10원 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릭 환으로서, 여기서, 각각의 헤테로사이클은 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환, 할로젠, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알킬-

$C(O)N(R^5)(R^6)$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, 그룹,

- [0085] (n) 아릴,
- [0086] (o) $-N(R^5)(R^6)$
- [0087] 로부터 선택되고;
- [0088] R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로, $-OH$, C_{3-6} 사이클로알킬, $-NH-C_{1-3}$ 알킬 또는 $-N-(C_{1-3}\text{-알킬})_2$ 로부터 임의로 치환된, $-H$, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬- $C(O)-C_{1-3}$ 사이클로알킬 및 $-(C_1-C_6)$ 알킬로부터 선택되거나;
- [0089] R^5 및 R^6 은, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 메틸로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고;
- [0090] n 은 0 또는 2인, 상기 가장 넓은 양태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0091] 제6 양태에서, 본 발명은
- [0092] HET는 피라졸릴 및 이미다졸릴로부터 선택된 5원 헤테로아릴 환이고, 여기서, 각각의 헤테로아릴 환은 R^a 및 R^b 로부터 선택된 2개의 치환체 그룹으로 치환되고; 여기서, R^a 및 R^b 는, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, R^3 및 R^4 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 5 내지 6원 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴 환을 형성하고;
- [0093] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로
- [0094] (a) $-H$,
- [0095] (b) $-OR^5$,
- [0096] (c) $-O-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬,
- [0097] (d) $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬,
- [0098] (e) $-C(O)R^5$,
- [0099] (f) 옥소, C_{3-6} 사이클로알킬, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, 아릴, $-N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된, 1 내지 3개의 $-OH$, 플루오린, 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,
- [0100] (g) 1 내지 3개의 $-OH$, 1 내지 3개의 플루오린, C_{1-6} 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬- OC_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- OH , CF_3 , $-OC_{3-6}$ 사이클로알킬, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, C_{3-6} 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, C_{3-6} 헤테로사이클릴, $N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬,
- [0101] (h) $-CO_2R^5$,
- [0102] (i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,
- [0103] (j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,
- [0104] (k) $-S(O)_nR^5$,
- [0105] (l) 할로젠 및 $-S(O)_nC_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 할로젠, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)_nCO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬, C_{1-6} 알킬하이드록실, C_{1-3} 알킬-CN,

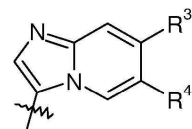
옥소, 페닐로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 그룹,

- [0106] (m) N, S 또는 O를 함유하는, 4 내지 10원 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릭 그룹으로서, 여기서, 각각의 헤테로사이클은 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환, 할로겐, C₁₋₃알킬, 및 C₁₋₃알킬-C(O)N(R⁵)(R⁶)로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, 그룹,
- [0107] (n) 아릴,
- [0108] (o) -N(R⁵)(R⁶)
- [0109] 로부터 선택되고;
- [0110] R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로, -OH, C₃₋₆사이클로알킬, -NH-C₁₋₃알킬 또는 -N-(C₁₋₃-알킬)₂로부터 임의로 치환된, -H, 4 내지 6원 헤테로사이클릭, -C(O)-C₁₋₃알킬-C(O)-C₁₋₃사이클로알킬 및 -(C₁-C₆)알킬로부터 선택되거나;
- [0111] R⁵ 및 R⁶은, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 메틸로 임의로 치환된 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하고;
- [0112] n은 0 또는 2인, 상기 가장 넓은 양태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0113] 제7 양태에서, 본 발명은 HET는 R³ 및 R⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체 그룹으로 임의로 치환된 피라졸릴인, 상기 가장 넓은 양태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0114] 제8 양태에서, 본 발명은
- [0115] HET는 피라졸릴 및 이미다졸릴로부터 선택된 5원 헤테로아릴 환이고, 여기서, 각각의 헤테로아릴 환은 R^a 및 R^b로부터 선택된 2개의 치환체 그룹으로 치환되고; 여기서, R^a 및 R^b, 이들이 부착되어 있는 원자와 함께, 5 내지 6원 헤테로아릴 환을 형성하여, HET는 R³ 및 R⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 이미다조피리딘 및 피라졸로피리딘으로부터 선택된 비사이클릭 헤테로아릴 환인, 상기 가장 넓은 양태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0116] 제9 양태에서, 본 발명은
- [0117] X는 N이고;
- [0118] Y는 CH이고;
- [0119] R¹은 F이고;
- [0120] R²는 메틸 및 Cl로부터 선택되고;
- [0121] HET는 R³ 및 R⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 이미다조피리딘 및 피라졸로피리딘 으로부터 선택되고;
- [0122] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로
- [0123] (a) -H,
- [0124] (b) -OR⁵,
- [0125] (c) -O-C₁₋₆알킬-O-C₁₋₃알킬,
- [0126] (d) -O-C₃₋₆사이클로알킬,
- [0127] (e) -C(O)R⁵,
- [0128] (f) 옥소, C₃₋₆사이클로알킬, -CO₂R⁵, -O-C₁₋₆알킬, 아릴, -N(R⁵)(R⁶), 또는 -C(O)N(R⁵)(R⁶)로 임의로 치환된 1 내

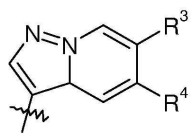
지 3개의 -OH, 플루오린, 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 C₁₋₆알킬,

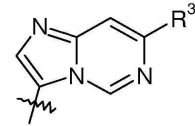
- [0129] (g) 1 내지 3개의 -OH, 1 내지 3개의 플루오린, C₁₋₆알킬, -OC₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-OC₁₋₆알킬, C₁₋₆알킬-OH, CF₃, -OC₃₋₆사이클로알킬, -CO₂H, -CO₂R⁵, C₃₋₆사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, C₃₋₆헤테로사이클릴, N(R⁵)(R⁶), 또는 -C(O)N(R⁵)(R⁶)로 임의로 치환된 C₃₋₆사이클로알킬,
- [0130] (h) -CO₂R⁵,
- [0131] (i) -C(O)N(R⁵)(R⁶),
- [0132] (j) -S(O)₂N(R⁵)(R⁶),
- [0133] (k) -S(O)₂R⁵,
- [0134] (l) 할로젠 및 -S(O)₂C₁₋₆알킬로 임의로 치환된, C₁₋₆알킬, C₃₋₆사이클로알킬, 할로젠, -CF₃, -OH, -(CH₂)CO₂R⁵, -C(O)N(R⁵)(R⁶), -N(R⁵)(R⁶), -NH-SO₂C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕실, C₁₋₆알킬-O-C₁₋₃알킬, C₁₋₆알킬하이드록실, C₁₋₃알킬-CN, 옥소, 페닐로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 그룹,
- [0135] (m) N, S 또는 O를 함유하는, 4 내지 10원 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴 그룹으로서, 여기서, 각각의 헤테로사이클은 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환, 할로젠, C₁₋₃알킬, 및 C₁₋₃알킬-C(O)N(R⁵)(R⁶)로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, 그룹,
- [0136] (n) 아릴,
- [0137] (o) -N(R⁵)(R⁶)
- [0138] 로부터 선택되고;
- [0139] R⁵ 및 R⁶은 각각 독립적으로, -OH, C₃₋₆사이클로알킬, -NH-C₁₋₃알킬 또는 -N-(C₁₋₃-알킬)₂로부터 임의로 치환된, -H, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, -C(O)-C₁₋₃알킬-C(O)-C₁₋₃사이클로알킬 및 -(C₁-C₆)알킬로부터 선택되거나;
- [0140] R⁵ 및 R⁶은, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 메틸로 임의로 치환된 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하는, 상기 가장 넓은 양태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0141] 제10 양태에서, 본 발명은
- [0142] X는 N이고;
- [0143] Y는 CH이고;
- [0144] R¹은 F이고;
- [0145] R²는 메틸 및 Cl로부터 선택되고;
- [0146] HET는 R³ 및 R⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 이미다조피리딘이고;
- [0147] R³ 및 R⁴는 각각 독립적으로
- [0148] (a) -H,
- [0149] (b) -OR⁵,
- [0150] (c) -O-C₁₋₆알킬-O-C₁₋₃알킬,

- [0151] (d) $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬,
- [0152] (e) $-C(O)R^5$,
- [0153] (f) 옥소, C_{3-6} 사이클로알킬, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, 아릴, $-N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된 1 내지 3개의 $-OH$, 플루오린, 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,
- [0154] (g) 1 내지 3개의 $-OH$, 1 내지 3개의 플루오린, C_{1-6} 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬- OC_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- OH , CF_3 , $-OC_{3-6}$ 사이클로알킬, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, C_{3-6} 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, C_{3-6} 헤테로사이클릴, $N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬,
- [0155] (h) $-CO_2R^5$,
- [0156] (i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,
- [0157] (j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,
- [0158] (k) $-S(O)_2-R^5$,
- [0159] (l) 할로젠 및 $-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 할로젠, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)CO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬, C_{1-6} 알킬하이드록실, C_{1-3} 알킬-CN, 옥소, 페닐로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 그룹,
- [0160] (m) N을 함유하는 6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴 그룹으로서, 여기서, 헤테로사이클은 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환, 할로젠, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알킬- $C(O)N(R^5)(R^6)$ 으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, 그룹,
- [0161] (n) 아릴,
- [0162] (o) $-N(R^5)(R^6)$
- [0163] 로부터 선택되고;
- [0164] R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로, $-OH$, C_{3-6} 사이클로알킬, $-NH-C_{1-3}$ 알킬 또는 $-N-(C_{1-3}\text{-알킬})_2$ 로부터 임의로 치환된, $-H$, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬- $C(O)-C_{1-3}$ 사이클로알킬 및 $-(C_{1-6})$ 알킬로부터 선택되거나;
- [0165] R^5 및 R^6 은, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 메틸로 임의로 치환된 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하는, 상기 가장 넓은 양태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0166] 제11 양태에서, 본 발명은



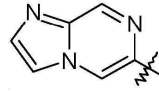
- [0167] HET는 R^3 및 R^4 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되는 이고;
- [0168] R^3 및 R^4 는 각각 독립적으로
- [0169] (a) $-H$,
- [0170] (b) $-OR^5$,

- [0171] (c) $-O-C_{1-6}$ 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬,
- [0172] (d) $-O-C_{3-6}$ 사이클로알킬,
- [0173] (e) $-C(O)R^5$,
- [0174] (f) 옥소, C_{3-6} 사이클로알킬, $-CO_2R^5$, $-O-C_{1-6}$ 알킬, 아릴, $-N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된 1 내지 3개의 $-OH$, 플루오린, 헤테로사이클릴로 임의로 치환된 C_{1-6} 알킬,
- [0175] (g) 1 내지 3개의 $-OH$, 1 내지 3개의 플루오린, C_{1-6} 알킬, $-OC_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알킬- OC_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬- OH , CF_3 , $-OC_{3-6}$ 사이클로알킬, $-CO_2H$, $-CO_2R^5$, C_{3-6} 사이클로알킬, 5 내지 6원 헤테로아릴, C_{3-6} 헤테로사이클릴, $N(R^5)(R^6)$, 또는 $-C(O)N(R^5)(R^6)$ 로 임의로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬,
- [0176] (h) $-CO_2R^5$,
- [0177] (i) $-C(O)N(R^5)(R^6)$,
- [0178] (j) $-S(O)_2N(R^5)(R^6)$,
- [0179] (k) $-S(O)_2-R^5$,
- [0180] (l) 할로젠 및 $-S(O)_2C_{1-6}$ 알킬로 임의로 치환된, C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 할로젠, $-CF_3$, $-OH$, $-(CH_2)CO_2R^5$, $-C(O)N(R^5)(R^6)$, $-N(R^5)(R^6)$, $-NH-SO_2C_{1-6}$ 알킬, C_{1-6} 알콕실, C_{1-6} 알킬- $O-C_{1-3}$ 알킬, C_{1-6} 알킬하이드록실, C_{1-3} 알킬-CN, 옥소, 페닐로부터 선택된 1 내지 3개의 그룹으로 임의로 치환된 5 내지 6원 헤테로아릴 그룹,
- [0181] (m) N, S 또는 O를 함유하는, 4 내지 10원 모노사이클릭, 비사이클릭 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴 그룹으로서, 여기서, 각각의 헤테로사이클은 3 내지 6원 헤테로사이클릭 환, 할로젠, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알킬- $C(O)N(R^5)(R^6)$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되는, 그룹,
- [0182] (n) 아릴,
- [0183] (o) $-N(R^5)(R^6)$
- [0184] 로부터 선택되고;
- [0185] R^5 및 R^6 은 각각 독립적으로, $-OH$, C_{3-6} 사이클로알킬, $-NH-C_{1-3}$ 알킬 또는 $-N-(C_{1-3}$ 알킬) $_2$ 로부터 임의로 치환된, $-H$, 4 내지 6원 헤테로사이클릴, $-C(O)-C_{1-3}$ 알킬- $C(O)-C_{1-3}$ 사이클로알킬 및 $-(C_{1-6})$ 알킬로부터 선택되거나;
- [0186] R^5 및 R^6 은, 이들이 부착되어 있는 질소 원자와 함께, 메틸로 임의로 치환된 6원 헤테로사이클릭 환을 형성하는, 제9 양태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0187] 제12 양태에서, 본 발명은
- 
- [0188] HET는 R^3 및 R^4 로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0189] 제13 양태에서, 본 발명은



[0190] HET는 R³ 및 R⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되는 인, 상기 가장 넓은 양태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

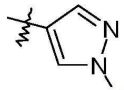
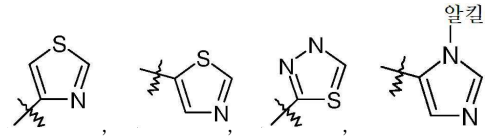
[0191] 제14 양태에서, 본 발명은



[0192] HET는 R³ 및 R⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되는 인, 상기 가장 넓은 양태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0193] 제15 양태에서, 본 발명은

[0194] HET는 R³ 및 R⁴로부터 선택된 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되는



및 알킬로부터 선택되는, 상기 가장 넓은 양태에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0195] 제16 양태에서, 본 발명은

[0196] X는 N이고;

[0197] Y는 CH이고;

[0198] R¹은 F이고;

[0199] R²는 메틸이고;

[0200] HET는 ,  및  이고;

[0201] R³은 메톡시이고;

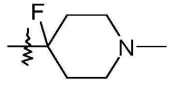
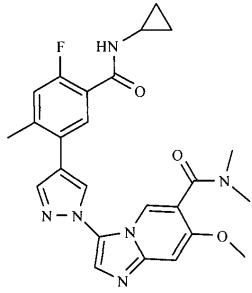
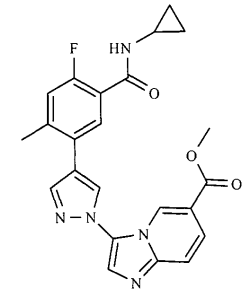
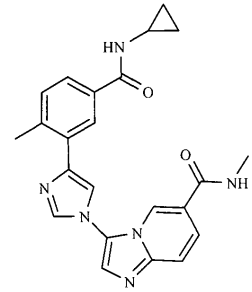
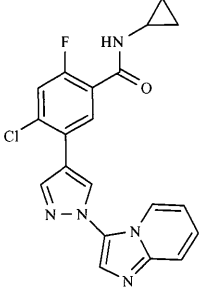
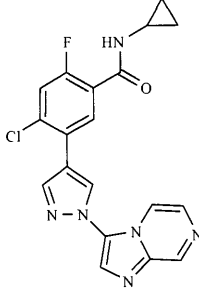
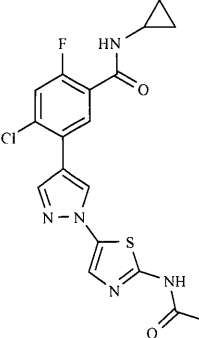
[0202] R⁴는  인, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

표 1

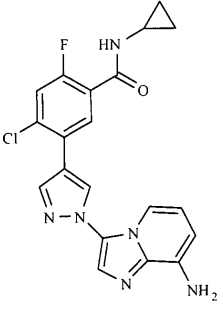
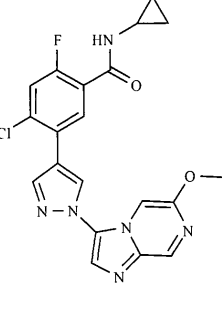
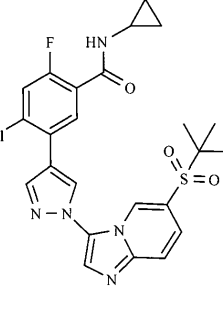
하기는 일반적인 합성 도식, 실시예, 및 당해 기술분야의 공지된 방법에 의해 제조될 수 있는 본 발명의 대표적인 화합물이다.

실시예	구조	구조명
1		<p>3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-4-플루오로-2-메틸페닐]-1H-피라졸-1-일}-7-메톡시-N,N-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아미드</p>
2		<p>메틸 3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-4-플루오로-2-메틸페닐]-1H-피라졸-1-일}이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실레이트</p>
3		<p>3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-2-메틸페닐]-1H-이미다졸-1-일}-N-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아미드</p>

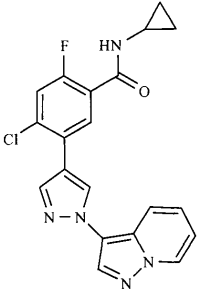
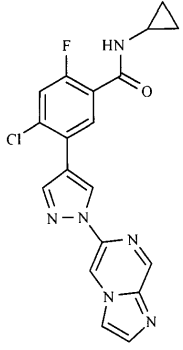
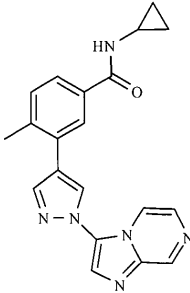
[0203]

실시예	구조	구조명
5		<p>4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1-{이미다조[1,2-a]피리딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드</p>
6		<p>4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1-{이미다조[1,2-a]피라진-3-일}-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드</p>
7		<p>4-클로로-N-사이클로프로필-5-[1-(2-아세트아미도-1,3-티아졸-5-일)-1H-피라졸-4-일]-2-플루오로벤즈아미드</p>

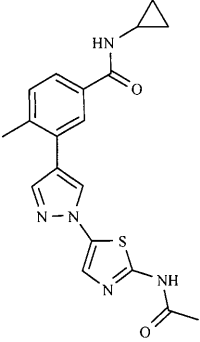
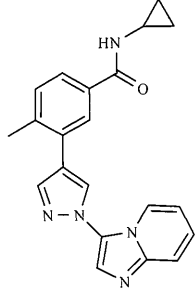
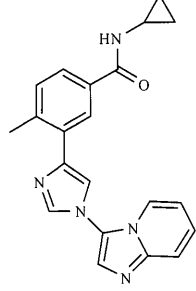
[0204]

실시예	구조	구조명
8		<p>5-(1-(8-아미노이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일)-4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로벤즈아미드</p>
9		<p>4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1-(6-메톡시이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드</p>
10		<p>4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-5-{1-[6-(2-메틸프로판-2-일)설폰닐]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일}-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드</p>

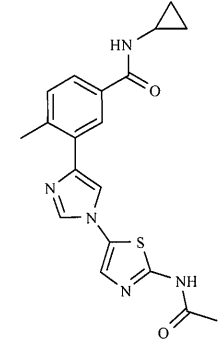
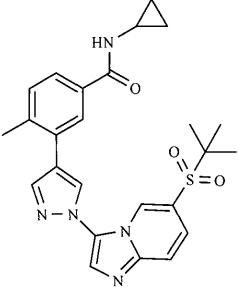
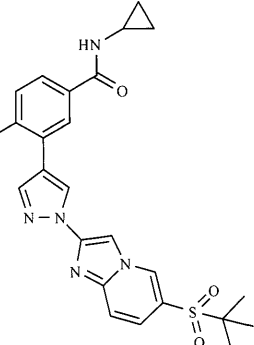
[0205]

실시예	구조	구조명
11		<p>4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1-{피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드</p>
12		<p>4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1-{이미다조[1,2-a]피라진-6-일}-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드</p>
13		<p>N-사이클로프로필-3-(1-{이미다조[1,2-a]피라진-3-일}-1H-피라졸-4-일)-4-메틸벤즈아미드</p>

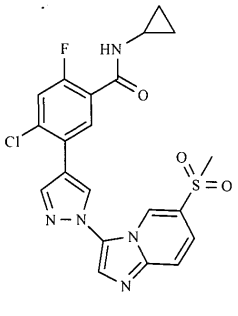
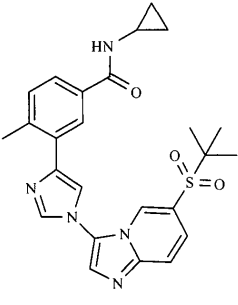
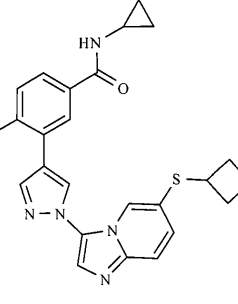
[0206]

실시예	구조	구조명
14		<p>N-사이클로프로필-3-[1-(2-아세트아미도-1,3- 티아졸-5-일)-1H-피라졸-4-일]-4- 메틸벤즈아미드</p>
15		<p>N-사이클로프로필-3-(1-{이미다조[1,2- a]피리딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)-4- 메틸벤즈아미드</p>
16		<p>N-사이클로프로필-3-(1-{이미다조[1,2- a]피리딘-3-일}-1H-이미다졸-4-일)-4- 메틸벤즈아미드</p>

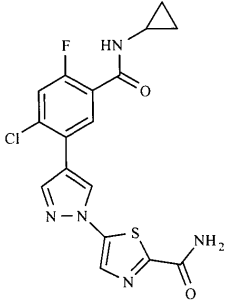
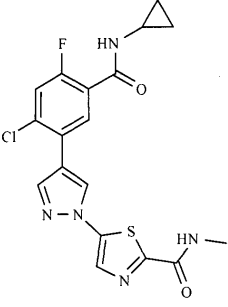
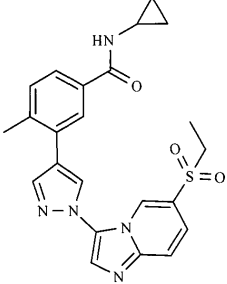
[0207]

실시예	구조	구조명
17		<p>N-사이클로프로필-3-[1-(2-아세트아미도-1,3-티아졸-5-일)-1H-이미다졸-4-일]-4-메틸벤즈아미드</p>
19		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(2-메틸프로판-2-설포닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드</p>
20		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(2-메틸프로판-2-설포닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드</p>

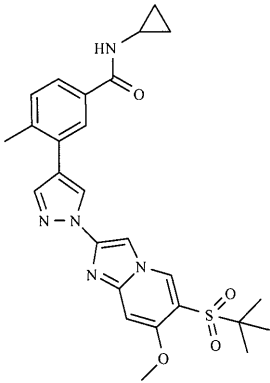
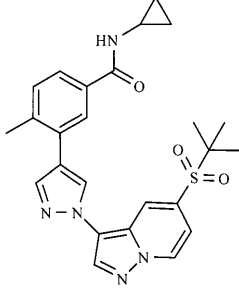
[0208]

실시예	구조	구조명
21		<p>4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1-{6-메탄설폰닐이미다조[1,2-a]피리딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드</p>
22		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(2-메틸프로판-2-설폰닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-이미다졸-4-일}벤즈아미드</p>
23		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(옥세탄-3-일설폰닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드</p>

[0209]

실시예	구조	구조명
25		5-{4-[2-클로로-5-(사이클로프로필카바모일)-4-플루오로페닐]-1H-피라졸-1-일}-1,3-티아졸-2-카복스아미드
26		5-{4-[2-클로로-5-(사이클로프로필카바모일)-4-플루오로페닐]-1H-피라졸-1-일}-N-메틸-1,3-티아졸-2-카복스아미드
27		N-사이클로프로필-3-{1-[6-(에탄설폰닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸벤즈아미드

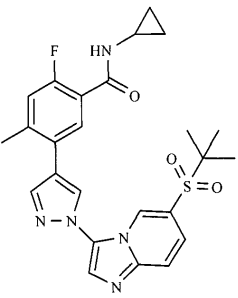
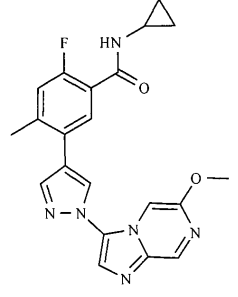
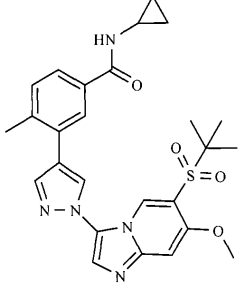
[0210]

실시예	구조	구조명
28		<p>N-사이클로프로필-3-{1-[7-메톡시-6-(2-메틸프로판-2-설포닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸벤즈아미드</p>
29		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[5-(2-메틸프로판-2-설포닐)피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드</p>

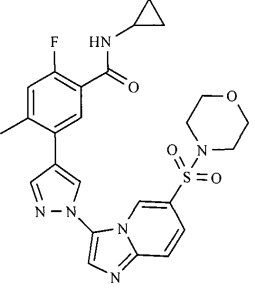
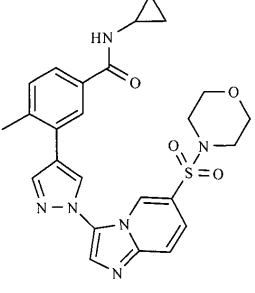
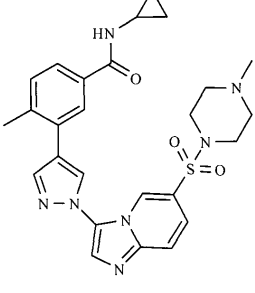
[0211]

실시예	구조	구조명
30		<p>N-사이클로프로필-3-{1-[6-(에탄설폰닐)-7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸벤즈아미드</p>
31		<p>N-사이클로프로필-3-(1-{7-(4-에톡시페닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)-4-메틸벤즈아미드</p>
32		<p>N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1-{이미다조[1,2-a]피리딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)-4-메틸벤즈아미드</p>

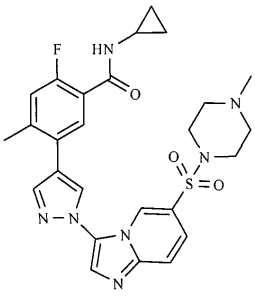
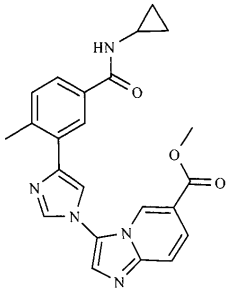
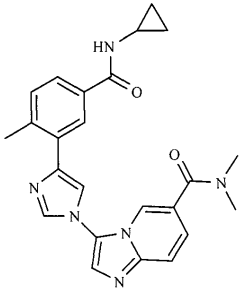
[0212]

실시예	구조	구조명
33		<p>N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-{1-[6-(2-메틸프로판-2-설포닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드</p>
34		<p>N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1-{6-메톡시이미다조[1,2-a]피라진-3-일}-1H-피라졸-4-일)-4-메틸벤즈아미드</p>
35		<p>N-사이클로프로필-3-{1-[7-메톡시-6-(2-메틸프로판-2-설포닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸벤즈아미드</p>

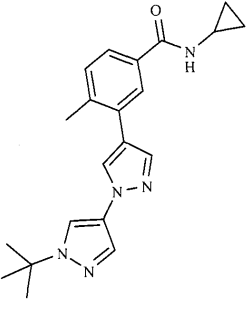
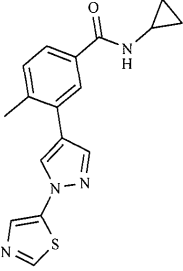
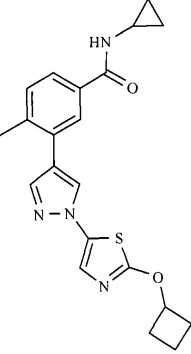
[0213]

실시예	구조	구조명
36		<p>N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-{1-[6-(모르폴린-4-설포닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드</p>
37		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(모르폴린-4-설포닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드</p>
38		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-(1-{6-[(4-메틸피페라진-1-일)설포닐]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드</p>

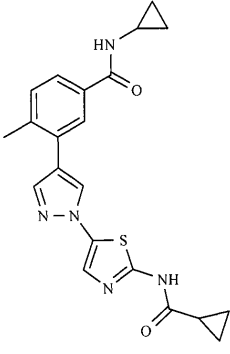
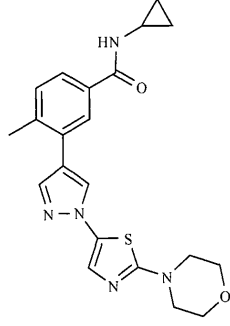
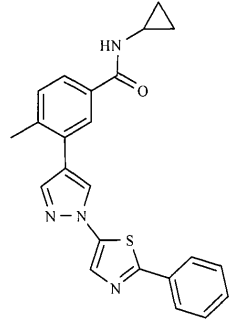
[0214]

실시예	구조	구조명
39		<p>N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-(1-{6-[(4-메틸피페라진-1-일)설포닐]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)벤즈아미드</p>
40		<p>메틸 3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-2-메틸페닐]-1H-이미다졸-1-일}이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실레이트</p>
41		<p>3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-2-메틸페닐]-1H-이미다졸-1-일}-N,N-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아미드</p>

[0215]

실시예	구조	구조명
42		3-[1-(1-tert-부틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸-4-일]-N-사이클로프로필-4-메틸벤즈아미드
43		N-사이클로프로필-4-메틸-3-[1-(1,3-티아졸-5-일)-1H-피라졸-4-일]벤즈아미드
44		3-[1-(2-사이클로부톡시-1,3-티아졸-5-일)-1H-피라졸-4-일]-N-사이클로프로필-4-메틸벤즈아미드

[0216]

실시예	구조	구조명
45		3-[1-(2-사이클로프로판아미도-1,3-티아졸-5-일)-1H-피라졸-4-일]-N-사이클로프로필-4-메틸벤즈아미드
46		N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[2-(모르폴린-4-일)-1,3-티아졸-5-일]-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드
47		N-사이클로프로필-4-메틸-3-[1-(2-페닐-1,3-티아졸-5-일)-1H-피라졸-4-일]벤즈아미드

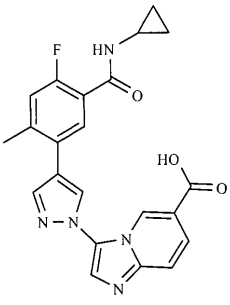
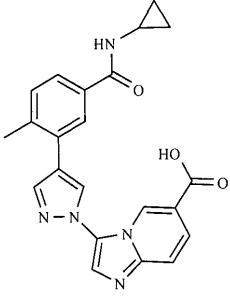
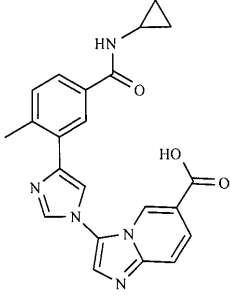
[0217]

실시예	구조	구조명
48		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[2-(2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-1-일)-1,3-티아졸-5-일]-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드</p>
49		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[2-(피롤리딘-1-일)-1,3-티아졸-5-일]-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드</p>
50		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[2-(피페리딘-1-일)-1,3-티아졸-5-일]-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드</p>

[0218]

실시예	구조	구조명
53		<p>N-사이클로프로필-3-$\{1-[2-$ (하이드록시메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-일]- 1H-피라졸-4-일}-4-메틸벤즈아미드</p>
54		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-[1-(5-메틸-1,3,4- 티아디아졸-2-일)-1H-피라졸-4- 일]벤즈아미드</p>
55		<p>N-사이클로프로필-3-[1-(1,2-디메틸-1H- 이미다졸-5-일)-1H-피라졸-4-일]-4- 메틸벤즈아미드</p>

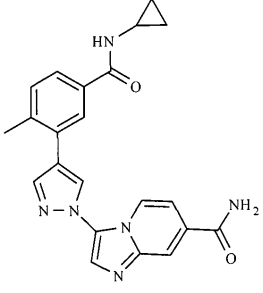
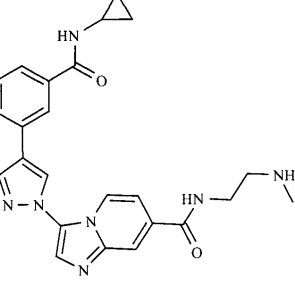
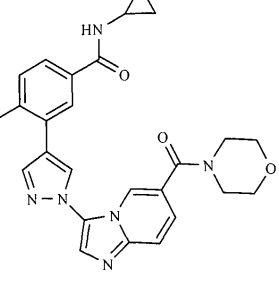
[0219]

실시예	구조	구조명
56		3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-4-플루오로-2-메틸페닐]-1H-피라졸-1-일}이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산
57		3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-2-메틸페닐]-1H-피라졸-1-일}이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산
58		3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-2-메틸페닐]-1H-이미다졸-1-일}이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산

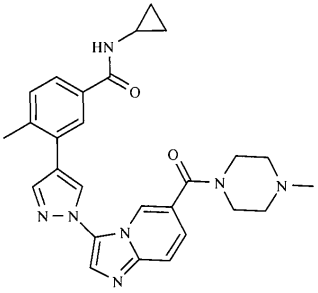
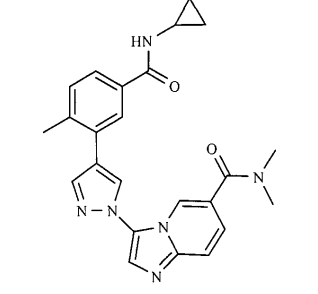
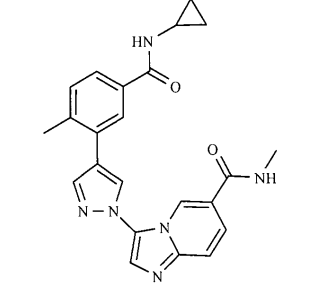
[0220]

실시예	구조	구조명
59		<p>3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-4-플루오로-2-메틸페닐]-1H-피라졸-1-일}-N-(2-하이드록시에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아미드</p>
60		<p>3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-4-플루오로-2-메틸페닐]-1H-피라졸-1-일}-N-[2-(메틸아미노)에틸]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아미드</p>
61		<p>3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-2-메틸페닐]-1H-피라졸-1-일}-N-(2-하이드록시에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복스아미드</p>

[0221]

실시예	구조	구조명
62		<p>3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-2-메틸페닐]-1H-피라졸-1-일}이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복스아미드</p>
63		<p>3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-2-메틸페닐]-1H-피라졸-1-일}-N-[2-(메틸아미노)에틸]이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복스아미드</p>
64		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(모르폴린-4-카보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드</p>

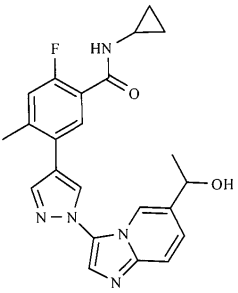
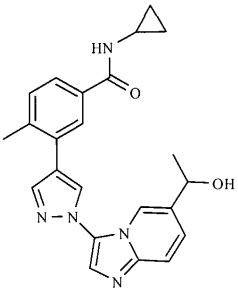
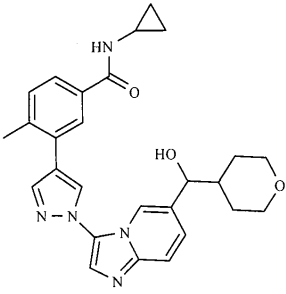
[0222]

실시예	구조	구조명
65		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(4-메틸피페라진-1-카보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드</p>
66		<p>3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-2-메틸페닐]-1H-피라졸-1-일}-N,N-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아미드</p>
67		<p>3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-2-메틸페닐]-1H-피라졸-1-일}-N-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아미드</p>

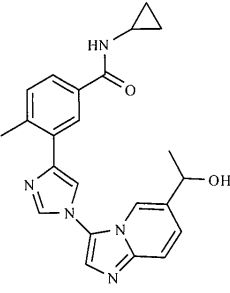
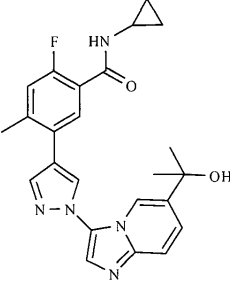
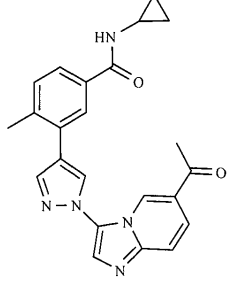
[0223]

실시예	구조	구조명
68		<p>3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-2-메틸페닐]-1H-피라졸-1-일}-N-메틸이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복스아미드</p>
69		<p>3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-4-플루오로-2-메틸페닐]-1H-피라졸-1-일}-N,N-디메틸이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복스아미드</p>
70		<p>N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-{1-[6-(4-메틸피페라진-1-카보닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드</p>

[0224]

실시예	구조	구조명
71		<p>N-사이클로프로필-2-플루오로-5-{1-[6-(1-하이드록시에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸벤즈아미드</p>
72		<p>N-사이클로프로필-3-{1-[6-(1-하이드록시에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸벤즈아미드</p>
73		<p>N-사이클로프로필-3-(1-{6-[하이드록시(옥산-4-일)메틸]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)-4-메틸벤즈아미드</p>

[0225]

실시예	구조	구조명
74		<p>N-사이클로프로필-3-{1-[6-(1-하이드록시에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-메틸벤즈아미드</p>
75		<p>N-사이클로프로필-2-플루오로-5-{1-[6-(2-하이드록시프로판-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸벤즈아미드</p>
76		<p>3-(1-{6-아세틸이미다조[1,2-a]피리딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)-N-사이클로프로필-4-메틸벤즈아미드</p>

[0226]

실시예	구조	구조명
77		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(옥세탄-3-설포닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드</p>
78		<p>N-사이클로프로필-3-{1-[7-하이드록시-6-(2-메틸프로판-2-설포닐)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸벤즈아미드</p>
79		<p>3-{1-[6-(아제티딘-3-설포닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-N-사이클로프로필-4-메틸벤즈아미드</p>

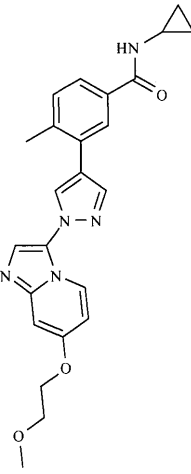
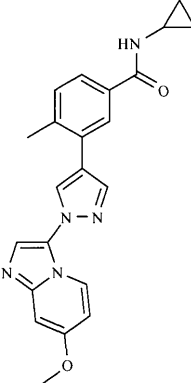
[0227]

실시예	구조	구조명
80		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-[1-[6-(피페리딘-4-설포닐)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}벤즈아미드</p>
81-1		<p>N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1-[6-((1R)-1-하이드록시에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일)-4-메틸벤즈아미드</p>
81-2		<p>N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1-[6-((1S)-1-하이드록시에틸)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일)-4-메틸벤즈아미드</p>

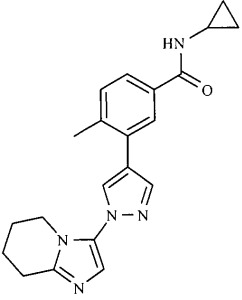
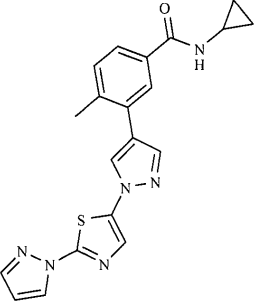
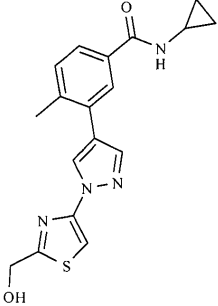
[0228]

실시예	구조	구조명
82-1		<p>N-사이클로프로필-3-(1-{6-[(1R)-1-하이드록시에틸]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)-4-메틸벤즈아미드</p>
82-2		<p>N-사이클로프로필-3-(1-{6-[(1S)-1-하이드록시에틸]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)-4-메틸벤즈아미드</p>
84		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-[1-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-1H-피라졸-4-일]벤즈아미드</p>

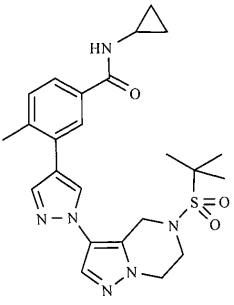
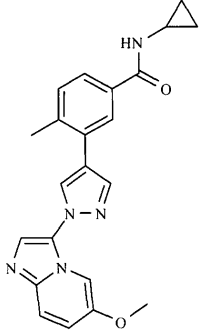
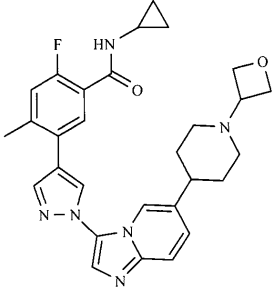
[0229]

실시예	구조	구조명
85		<p>N-사이클로프로필-3-{1-[7-(2- 메톡시에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]- 1H-피라졸-4-일}-4-메틸벤즈아미드</p>
86		<p>N-사이클로프로필-3-(1-{7- 메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-3-일}-1H- 피라졸-4-일)-4-메틸벤즈아미드</p>

[0230]

실시예	구조	구조명
87		<p>N-사이클로프로필-3-(1-{5H,6H,7H,8H- 이미다조[1,2-a]피리딘-3-일}-1H-피라졸-4- 일)-4-메틸벤즈아미드</p>
88		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[2-(1H- 피라졸-1-일)-1,3-티아졸-5-일]-1H-피라졸-4- 일}벤즈아미드</p>
89		<p>N-사이클로프로필-3-{1-[2- (하이드록시메틸)-1,3-티아졸-4-일]-1H- 피라졸-4-일}-4-메틸벤즈아미드</p>

[0231]

실시예	구조	구조명
90		<p>N-사이클로프로필-4-메틸-3-({1-[5-(2- 메틸프로판-2-설포닐)-4H,5H,6H,7H- 피라졸로[1,5-a]피라진-3-일]-1H-피라졸-4- 일}벤즈아미드</p>
91		<p>N-사이클로프로필-3-(1-(6- 메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H- 피라졸-4-일)-4-메틸벤즈아미드</p>
92		<p>N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-(1- {6-[1-(옥세탄-3-일)피페리딘-4- 일]이미다조[1,2-a]피리딘-3-일}-1H-피라졸- 4-일)벤즈아미드</p>

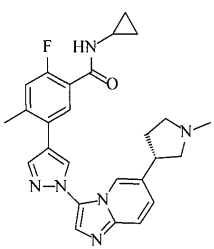
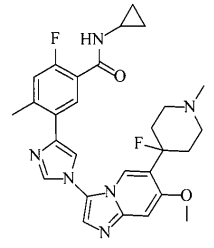
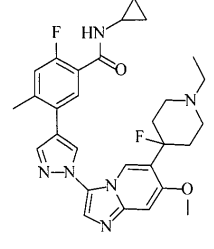
[0232]

실시예	구조	구조명
93		<p>N-사이클로프로필-5-[1-(6-{1- [(디메틸카바모일)메틸]피페리딘-4- 일}이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸- 4-일]-2-플루오로-4-메틸벤즈아미드</p>
94		<p>N-사이클로프로필-2-플루오로-5-[1-(6-{4- 플루오로-1-메틸피페리딘-4-일}-7- 메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H- 피라졸-4-일]-4-메틸벤즈아미드</p>
95		<p>N-사이클로프로필-5-[1-(6- 디메틸아미노메틸-7-메톡시-이미다조[1,2- a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-2-플루오로- 4-메틸-벤즈아미드</p>

[0233]

실시예	구조	구조명
96		<p>N-사이클로프로필-5-{1-[7-에톡시-6-(4-플루오로-1-메틸-피페리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-2-플루오로-4-메틸-벤즈아미드</p>
97		<p>N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-{1-[6-(1-메틸-아제티딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드</p>
98		<p>N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-{1-[6-((R)-1-메틸-피롤리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드</p>

[0234]

실시예	구조	구조명
99		N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-{1-[6-((S)-1-메틸-피롤리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드
100		N-사이클로프로필-2-플루오로-5-{1-[6-(4-플루오로-1-메틸-피페리딘-4-일)-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-메틸-벤즈아미드
101		N-사이클로프로필-5-{1-[6-(1-에틸-4-플루오로-피페리딘-4-일)-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-2-플루오로-4-메틸-벤즈아미드

- [0235]
- [0236] 일양태에서, 본 발명은 상기 표 1에 기재된 화합물들 중 임의의 것 및 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.
- [0237] 본 출원에 기재된 모든 화합물에 대해, 명명법이 구조와 상충되는 경우, 화합물은 구조에 의해 정의되는 것으로 이해될 것이다. 입체 중심을 갖는 화합물의 경우, 구조는 절대 입체화학을 나타낸다.
- [0238] 본 발명은 또한, 활성 물질로서, 하나 이상의 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 유도체를 함유하고, 임의로 통상의 부형제 및/또는 담체와 조합된, 약제학적 제제에 관한 것이다.
- [0239] 본 발명의 화합물은 또한 이의 동위원소-표지된 형태를 포함한다. 본 발명의 병용물의 활성 제제의 동위원소-표지된 형태는, 상기 활성 제제의 하나 이상의 원자들이 대개 천연에서 발견되는 상기 원자의 원자 질량 또는 질량수와는 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자 또는 원자들에 의해 대체된다는 사실을 제외하고는, 상기 활성 제제와 동일하다. 잘 확립된 절차에 따라 본 발명의 병용물의 활성 제제로 도입될 수 있는, 용이하게 상업적으로 이용가능한 동위원소의 예는, 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소, 예를 들면, 각각 ²H, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F, 및 ³⁶Cl을 포함한다. 전술된 동위원소 및/또는 다른 원소들의 기타 동위원소 중 하나 이상을 함유하는 본 발명의 병용물, 이의 전구약물, 또는 약제학적으로 허용되는 염의 활성 제제는, 본 발명의 범주 내인 것으로 간주된다.
- [0240] 본 발명은 라세미체 및 라세미 혼합물, 단일 에난티오머, 부분입체이성체 혼합물 및 개별 부분입체이성체들로서 나타날 수 있는 하나 이상의 비대칭 탄소 원자를 함유하는 전술된 임의 화합물들의 용도를 포함한다. 이성체는 에난티오머 및 부분입체이성체로서 정의될 수 있다. 이들 화합물의 모든 이러한 이성체 형태는 본 발명에 분명히 포함된다. 각각의 입체생성(stereogenic) 탄소는 R 또는 S 배위, 또는 배위들의 조합으로서 존재할 수 있다.
- [0241] 본 발명의 화합물의 일부는 하나 이상의 호변이성체 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 모든 이러한 호변이성체를 사용하는 방법을 포함한다.

- [0242] 본 명세서에 사용된 모든 용어들은, 달리 명시하지 않는 한, 당업계에 공지된 이의 통상의 의미로 이해될 것이다. 예를 들면, "C₁₋₆알콕시"는 말단 산소를 갖는 C₁₋₆알킬, 예를 들면 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시이다. 모든 알킬, 알케닐, 및 알키닐 그룹은 달리 명시하지 않는 한 구조적으로 가능한 분지형 또는 비분지형인 것으로 이해될 것이다. 다른 더 구체적인 정의는 다음과 같다:
- [0243] 용어 "알킬"은 분지형 또는 비분지형 알킬 그룹 둘 다를 지칭한다. "알크(alk)" 또는 "알킬(alkyl)" 접두사를 사용한 임의의 조합 용어는 "알킬"에 관한 상기 정의에 따른 유사체를 지칭하는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들면, "알콕시", "알키티오(alkythio)"와 같은 용어는 산소 또는 황 원자를 통해 제2 그룹에 연결된 알킬 그룹을 지칭한다. "알카노일"은 카보닐 그룹(C=O)에 연결된 알킬 그룹을 지칭한다.
- [0244] N이 치환되지 않으면 이는 NH인 것으로 이해될 것이다. 본원에 사용된 "질소" 및 "황"은 질소 및 황의 임의의 산화된 형태 및 임의의 염기성 질소의 4급화된 형태를 포함한다. 예를 들면, -S-C₁₋₆알킬 라디칼의 경우, 달리 명시되지 않는 한, -S(O)-C₁₋₆알킬 및 -S(O)₂-C₁₋₆알킬을 포함하는 것으로 이해될 것이다.
- [0245] 용어 "C₃₋₁₀ 카보사이클" 또는 "C₃₋₁₀ 사이클로알킬"은 비방향족 3 내지 10원(바람직하게는, 3 내지 6원) 모노사이클릭 카보사이클릭/사이클로알킬 라디칼 또는 비방향족 6 내지 10원 융합형 비사이클릭, 브릿지형 비사이클릭, 또는 스피로사이클릭 카보사이클릭 라디칼을 지칭한다. C₃₋₁₀ 카보사이클/사이클로알킬 환은 포화 또는 부분 불포화될 수 있으며, 카보사이클/사이클로알킬 환은 사이클의 임의의 원자에 의해 부착되어 안정한 구조를 생성할 수 있다. 3 내지 10원 모노사이클릭 카보사이클/사이클로알킬 환의 비제한적 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥세닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵타닐, 사이클로헵테닐, 및 사이클로헥사논을 포함한다. 6 내지 10원 융합형 비사이클릭 카보사이클릭/사이클로알킬 라디칼의 비제한적 예는 비사이클로[3.3.0]옥탄, 비사이클로[4.3.0]노난, 및 비사이클로[4.4.0]데카닐(데카하이드로나프탈레닐)을 포함한다. 6 내지 10원 브릿지형 비사이클릭 카보사이클릭 라디칼의 비제한적 예는 비사이클로 [2.2.2]헵타닐, 비사이클로[2.2.2]옥타닐, 및 비사이클로[3.2.1]옥타닐을 포함한다. 6 내지 10원 스피로사이클릭 카보사이클릭 라디칼의 비제한적 예는 스피로[3,3]헵타닐, 스피로[3,4]옥타닐 및 스피로[4,4]헵타닐을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0246] 용어 "아릴"은 6 내지 10개의 탄소 환 원자를 함유하는 방향족 탄화수소 환을 지칭한다. 용어 아릴은 모노사이클릭 환 및 비사이클릭 환을 포함하며 이들 환 중 적어도 하나는 방향족이다. C₆₋₁₀아릴의 비제한적 예는 페닐, 인다닐, 인데닐, 벤조사이클로부타닐, 디하이드로나프틸, 테트라하이드로나프틸, 나프틸, 벤조사이클로헵타닐 및 벤조사이클로헵테닐을 포함한다.
- [0247] 용어 "헤테로사이클"은 안정한 비방향족 4 내지 8원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼 또는 안정한 비방향족 6 내지 11원 융합형 비사이클릭, 브릿지형 비사이클릭 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼을 지칭한다. 5 내지 11원 헤테로사이클은 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 4개의 헤테로원자 및 탄소 원자로 이루어진다. 헤테로사이클은 포화 또는 부분 불포화될 수 있다. 비방향족 4 내지 8원 모노사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼의 비제한적 예는 테트라하이드로푸라닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피라닐, 테트라하이드로피라닐, 디옥사닐, 티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-λ⁶-티오모르폴리닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 및 아제피닐을 포함한다. 비방향족 6 내지 11원 융합형 비사이클릭 라디칼의 비제한적 예는 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로벤조푸라닐, 및 옥타하이드로벤조티오펜을 포함한다. 비방향족 6 내지 11원 브릿지형 비사이클릭 라디칼의 비제한적 예는 2-아자비사이클로[2.2.1]헵타닐, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥사닐, 및 3-아자비사이클로[3.2.1]옥타닐을 포함한다. 비방향족 6 내지 11원 스피로사이클릭 헤테로사이클릭 라디칼의 비제한적 예는 7-아자-스피로[3,3]헵타닐, 7-스피로[3,4]옥타닐, 및 7-아자-스피로[3,4]옥타닐을 포함한다.
- [0248] 용어 "헤테로아릴"은 방향족 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 방향족 7 내지 11원 헤테로아릴 비사이클릭 환을 의미하는 것으로 이해되어야 하며 이들 환 중 적어도 하나는 방향족이고, 헤테로아릴 환은 N, O 및 S와 같은 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유한다. 5 내지 6원 모노사이클릭 헤테로아릴 환의 비제한적 예는 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 트리아졸릴, 티에닐, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 트리아지닐, 및 푸리닐을 포함한다. 7 내지 11원 헤테로아릴 비사이클릭 헤테로아릴 환의 비제한적 예는 벤즈이미다졸릴, 퀴놀리닐, 디하이드로-2H-퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 인다졸릴, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸라닐, 벤조피라닐, 벤조디옥솔릴, 벤조사졸릴, 벤조티아졸릴, 디하이드로인돌릴, 아자인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤즈피롤

릴, 벤즈피라졸릴, 피리도피라졸릴, 디하이드로벤조푸라닐, 벤조티에닐, 벤조디옥사닐, 디하이드로벤조[1,4]디옥사닐 및 벤조[1,3]디옥솔릴을 포함한다.

- [0249] 본원에 사용된 용어 "헤테로원자"는 O, N, 및 S와 같은 탄소 이외의 원자를 의미하는 것으로 이해될 것이다.
- [0250] 본원에 사용된 용어 "할로겐"은 브롬, 염소, 불소 또는 요오드를 의미하는 것으로 이해될 것이다. 정의 "할로겐화된", "부분적으로 또는 전적으로 할로겐화된", "부분적으로 또는 전적으로 불소화된", "하나 이상의 할로겐 원자에 의해 치환된"은, 예를 들면, 하나 이상의 탄소 원자 상의 모노, 디 또는 트리 할로 유도체를 포함한다. 알킬의 경우, 비제한적 예는 $-CH_2CHF_2$, $-CF_3$ 등일 수 있다.
- [0251] 본원에 기재된 각각의 알킬, 아릴, 사이클로알킬/카보사이클, 헤테로사이클 또는 헤테로아릴, 또는 이들의 유사체는 임의로 부분적으로 또는 전적으로 할로겐화된 것으로 이해될 것이다.
- [0252] 본 발명의 화합물은 당업자들에게 인지되는 바와 같은 '화학적으로 안정한' 것으로 여겨지는 화합물일 뿐이다. 예를 들면, '댕글링 원자가(dangling valency)' 또는 '카르바니온(carbanion)'을 가질 수 있는 화합물은 본원에 기재된 본 발명의 방법에 의해 고려되는 화합물이 아니다.
- [0253] 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 약제학적으로 허용되는 유도체를 포함한다. "약제학적으로 허용되는 유도체"는 임의의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 또는, 환자에게 투여시, 본 발명에 유용한 화합물, 또는 약리학적 활성 대사산물 또는 이의 약리학적 활성 잔기를 (직접적으로 또는 간접적으로) 제공할 수 있는 임의의 다른 화합물을 지칭한다. 약리학적 활성 대사산물은 효소적으로 또는 화학적으로 대사될 수 있는 본 발명의 임의의 화합물을 의미하는 것으로 이해될 것이다. 이는, 예를 들면, 본 발명의 화합물의 하이드록실화 또는 산화된 유도체를 포함한다.
- [0254] 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 무기 산과 무기 염기 및 유기 산과 유기 염기로부터 유도된 것을 포함한다. 적합한 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 석신산, 톨루엔-p-황산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-황산 및 벤젠설폰산을 포함한다. 다른 산, 예를 들면, 옥살산은, 자체로는 약제학적으로 허용되지 않지만, 상기 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 산 부가 염을 수득하는 중간체로서 유용한 염의 제조에 이용할 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속(예를 들면, 나트륨), 알칼리 토금속(예를 들면, 마그네슘), 암모늄 및 $N-(C_1-C_4)$ 알킬⁴⁺ 염을 포함한다.
- [0255] 추가로, 본 발명의 화합물의 프로드럭의 사용이 본 발명의 범위내에 있다. 프로드럭은 간단한 화학적 변형(transformation)시 개질되어 본 발명의 화합물을 생성하는 화합물을 포함한다. 간단한 화학적 변형은 가수분해, 산화 및 환원을 포함한다. 구체적으로, 프로드럭이 환자에게 투여되는 경우, 프로드럭은 전술된 화합물로 변형되어, 이에 따라, 목적하는 약리학적 효과를 제공할 수 있다.
- [0256] 화학식 I의 화합물은 본 발명의 일부를 구성하는 후술된 일반적인 합성 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0257] **합성 실시예**

[0258] 약어 목록

Ac	아세틸
ACN	아세토니트릴
aq.	수생, 수성
Boc	tert-부틸옥시카보닐
Boc ₂ O	디-tert-부틸 디카보네이트
Bu	부틸
dba	디벤질리덴아세톤
Davephos	2-디메틸아미노-2'-디사이클로헥실아미노포스포노비페닐
DBA	디벤질리덴아세톤
DCM	디클로로메탄
DIPEA	N,N-디이소프로필에틸아민
DMAP	4-N,N-디메틸아미노피리딘
DMA	N,N-디메틸아세트아미드
DME	1,2-디메톡시에탄
DMF	N,N-디메틸포름아미드
DMSO	디메틸설폭사이드
dppf	1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센
EDC	1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드

[0259]

equiv.	당량(들)
ESI	전자 분무 이온화
Et	에틸
Et ₂ O	디에틸 에테르
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
h	시간
HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄 헥사플루오로포스페이트
hept	헵탄
HOBt	1-하이드록시벤조트리아졸
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
conc.	농축
LiHMDS	리튬 비스(트리메틸실릴)아미드
mCPBA	3-클로로퍼옥스벤조산
Me	메틸
MeOH	메탄올
min	분
MS	질량 분석

[0260]

MTBE	메틸 3급 부틸 에테르
NBS	<i>N</i> -브로모-석신이미드
NIS	<i>N</i> -요오도-석신이미드
NMP	<i>N</i> -메틸피롤리돈
Rt	체류 시간 (HPLC)
rt	주위 온도
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
TBDMS	tert-부틸디메틸실릴
TBME	tert-부틸메틸에테르
TBTU	O-(벤조트리아졸-1-일)- <i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸-우로늄 테트라플루오로보레이트
tBu	3급-부틸
TEA	트리에틸아민
temp.	온도
tert	3급
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라하이드로푸란
TLC	박막 크로마토그래피
TsOH	<i>p</i> -톨루엔설포산

[0261]

[0262]

일반적인 합성 방법 및 중간체의 합성

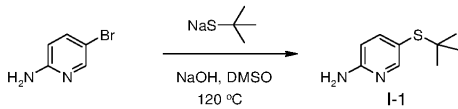
[0263]

본 발명의 화합물은 하기 제시된 방법과 실시예에 의해 그리고 당업자에게 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 하기 실시예 각각에서, 그룹 R¹ 내지 R⁷은 언급되지 않은 한 화학식 I에 대해 상기 정의된 바와 같다. 최적의 반응 조건 및 반응 시간은 사용된 특정 반응물에 따라 다를 수 있다. 달리 명시하지 않는 한, 용매, 온도, 압력 및 다른 반응 조건은 당업자에 의해 용이하게 선택될 수 있다. 구체적인 절차는 후술된다. 하기 합성에서 사용된 중간체는 상업적으로 입수 가능하거나 또는 당업자에게 공지된 방법에 의해 용이하게 제조될 수 있다. 반응 진행은 박막 크로마토그래피(TLC) 또는 고압 액체 크로마토그래피-질량 분석법(HPLC-MS)과 같은 종래의 방법에 의해 모니터링될 수 있다. 중간체 및 생성물은 컬럼 크로마토그래피, HPLC, 제조용(preparative) TLC 또는 예비용(preparatory) HPLC를 포함하는 당업계에 공지된 방법으로 정제될 수 있다.

[0264]

중간체

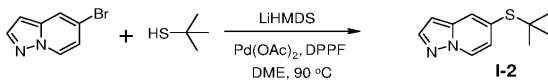
[0265] 5-tert-부틸설파닐-피리딘-2-일아민(I-1)의 합성



[0266]

[0267] DMSO(3mL) 중의 5-브로모-피리딘-2-일아민(300mg, 1.73mmol)의 혼합물에 나트륨 2-메틸-2-프로판티올레이트(388mg, 3.47mmol) 및 NaOH(35mg, 0.87mmol)를 첨가한다. 혼합물을 Ar으로 20분 동안 탈기한다. 반응 혼합물에 L-프롤린(100mg, 0.870mmol) 및 CuI(330mg, 1.73mmol)를 첨가하고 반응물을 120 °C로 12시간 동안 밀봉된 튜브 내에서 가열한다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각하고, 빙수에 붓고, EtOAc로 추출한다(2×). 용매를 감압하여 제거하여 200mg의 조약한 5-tert-부틸설파닐-피리딘-2-일아민(I-1)을 수득하고 이를 추가 정제 없이 사용한다.

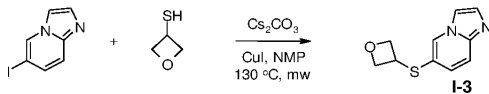
[0268] 5-tert-부틸설파닐-피라졸로[1,5-a]피리딘(I-2)의 합성



[0269]

[0270] DME(30mL) 중의 5-브로모-피라졸로[1,5-a]피리딘(2.0g, 10.1mmol)의 교반된 용액에, 0 °C에서 THF 중의 1M 용액으로서의 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(24mL, 25mmol)를 첨가한다. 또 다른 플라스크에서, 팔라듐(II) 아세테이트(227mg, 1.01mmol) 및 dppf(2.0g, 3.6mmol)를 DME(30mL)에서 합하고 실온에서 10분 동안 교반한다. 이어서 2개 용액들을 실온에서 합하고, 2-메틸-2-프로판티올(2.0g, 22mmol)로 처리한다. 반응물을 90 °C로 가열하고 2시간 동안 교반한다. 이어서, 반응물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출한다(2×). 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하여 농축한다. 잔류물을 섬광 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1g의 5-tert-부틸설파닐-피라졸로[1,5-a]피리딘(I-2)을 수득한다.

[0271] 6-(옥세탄-3-일설파닐)-이미다조[1,2-a]피리딘(I-3)의 합성



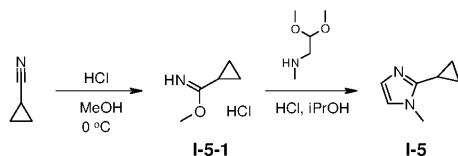
[0272]

[0273] 6-요오도-이미다조[1,2-a]피리딘(800mg, 3.30mmol), 요오드화구리(62mg, 0.33mmol), 탄산세슘(2.1g, 6.6mmol), NMP(8mL), 및 옥세탄-3-티올(325mg, 3.6mmol)의 혼합물을 N₂로 플러싱하고(flushed) 마이크로파 반응 튜브 내에 밀봉한다. 혼합물을 130 °C에서 30분 동안 마이크로파 반응기에서 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 셀라이트를 통해 여과하고, EtOAc로 세정한다. 여액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출한다(3×). 합한 유기 층들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하여 농축한다. 생성된 잔류물을 섬광 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 283mg의 6-(옥세탄-3-일설파닐)-이미다조[1,2-a]피리딘(I-3)을 수득한다.

[0274] 하기 중간체를 시판중인 출발 재료들을 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0275] 3-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-일설파닐)-아세트딘-1-카복실산 tert-부틸 (I-4)

[0276] 2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸 (I-5)의 합성



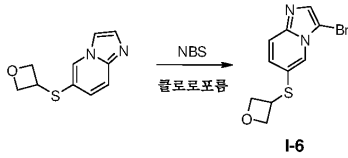
[0277]

[0278] 디옥산 중의 4N HCl(7.3mL, 29mmol)에 0 °C에서 사이클로프로판 카보니트릴(1mL, 13.5mmol)을 무수 메탄올 중의 용액(1.2mL)으로서 천천히 첨가한다. 혼합물을 0 내지 5 °C 사이에서 3시간 동안 교반하고 그 동안 침전이 형성된다. 혼합물을 실온으로 가온하고 용액을 감압하여 농축한다. MTBE(10mL)를 첨가하고, 혼합물을 수 분 동안 교반하고, 이어서 여과하여, 783mg의 사이클로프로판카복스이미드산 메틸 에스테르 HCl(I-5-1)을 수득한다.

[0279] 이소프로판올(2.0mL) 중의 I-5-1(0.50g, 3.9mmol)의 교반된 현탁액에 (2,2-디메톡시-에틸)-메틸-아민(0.50mL,

4.0mmol)을 첨가한다. 혼합물은 거의 균일하게 되며, 이어서 젤라틴형 침전이 형성된다. 혼합물을 80℃로 4시간 동안 가온하고 이어서 실온으로 냉각시키고 추가로 12시간 동안 교반한다. 이어서, 농축된 HCl(1.1mL, 13mmol)을 첨가하고 혼합물을 80℃로 45분 동안 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, NaHCO₃ 포화 수용액(20mL)으로 씻는다. 혼합물을 EtOAc로 추출하고(3×) 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축하여 212mg의 2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸(I-5)을 수득한다.

[0280] 3-브로모-6-(옥세탄-3-일설폰닐)-이미다조[1,2-a]피리딘(I-6)의 합성



[0281]

[0282] 클로로포름(4.2mL) 중의 I-3(242mg, 1.20mmol)의 교반된 용액에 NBS(208mg, 1.20mmol)를 첨가한다. 반응물을 실온에서 30분 동안 교반하고 이어서 감압하에 농축한다. 생성된 잔류물을 섬광 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 294mg의 3-브로모-6-(옥세탄-3-일설폰닐)-이미다조[1,2-a]피리딘(I-6)을 수득한다.

[0283] 하기 중간체를 I-4를 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0284] 3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰닐)-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르 (I-7)

[0285] 하기 중간체를 I-17를 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0286] 3-브로모-6-(모르폴린-4-설폰닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 (I-8)

[0287] 하기 중간체를 I-18를 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0288] 3-브로모-6-메탄설폰닐-이미다조[1,2-a]피리딘 (I-9)

[0289] 하기 중간체를 I-20를 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0290] 3-브로모-6-tert-부틸설폰닐-이미다조[1,2-a]피리딘 (I-10)

[0291] 하기 중간체를 I-23를 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0292] 3-브로모-5-(2-메틸-프로판-2-설폰닐)-피라졸로[1,5-a]피리딘 (I-11)

[0293] 하기 중간체를 I-16를 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0294] 3-브로모-5-에탄설폰닐-피라졸로[1,5-a]피리딘 (I-12)

[0295] 하기 중간체를 I-19를 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0296] 3-브로모-6-(4-메틸-피페라진-1-설폰닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 (I-13)

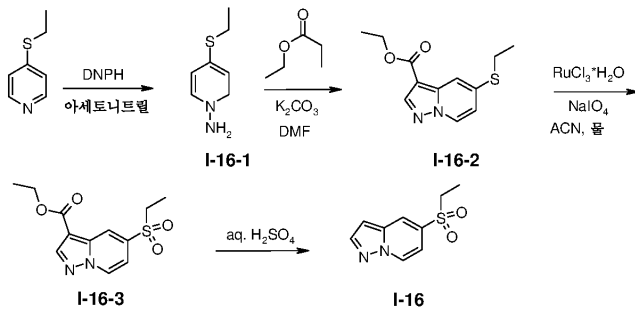
[0297] 하기 중간체를 I-5를 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0298] 5-브로모-2-사이클로프로필-1-메틸-1H-이미다졸 (I-14)

[0299] 하기 중간체를 I-32를 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0300] 3-브로모-6-[1-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1-메틸-에틸]-이미다조[1,2-a]피리딘 (I-15)

[0301] 5-에탄설포닐-피라졸로[1,5-a]피리딘(I-16)의 합성



[0302]

[0303]

아세트니트릴(50mL) 중의 에틸설포닐-피리딘(5.0g, 36mmol)의 교반된 용액에, 0℃에서 2,4-디-니트로페닐 하이 드록실 아민(DNP)(7.0g, 35mmol)을 여러 분획으로 첨가한다. 반응물을 실온으로 천천히 가온하고 이어서 15시 간 동안 40℃로 가열한다. 반응물을 감압하에 농축하여 5.0g의 4-에틸설포닐-2H-피리딘-1-일아민(I-16-1)을 수 득한다.

[0304]

0℃로 냉각된, DMF(50mL) 중의 조약한 I-16-1(5.0g, 32mmol)의 교반된 용액에, K₂CO₃(4.0g, 29mmol)을 첨가한다. 반응 혼합물에 에틸 프로피오네이트(3.0g, 29mmol)를 적가하고 반응물을 rt로 천천히 가온한다. 2시 간 후, 반응물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출한다(3×). 합한 유기 층을 감압하에 농축하여 2.0g의 조약한 5-에틸설포닐-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카복실산 에틸 에스테르(I-16-2)를 수득한다.

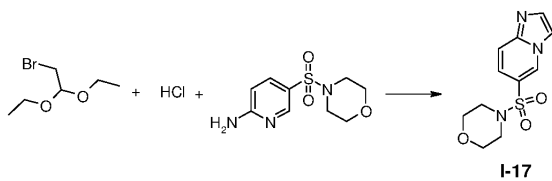
[0305]

0℃로 냉각된, 아세트니트릴(5.0mL)과 물(10.0mL)의 혼합물 중의 I-16-2(1.0g, 4.0mmol)의 교반된 용액에 염화 루테늄(III) 수화물(826mg, 4.0mmol) 및 메타과요오드산나트륨(2.0mg, 9.0mmol)을 첨가한다. 30분 후, 반응물 을 물로 희석하고, EtOAc로 추출한다. 유기 층을 감압하에 농축하여 500mg의 조약한 5-에탄설포닐-피라졸로 [1,5-a]피리딘-3-카복실산 에틸 에스테르(I-16-3)를 수득한다.

[0306]

물(4.0mL) 중의 황산(2.0g)의 교반된 용액에, 0℃에서 I-16-3(1.0g, 3.6mmol)을 천천히 첨가한다. 반응물을 90 ℃에서 2시간 동안 교반하고 이어서 실온으로 냉각시킨다. 2N NaOH 용액을 첨가하여 혼합물의 pH를 중성으로 조 정하고 이어서 DCM(2×)으로 추출한다. 합한 유기 층들을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축 한다. 잔류물을 설파 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 298mg의 5-에탄설포닐-피라졸로[1,5-a]피리딘 (I-16)을 수득한다.

[0307] 6-(모르폴린-4-설포닐)-이미다조[1,2-a]피리딘(I-17)의 합성



[0308]

[0309]

브로모아세트알데히드 디에틸아세탈(383μl, 2.50mmol)과 aq. 2M HCl 용액(1.4mL, 2.7mmol)의 혼합물을 실온에 서 2시간 동안 교반한다. 이어서, 반응물을 80℃로 1시간 동안 가열한다. 반응물을 5℃로 냉각시키고, 고휘 중 탄산나트륨을 첨가하여 혼합물의 pH를 pH 8로 조정한다. 반응 혼합물에 5-(모르폴린-4-설포닐)-피리딘-2-일아민 (300mg, 1.2mmol)을 첨가하고 생성된 용액을 실온으로 가온하고 밤새 교반한다. 혼합물을 감압하에 농축하고 EtOAc(10mL)로 희석한다. 혼합물을 초음파처리하고 여과한다. 여액을 감압하에 농축하고 생성된 잔류물을 설파 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 165mg의 6-(모르폴린-4-설포닐)-이미다조[1,2-a]피리딘(I-17)을 수 득한다.

[0310]

하기 중간체를 시판중인 재료를 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0311]

6-메탄설포닐-이미다조[1,2-a]피리딘 (I-18)

[0312]

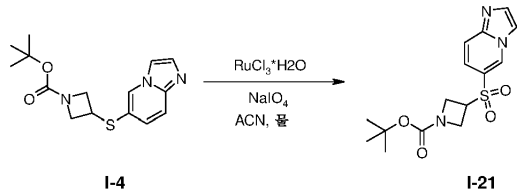
6-(4-메틸-피페라진-1-설포닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 (I-19)

[0313]

하기 중간체를 I-1을 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0314] 6-tert-부틸설파닐-이미다조[1,2-a]피리딘 (I-20)

[0315] 3-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-설포닐)-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(I-21)의 합성



[0316]

[0317] 아세트니트릴(20mL)과 물(10mL)의 혼합물 중의 I-4(480mg, 1.6mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 염화루테늄(III) 수화물(19mg; 0.1mmol) 및 메타파오요드산나트륨(2.0g, 9.4mmol)를 첨가한다. 1시간 후, 반응물을 EtOAc로 추출하고(3×), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 로 건조시키고, 감압하에 농축한다. 잔류물을 섬광 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 100mg의 3-(이미다조[1,2-a]피리딘-6-설포닐)-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(I-21)를 수득한다.

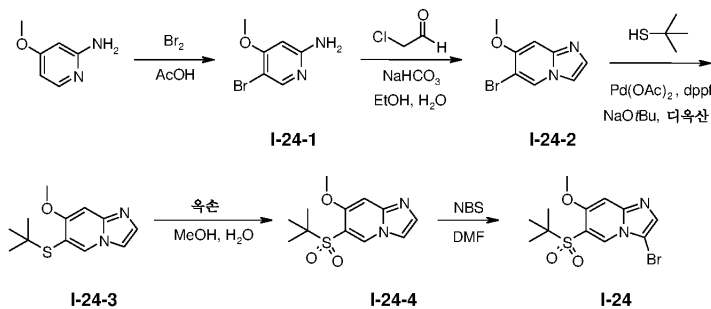
[0318] 하기 중간체를 I-10을 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0319] 3-브로모-6-(2-메틸-프로판-2-설포닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 (I-22)

[0320] 하기 중간체를 I-2을 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0321] 5-(2-메틸-프로판-2-설포닐)-피라졸로[1,5-a]피리딘 (I-23)

[0322] 3-브로모-7-메톡시-6-(2-메틸-프로판-2-설포닐)-이미다조[1,2-a]피리딘(I-24)의 합성



[0323]

[0324] 아세트산(490mL) 중의 4-메톡시피리딘-2-일아민(15g, 121mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 아세트산 중의 1M 용액으로서의 브롬(120mL, 120mmol)을 천천히 첨가한다. 1.5시간 후, 반응 혼합물을 여과하고 수집된 고형물을 EtOAc에 용해시킨다. 혼합물을 포화 NaHCO_3 으로 세척하고 이어서 물로 세척하고 이어서 염수로 세척한다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 여액을 감압하에 농축하여 15.1g의 5-브로모-4-메톡시피리딘-2-일아민(I-24-1)을 수득한다.

[0325] 에탄올-물의 4:1 혼합물(150mL) 중의 I-24-1(15g, 74mmol)의 교반된 용액에 클로로아세트알데히드의 수용액(55% 수용액, 15mL, 88.7mmol)을 첨가하고 이어서 고형물 NaHCO_3 (7.4g, 89mmol)을 첨가한다. 생성된 용액을 4시간 동안 환류시키고, 이어서 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출한다(2×). 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔류물을 섬광 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 10.6g의 6-브로모-7-메톡시-이미다조 [1,2-a]피리딘(I-24-2)을 수득한다.

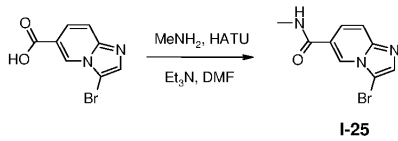
[0326] 1,4-디옥산(360mL) 중의 I-24-2(13g, 56mmol)의 교반된 현탁액에 NaOtBu(6.6g, 69mmol) 및 2-메틸-2-프로판티올(7.74g, 85.9mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 Ar으로 5분 동안 탈기하고, 이어서 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (250mg, 1.14mmol) 및 dppf(760mg, 1.37mmol)로 처리한다. 반응물을 90°C에서 12시간 동안 가열하고 이어서 실온으로 냉각시키고 여과한다. 여액을 물로 희석하고, EtOAc로 추출한다(3×). 합한 유기 층을 물로 세척한 뒤 염수로 세척하고, 이어서 무수 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔류물을 섬광 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 10.4g의 6-tert-부틸설파닐-7-메톡시-이미다조 [1,2-a]피리딘(I-24-3)을 수득한다.

[0327] MeOH:물의 1:1 혼합물(60mL) 중의 I-24-3(6.0g, 25mmol)의 교반된 용액에, 0°C에서 Oxone®(47g, 76mmol)를 첨

가한다. 생성된 혼합물을 실온으로 1시간에 걸쳐 가온하면서 교반한다. 혼합물을 여과하고 여과 패드를 EtOAc로 세척한다. NaHCO₃의 포화 용액을 첨가하여, 합한 여액의 pH를 중성으로 조정하고 이어서 EtOAc로 추출한다. 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔류물을 섬광 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6.0g의 7-메톡시-6-(2-메틸-프로판-2-설폰일)이미다졸 [1,2-a]피리딘(**I-24-4**)을 수득한다.

[0328] DMF(30mL) 중의 **I-24-4**(6.0g, 18.6mmol)의 교반된 용액에 NBS(3.3g, 18.6mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 이어서 물로 희석하고, EtOAc로 추출한다. 유기 층을 물(4×)로 세척한 뒤 염수로 세척하고, 이어서 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔류물을 섬광 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5.5g의 3-브로모-7-메톡시-6-(2-메틸-프로판-2-설폰일)-이미다조[1,2-a]피리딘(**I-24**)을 수득한다.

[0329] **3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸아미드(I-25)의 합성**



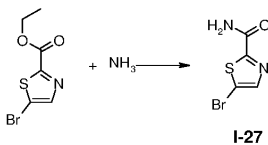
[0330]

[0331] DMF(2.1mL) 중의 3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산(130mg, 0.540mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 Et₃N(376μl, 2.7mmol)를 첨가하고 이어서 EtOH 중의 메틸아민의 용액(33wt%, 101mg, 1.1mmol)을 첨가하고 HATU(308mg, 0.81mmol)를 첨가한다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하고 이어서 물로 희석하고, EtOAc로 추출한다(3×). 유기 층을 물로 세척한 뒤 염수로 세척하고, 이어서 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 생성된 잔류물을 섬광 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 83mg의 3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸아미드를 수득한다.

[0332] 하기 중간체를 시판중인 아민을 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0333] 3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 디메틸아미드 (**I-26**)

[0334] **5-브로모-티아졸-2-카복실산 아미드(I-27)의 합성**



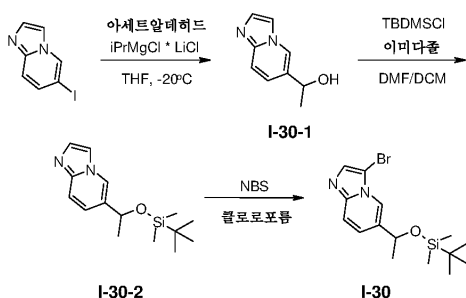
[0335]

[0336] 5-브로모-티아졸-2-카복실산 에틸 에스테르(100mg, 0.42mmol)의 교반된 용액에 MeOH 중의 암모니아의 7M 용액(3.0mL, 21mmol)을 첨가한다. 반응물을 80℃에서 12시간 동안 밀봉된 튜브 내에서 교반하고 이어서 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축하여 88mg의 5-브로모-티아졸-2-카복실산 아미드(**I-28**)를 수득한다.

[0337] 하기 중간체를 시판중인 아민을 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0338] 5-브로모-티아졸-2-카복실산 메틸아미드 (**I-29**)

[0339] **3-브로모-6-[1-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에틸]-이미다조[1,2-a]피리딘(I-30)의 합성**



[0340]

[0341] THF(204mL) 중의 6-요오도-이미다조[1,2-a]피리딘(3.8g, 16mmol)의 교반된 용액에 -20℃에서 THF 중의 1.3M 용액으로서의 *i*PrMgCl*LiCl(14.5mL, 18.8mmol)을 첨가한다. 20분 동안 교반한 후, THF 중의 5M 아세트알데히드의 용액(4.1mL, 20mmol)을 첨가한다. 반응물을 5분 동안 -20℃에서 교반하고 이어서 냉욕(cold bath)을 제거하고 혼합물을 실온으로 가온한다. 1.5시간 후, 반응물을 중탄산나트륨 포화 수용액(2mL)으로 희석하고 이어서 감압하에 농축한다. 생성된 잔류물을 섬광 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2.1g의 1-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일-에탄올(**I-30-1**)을 수득한다.

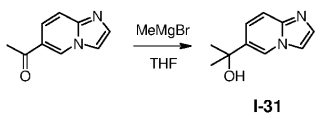
[0342] **I-30-1**(3.0g, 18.5mmol), TBDMSCl(4.0g; 27mmol), 및 이미다졸(2.0g, 30mmol)의 혼합물을 DMF:DCM(60mL)의 9:1 혼합물에 용해시킨다. 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 이어서 감압하에 농축한다. 생성된 잔류물을 섬광 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 4.26g의 6-[1-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에틸]-이미다조[1,2-a]피리딘(**I-30-2**)을 수득한다.

[0343] 클로로포름(55mL) 중의 **I-30-2**(4.3g, 15mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 NBS(2.7g, 15mmol)를 첨가한다. 25분 후, 반응물을 NaHCO₃ 포화 용액으로 희석하고 EtOAc로 추출한다(3×). 합한 유기 층들을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 감압하에 농축한다. 잔류물을 섬광 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 5.3g의 3-브로모-6-[1-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에틸]-이미다조[1,2-a]피리딘(**I-30**)을 수득한다.

[0344] 하기 중간체를 시판중인 알데히드를 사용하여 전술된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0345] 3-브로모-6-[(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-(테트라하이드로-피란-4-일)-메틸]-이미다조[1,2-a]피리딘 (**I-31**)

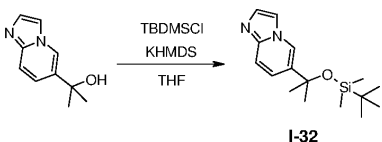
[0346] 2-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일-프로판-2-올(**I-31**)의 합성



[0347]

[0348] THF(35mL) 중의 1-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일-에탄올(710mg, 4.4mmol)의 교반된 용액에, -78℃에서, THF 중의 용액으로서의 MeMgBr(3M, 1.6mL, 4.8mmol)을 첨가한다. 혼합물을 실온으로 밤새 가온한다. 이어서, 혼합물을 NH₄Cl 포화 용액으로 급랭시키고(quenched), EtOAc로 추출하고(3×), 감압하에 농축한다. 잔류물을 섬광 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 576mg의 2-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일-프로판-2-올(**I-31**)을 수득한다.

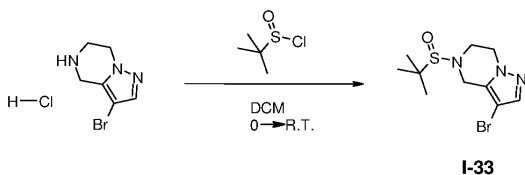
[0349] 6-[1-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1-메틸-에틸]-이미다조[1,2-a]피리딘(**I-32**)의 합성



[0350]

[0351] THF(6.0mL) 중의 **I-31**(467mg, 2.70mmol)의 교반된 용액에, 실온에서, 톨루엔 중의 용액으로서의 KHMDS(0.5M, 5.3mL, 2.6mmol)를 적가한다. 이 혼합물에 THF(4mL) 중의 TBDMSCl(400mg, 2.65mmol)의 용액을 첨가한다. 1.5시간 후, 반응물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출한다(3×). 유기 층을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 농축시킨다. 잔류물을 섬광 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 400mg의 6-[1-(*tert*-부틸-디메틸-실라닐옥시)-1-메틸-에틸]-이미다조[1,2-a]피리딘(**I-32**)을 수득한다.

[0352] 3-브로모-5-(2-메틸-프로판-2-설피닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-피라졸로[1,5-a]피라진(**I-33**)의 합성

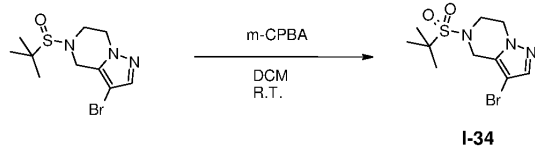


[0353]

[0354] 무수 디클로로메탄(20mL) 중의 3-브로모-4,5,6,7-테트라하이드로-피라졸로[1,5-a]피라진 하이드로클로라이드 (0.90g, 3.8mmol) 및 트리에틸아민(2.3g, 22.6mmol)의 혼합물에, 0℃에서 2-메틸-프로판-2-설피닐 클로라이드 (1.3g, 9.4mmol)를 첨가한다. 16시간 동안 교반한 후, 반응물을 물(5mL)로 희석하고 DCM(3×)으로 추출한다. 합

한 유기 추출물들을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 감압하에 농축한다. 잔류물을 섬광 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 0.9g의 3-브로모-5-(2-메틸-프로판-2-설폰닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-피라졸로[1,5-a]피라진(**I-33**)을 수득한다.

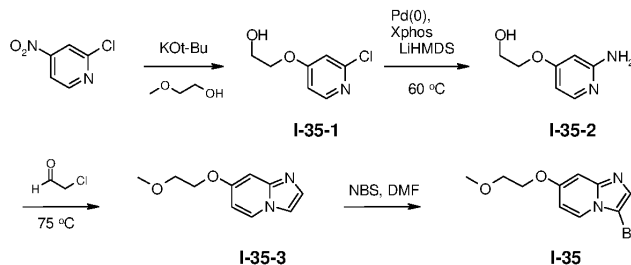
[0355] 3-브로모-5-(2-메틸-프로판-2-설폰닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-피라졸로[1,5-a]피라진(**I-34**)의 합성



[0356]

무수 DCM(20mL) 중의 **I-33**(0.9g, 2.9mmol)의 용액에 mCPBA(0.76g, 4.4mmol)를 첨가한다. 16시간 동안 교반한 후, 포화 수성 아황산나트륨(2mL)을 첨가하고 반응물을 30분 동안 교반한다. 이어서, 반응물을 DCM(3×20mL)으로 추출하고 합한 유기 추출물들을 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔류물을 섬광 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 0.7g의 3-브로모-5-(2-메틸-프로판-2-설폰닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-피라졸로[1,5-a]피라진(**I-34**)을 수득한다.

[0358] 3-브로모-7-(2-메톡시에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘(**I-35**)의 합성



[0359]

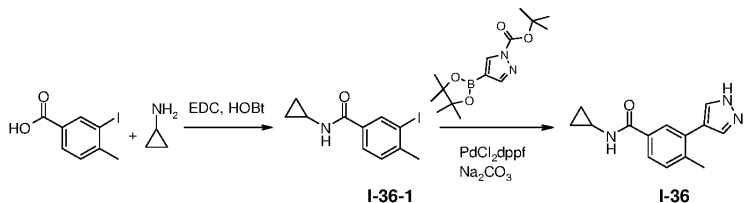
2-메톡시에탄올(9.9mL, 130mmol) 중의 2-클로로-4-니트로-피리딘(8.0g, 50mmol)의 교반된 용액에, 0°C에서 KOt-Bu(6.2g, 55mmol)를 여러 분획으로 첨가한다. 첨가 후, 반응 혼합물을 주위 온도에서 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 DCM과 물 사이에 분배시키고, 이어서 층들을 분리한다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고(2×) 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 감압하에 농축하여 5.2g의 2-[(2-클로로-4-피리딜)옥시]에탄올(**I-35-1**)을 수득하고 이를 추가 정제 없이 후속 단계들에서 사용한다.

무수 THF(30mL) 중의 **I-35-1**(2.9g, 15mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.28g, 0.31mmol), 및 X-Phos(0.29g, 0.62mmol)의 혼합물을 10 내지 15분 동안 아르곤으로 탈기시킨다. 이 혼합물에 THF 중의 LiHMDS의 용액(32.5mL, 32.6mmol, 1M)을 적가한다. 이어서, 생성된 혼합물을 60°C로 가열한다. 18시간 후, 반응 혼합물을 rt로 냉각시키고 1M HCl(20mL, 20mmol)을 첨가한다. 생성된 용액을 MTBE(50mL)로 세척하고 유기 층을 분리한다. 6M NaOH 수용액을 첨가하여 수성 층을 pH ~11의 염기성이 되게 하고 이어서 EtOAc로 추출한다(3×). 합한 유기 층을 물로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 감압하에 농축하여 2.1g의 2-[(2-아미노-4-피리딜)옥시]에탄올(**I-35-2**)을 수득하고 이를 추가 정제 없이 후속 단계들에서 사용한다.

THF(40mL) 중의 **I-35-2**(4.0g, 24mmol)의 교반된 용액에 2-클로로아세트알데히드의 수용액(6.8g, 48mmol, 55% 수용액)을 첨가한다. 혼합물을 밀봉된 튜브 내에서 18시간 동안 75°C로 가열한다. 이어서, 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 EtOAc(3×50mL)와 포화 수성 NaHCO_3 (100mL) 사이에 분배시킨다. 합한 유기 층을 염수(100mL)로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 감압하에 농축하여 1.8g의 7-(2-메톡시에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘(**I-35-3**)을 수득하고 이를 추가 정제 없이 후속 단계들에서 사용한다.

DMF(15mL) 중의 **I-35-3**(1.3g, 6.8mmol)의 교반된 용액에 NBS(1.2g, 6.8mmol)를 1개 분획으로 첨가한다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 5분 동안 교반하고 이어서 포화 수성 티오황산나트륨(150mL)으로 희석하고 이어서 EtOAc로 추출한다(3×50mL). 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 로 건조시키고, 감압하에 농축한다. 잔류물을 섬광 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1.1g의 3-브로모-7-(2-메톡시에톡시)이미다조[1,2-a]피리딘(**I-35**)을 수득한다.

[0364] N-사이클로프로필-4-메틸-3-(1H-피라졸-4-일)벤즈아미드(I-36)의 합성



[0365]

[0366] DMF(400mL) 중의 3-요오도-4-메틸-벤조산(42g, 160mmol)의 교반된 용액에, 실온에서 EDC HCl(92g, 481mmol)을 첨가하고 이어서 HOBT(32g, 240mmol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고 이어서 사이클로프로필아민(13.3mL, 192mmol) 및 DIPEA(140mL, 802mmol)를 첨가한다. 16시간 후, 반응물을 물로 급랭시키고 EtOAc로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 증발시킨다. 조약한 재료를 헥산 중의 20% EtOAc(200mL)로 세척하여 45g의 N-사이클로프로필-3-요오도-4-메틸-벤즈아미드(I-36-1)를 수득한다.

[0367] 1,4-디옥산(500mL) 중의 I-36-1(20g, 66.4mmol)의 용액에, 주위 온도에서, tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸-1-카복실레이트(23.4g, 79.7mmol)를 첨가하고 이어서 Na₂CO₃(21.1g, 199mmol)와 물(150mL)을 첨가한다. 반응 혼합물을 탈기시키고 질소로 2회 재충전한다. PdCl₂(dppf)(5.4g, 6.6mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 가열한다. 반응 혼합물을 냉각시키고 감압하에 증발시킨다. 조약한 잔류물을 실리카 겔 상에서 섬광 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 중의 3% MeOH를 갖는 용리액)로 정제하여 15.2g의 N-사이클로프로필-4-메틸-3-(1H-피라졸-4-일)벤즈아미드(I-36)를 수득한다.

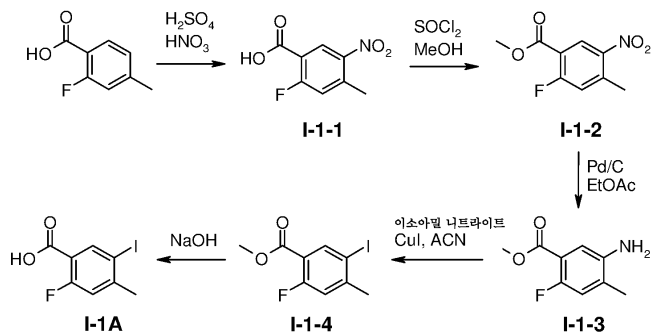
[0368] 하기 중간체를 시판중인 벤조산을 사용하여 전술된 일반적인 절차에 따라 합성한다:

[0369] N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-(1H-피라졸-4-일)벤즈아미드 (I-37)

[0370] 4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1H-피라졸-4-일)벤즈아미드 (I-38)

[0371] 중간체 I-37의 합성을 위한 출발 벤조산을 하기 방식으로 제조한다:

[0372] 2-플루오로-5-요오도-4-메틸-벤조산(I-1A)의 합성



[0373]

[0374] 농축 H₂SO₄(260mL) 중의 2-플루오로-4-메틸 벤조산(26g, 168mmol)의 교반된 용액에 새롭게 제조된 니트로화(nitration) 혼합물[농축 H₂SO₄(10.7mL) + 70% HNO₃(11.9mL)]을 0℃에서 45분에 걸쳐 적가한다. 생성된 용액을 3시간 동안 0℃에서 교반한다. 반응 혼합물을 빙수로 급랭시킨다. 생성된 비균질 용액을 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 30g의 조약한 2-플루오로-4-메틸-5-니트로-벤조산(I-1-1)을 수득한다.

[0375] 메탄올(300mL) 중의 I-1-1(30g, 150mmol)의 교반된 용액에 10℃에서 티오닐 클로라이드(22.5mL, 301mmol)를 적가한다. 생성된 용액을 환류 가열한다. 12시간 후, 용매를 감압하에 농축하고 조약한 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시킨다. 유기 층을 분리하고 NaHCO₃ 포화용액, 물, 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 30g의 메틸 2-플루오로-4-메틸-5-니트로-벤조에이트(I-1-2)를 수득한다.

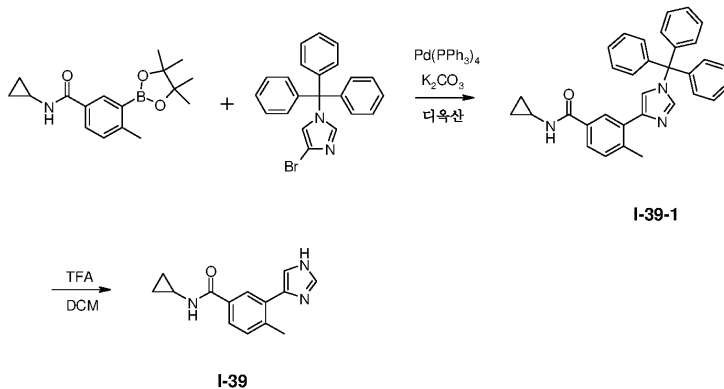
[0376] 메탄올(600mL) 중의 메틸 I-1-2(30g, 141mmol)의 용액을 2리터 파르(Parr) 압력 용기에 충전한다. 이어서, 탄

소 상 10% 팔라듐(3g, 28mmol)을 질소 분위기에 첨가한다. 파르 용기를 수소 분위기(45psi)하에 둔다. 12시간 후, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 감압하에 농축하여 26g의 메틸 5-아미노-2-플루오로-4-메틸-벤조에이트(I-1-3)를 수득한다.

[0377] 아세트니트릴(540mL) 중의 I-1-3(26g, 142mmol)의 교반된 용액에 -5℃에서 이소아밀 니트라이트(21.7g, 184mmol)를 적가한다. 5분 후, 요오드화구리(I)(56g, 369mmol)를 반응 혼합물에 분획씩 첨가하고 생성된 혼합물을 2시간 동안 65℃로 천천히 가열한다. 용액을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 감압하에 농축한다. 섬광 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중의 5% 에틸 아세테이트를 갖는 용리액)는 20g의 메틸 2-플루오로-5-요오도-4-메틸-벤조에이트(I-1-4)를 수득한다.

[0378] THF:MeOH:H₂O(1:1:1, 300mL) 중의 I-1-4(20g, 68mmol)의 교반된 용액에 고형 NaOH(4g, 102mmol)를 실온에서 첨가한다. 생성된 용액을 3시간 동안 실온에서 교반한다. 용매를 감압하에 농축하고 잔류물을 물(500mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2×150mL)로 세척한다. 10% 수성 HCl을 첨가하여 수성 층의 pH를 pH 2로 조정하고 이어서 DCM(3×150mL)으로 추출한다. 합한 유기 층을 물(2×100mL), 염수(200mL)로 세척하고, 무수 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축하여 2-플루오로-5-요오도-4-메틸-벤조산(I-1A)을 수득한다.

[0379] N-사이클로프로필-3-(1H-이미다졸-4-일)-4-메틸-벤즈아미드(I-39)의 합성



[0380]

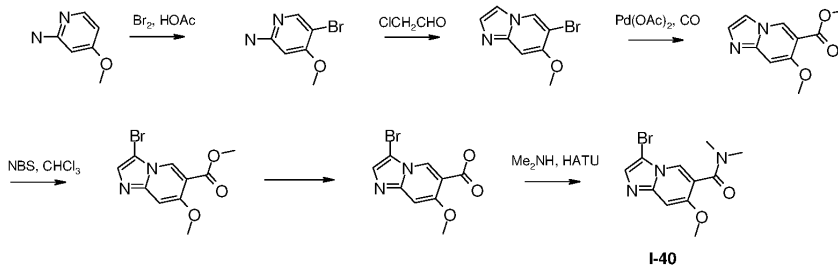
[0381] N-사이클로프로필-4-메틸-3-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-벤즈아미드(1.0g; 3.2mmol), 4-브로모-1-트리틸-1H-이미다졸(1.4g; 3.54mmol), 물 중의 2M K₂CO₃ 용액(4.0ml; 8.05mmol), 및 디옥산(13.4mL) 중의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(428.0mg; 0.37mmol)의 혼합물을 탈기시키고 마이크로파 바이알 내에서 질소로 재충전한다. 반응물을 마이크로파 반응기에서 130℃에서 30분 동안 가열한다. 혼합물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출한다. 유기 상을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 생성된 잔류물을 섬광 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 N-사이클로프로필-4-메틸-3-(1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)-벤즈아미드 I-39-1(1.0g)를 수득한다.

[0382] 디클로로메탄(11.7mL) 중의 I-39-1(1g; 2.1mmol)의 용액에 TFA(2.0mL)를 첨가한다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반한다. 추가의 0.5mL의 TFA를 첨가하고 반응물을 추가의 1시간 동안 교반한다. NaHCO₃의 포화 용액을 첨가하여 혼합물의 pH를 pH 8로 조정한다. 혼합물을 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 생성된 잔류물을 섬광 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(I-39)(500mg)을 수득한다.

[0383] 하기 중간체를 시판중인 벤조산을 사용하여 전술된 일반적인 절차에 따라 합성한다:

[0384] N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-(1H-이미다졸-4-일)벤즈아미드 (I-39-2)

[0385] 3-브로모-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 디메틸아미드(I-40)의 합성



[0386]

[0387] HOAc(1000mL) 중의 4-메톡시-피리딘-2-일아민(45g; 0.362mol; 1.0eq.)의 용액에 HOAc(260mL) 중의 Br₂(57.9g; 0.362mol; 1.0eq.)의 용액을 0.5시간 내에 적가한다. 여과 케이크를 EtOAc(1500mL)로 취하고 포화 NaHCO₃(500mL × 2), 물(300mL) 및 염수(200mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 5-브로모-4-메톡시-피리딘-2-일아민(53.0g; 0.261mol)을 백색 고형물로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용한다.

[0388] EtOH:H₂O = 4:1(500mL) 중의 5-브로모-4-메톡시-피리딘-2-일아민(53g, 0.261mol, 1.0eq.)의 용액에 클로로아세트알데히드(24.589g, 0.313mol, 1.2eq.)를 첨가하고, 이어서 NaHCO₃(26.3g, 0.313mol, 1.2eq.)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 90℃로 4시간 동안 가열한다. rt로 냉각시킨 후, 유기 용매를 증발시킨다. 잔류물을 DCM(200mL × 3)으로 추출한다. 유기 층을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 조약한 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM:MeOH = 50:1)로 정제하여 화합물 6-브로모-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘(39g, 66%)을 갈색 고형물로서 수득한다.

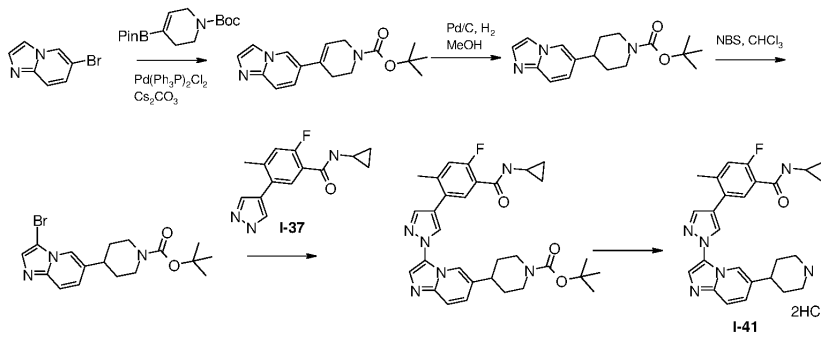
[0389] MeOH(350mL)와 톨루엔(350mL) 중의 6-브로모-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘(34.9g, 0.154mol, 1.0eq.)의 용액에 TEA(23g, 0.231mol, 1.5eq.)를 첨가하고, 이어서 Pd(dppf)Cl₂(11.2g, 0.015mol, 0.1eq.)를 N₂ 분위기하에 첨가한다. 생성된 혼합물을 CO 분위기하에(3MPa) 16시간 동안 80℃로 가열한다. 용매를 진공하에 제거한다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM)로 정제하고 PE:EA = 1:1(20mL)로 세척하여 7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르(20g, 63%)을 갈색 고형물로서 수득한다.

[0390] CHCl₃(400mL) 중의 7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르(20g, 97mmol, 1.0eq.)의 용액에 NBS(17g, 97mmol, 1.0eq.)를 -10℃에서 N₂ 분위기하에 첨가한다. 생성된 용액을 0℃로 가온하고 20분 동안 교반한다. DCM(400mL)로 희석한 후, 생성된 용액을 물(200mL × 2)과 염수(300mL)로 세척한다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 잔류물을 혼합물 용매 PE: EA = 1:1(500mL) 및 DCM(100mL)으로 세척하여 화합물 3-브로모-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르(15.5g, 54mmol)를 얻은 고형물로서 수득한다.

[0391] 3-브로모-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르(2g, 7mmol)를 THF(40mL)에 용해시키고, 이어서 3.5mL의 aq. 6N HCl을 첨가한다. 혼합물을 60℃에서 2일 동안 가열한다. 추가의 3.5mL의 6N HCl을 첨가한다. 반응물을 하루 더 가열한다. rt로 냉각시킨 후, 용매를 증발시켜 조약한 생성물 3-브로모-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산(2.2g, 60%)을 HCL 염으로서 수득한다.

[0392] 전술된 3-브로모-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산(2.2g)의 염은 포화 NaHCO₃으로 pH = 7까지 중화시킨다. 고형물을 여과하고 물로 세정한다. 고진공 하에 고형물을 건조시킨다. 이어서 DMF(20mL)에 용해시키고, Et₃N(3mL, 21mmol) 및 디메틸아민 HCl(700mg, 8.6mmol)을 첨가하고, 이어서 HATU(2.4g, 6.4mmol)를 첨가한다. 실온에서 밤새 계속 교반한다. 반응물에 물을 첨가하고, EtOAc로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중의 0-10% MeOH)로 정제하여 화합물 3-브로모-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 디메틸아미드(I-40)(1.24g, 76%)를 수득한다.

[0393] N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-[1-(6-피페리딘-4-일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-벤즈아미드 디-하이드로클로라이드(I-41)의 합성



[0394]

[0395]

디옥산(300mL) 및 H₂O(30mL) 중의 6-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘(20g, 0.102mol, 1.0eq), 보론산 에스테르(37.66g, 0.122mol, 1.2eq) 및 Cs₂CO₃(65.98g, 0.203mol, 2.0eq)의 혼합물에 Pd(PPh₃)₂Cl₂(7.13g, 0.01mol, 0.1eq)을 실온에서 N₂하에 첨가한다. 혼합물을 100℃로 가열하고 15시간 동안 N₂ 하에 교반한다. TLC 및 LCMS 반응이 완결됨을 보여준다. 반응물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 DCM(3×500mL)으로 세척한다. 여액을 진공하에 농축하여 조약한 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 100:1 내지 30:1)로 정제하여 4-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(26g, 0.087mol)를 갈색 오일로서 수득한다.

[0396]

MeOH(3000mL) 중의 4-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(52g, 173.7mmol, 1.0eq.)의 용액에 10% Pd/C(20g)를 Ar₂하에 첨가한다. 반응 혼합물을 H₂(50psi) 하에 20℃에서 10시간 동안 교반한다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 MeOH(1500mL)로 세척하고, 여액을 진공하에 농축하여 조약한 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(DCM:MeOH = 300:1 내지 20:1)로 정제하여 4-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(50g, 165.9mmol)를 갈색 오일로서 수득한다.

[0397]

클로로포름(15mL) 중의 4-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(1.5g, 5mmol)의 교반된 용액에 NBS(890mg, 5mmol)를 첨가한다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하고 이어서 농축시킨다. 잔류물을 EtOAc로 희석하고, NaHCO₃, H₂O, 염수로 세척하고 농축하여 잔류물을 수득하고 이를 섬광 크로마토그래피(25g, 0-80% EtOAc/헥산)로 정제하고 이어서 역상 크로마토그래피(100g, 10-100% H₂O/ACN, 둘 다 0.5% 포름산을 함유함)로 정제하여 화합물 4-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸(1.6g, 85%)을 수득한다.

[0398]

4-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 (1.55, 4.1mmol), I-37(1.3g, 4.9mmol), CuI(388mg, 2.0mmol), K₃PO₄(1.7g, 8.2mmol) 및 트랜스-디메틸아미노사이클로헥산(463mg, 3.3mmol)을 DMF(15mL)에 현탁하고 혼합물을 Ar으로 플라싱한다. 이어서, 혼합물을 65℃로 가열하고 밤새 교반한다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc로 희석하고, H₂O, 염수로 세척하고 농축시켜 잔류물을 생성시키고, 이를 섬광 크로마토그래피(50g, 0-100% EtOAc/헥산)로 정제하여 화합물 4-{3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(1.4g, 62%)를 수득한다.

[0399]

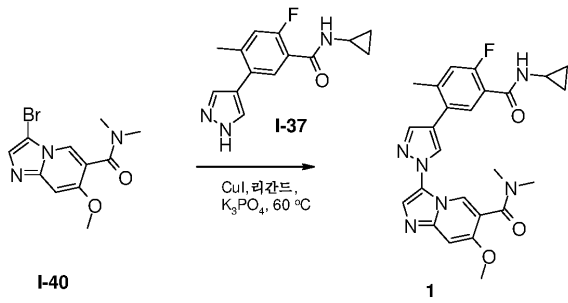
DCM(15mL) 및 MeOH(5mL) 중의 4-{3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(1.4g, 2.5mmol)의 교반되고 냉각된(0℃) 용액에 디옥산 중의 4N HCl(10mL)을 첨가한다. 혼합물을 실온으로 밤새 가온한다. 용액을 농축시켜 잔류물을 생성시키고, 이를 진공하에 건조시켜 화합물 I-41(1.32g, 99%)을 수득한다.

[0400]

최종 화합물

[0401]

실시예 1: 3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 디메틸아미드



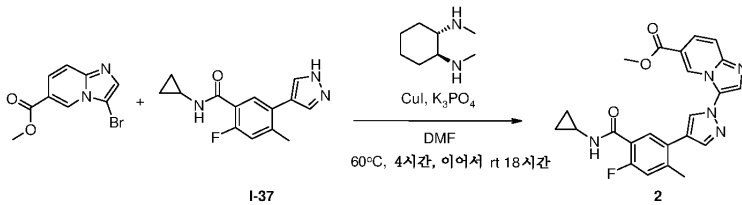
[0402]

[0403]

I-40(217mg, 0.7mmol), I-37(170mg, 0.7mmol), CuI(50mg, 0.3mmol), K₃PO₄(278mg, 1.3mmol) 및 트랜스-디메틸 아미노사이클로헥산(74mg, 0.5mmol)을 DMF(10mL)에 현탁하고 혼합물을 Ar으로 플라싱한다. 이어서, 혼합물을 6 시간 동안 60°C로 가열하고, 이어서 실온에서 밤새 가열한다. 반응물을 여과하고, EtOAc로 세정하고 농축시킨다. 잔류물에 물을 첨가하고, EtOAc로 추출하고, 물로 세척하고 농축시킨다. 잔류물을 역상 HPLC(포름산을 갖는 물 중의 5-50% ACN)로 정제한다. 순수 분획들을 합하고 농축시킨다. 잔류물을 MeOH에 용해시키고 비카보네이트 카트릿지를 통과시켜 1(75mg, 24%)을 백색 고형물로서 수득한다.

[0404]

실시예 2: 3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르



[0405]

[0406]

무수 DMF(8.0mL) 중의 3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르(492mg, 1.93mmol), I-37(500mg, 1.93mmol), 인산칼륨(819mg, 3.86mmol), 트랜스-N,N'-디메틸-사이클로헥산-1,2-디아민(0.2mL, 1.54mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시킨다. 이 혼합물에 CuI(147mg, 0.77mmol)를 첨가한다. 반응물을 질소하에 두고 반응물을 65°C에서 4시간 동안 가열한다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고 18시간 동안 교반한다. 이어서, 반응물을 물로 희석하고, EtOAc로 추출한다(3×). 유기 층들을 합하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨다. 이어서, 용액을 여과하고 감압하에 농축한다. 생성된 잔류물을 설파트 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 374mg의 표제 화합물(2)을 수득한다.

[0407]

하기 화합물들을 시판중인 헤테로아릴 브로마이드 및/또는 본원에 기재된 중간체를 사용하여 실시예 2와 유사한 방식으로 합성한다:

[0408]

3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-2-메틸-페닐)-이미다졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸아미드 (3)

[0409]

4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일-1H-피라졸-4-일)-벤즈아미드 (5)

[0410]

4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1-이미다조[1,2-a]피라진-3-일-1H-피라졸-4-일)-벤즈아미드 (6)

[0411]

5-[1-(2-아세틸아미노-티아졸-5-일)-1H-피라졸-4-일]-4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-벤즈아미드 (7)

[0412]

5-[1-(8-아미노-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-벤즈아미드 (8)

[0413]

4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-5-[1-(6-메톡시-이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-1H-피라졸-4-일]-벤즈아미드 (9)

[0414]

4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-5-{1-[6-(2-메틸-프로판-2-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드 (10)

[0415]

4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일-1H-피라졸-4-일)-벤즈아미드 (11)

[0416]

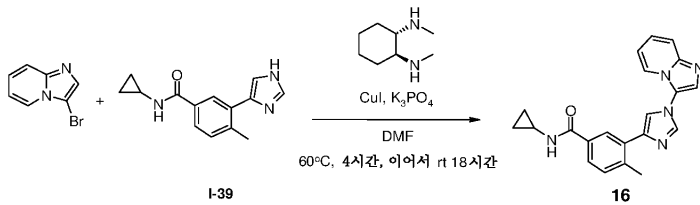
4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1-이미다조[1,2-a]피라진-6-일-1H-피라졸-4-일)-벤즈아미드 (12). 주

의: 6-브로모-3-요오도-이미다조[1,2-a]피라진으로부터 출발하여 부산물로서 수득하며 반응은 100℃에서 18시간 동안 수행한다.

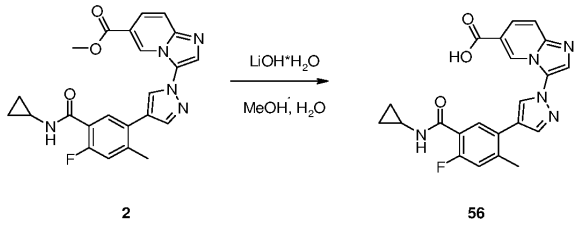
- [0417] N-사이클로프로필-3-(1-이미다조[1,2-a]피라진-3-일-1H-피라졸-4-일)-4-메틸-벤즈아미드 (13)
- [0418] 3-[1-(2-아세틸아미노-티아졸-5-일)-1H-피라졸-4-일]-N-사이클로프로필-4-메틸-벤즈아미드 (14)
- [0419] N-사이클로프로필-3-(1-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일-1H-피라졸-4-일)-4-메틸-벤즈아미드 (15)
- [0420] 3-[1-(2-아세틸아미노-티아졸-5-일)-1H-이미다졸-4-일]-N-사이클로프로필-4-메틸-벤즈아미드 (17)
- [0421] N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(2-메틸-프로판-2-설폰닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드 (19)
- [0422] N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(2-메틸-프로판-2-설폰닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드 (20). 주의: 반응을 100℃에서 18시간 동안 수행할 때 19의 합성으로부터 부산물로서 수득한다.
- [0423] 4-클로로-N-사이클로프로필-2-플루오로-5-[1-(6-메탄설폰닐-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-벤즈아미드 (21)
- [0424] N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(2-메틸-프로판-2-설폰닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-벤즈아미드 (22)
- [0425] N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(옥세탄-3-일설폰닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드 (23)
- [0426] 5-[4-(2-클로로-5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-페닐)-피라졸-1-일]-티아졸-2-카복실산 아미드 (25)
- [0427] 5-[4-(2-클로로-5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-페닐)-피라졸-1-일]-티아졸-2-카복실산 메틸아미드 (26)
- [0428] N-사이클로프로필-3-[1-(6-에탄설폰닐-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-4-메틸-벤즈아미드 (27)
- [0429] N-사이클로프로필-3-{1-[7-메톡시-6-(2-메틸-프로판-2-설폰닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸-벤즈아미드 (28). 주의: 반응을 100℃에서 18시간 동안 수행할 때 35의 합성 동안에 부산물로서 수득한다.
- [0430] N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[5-(2-메틸-프로판-2-설폰닐)-피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드 (29)
- [0431] N-사이클로프로필-3-[1-(6-에탄설폰닐-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)-1H-피라졸-4-일]-4-메틸-벤즈아미드 (30). 주의: 반응을 100℃에서 18시간 동안 수행할 때 부산물로서 수득한다.
- [0432] N-사이클로프로필-3-[1-(7-에톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-4-메틸-벤즈아미드 (31)
- [0433] N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일-1H-피라졸-4-일)-4-메틸-벤즈아미드 (32)
- [0434] N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-{1-[6-(2-메틸-프로판-2-설폰닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드 (33)
- [0435] N-사이클로프로필-2-플루오로-5-[1-(6-메톡시-이미다조[1,2-a]피라진-3-일)-1H-피라졸-4-일]-4-메틸-벤즈아미드 (34)
- [0436] N-사이클로프로필-3-{1-[7-메톡시-6-(2-메틸-프로판-2-설폰닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸-벤즈아미드 (35)
- [0437] N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-{1-[6-(모르폴린-4-설폰닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드 (36)
- [0438] N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(모르폴린-4-설폰닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드 (37)
- [0439] N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(4-메틸-피페라진-1-설폰닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드 (38)
- [0440] N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-{1-[6-(4-메틸-피페라진-1-설폰닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피

라졸-4-일)-벤즈아미드 (39)

- [0441] 3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-2-메틸-페닐)-이미다졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 디메틸아미드 (41)
- [0442] 3-(1'-tert-부틸-1'H-[1,4']비피라졸릴-4-일)-N-사이클로프로필-4-메틸-벤즈아미드 (42)
- [0443] N-사이클로프로필-4-메틸-3-(1-티아졸-5-일-1H-피라졸-4-일)-벤즈아미드 (43)
- [0444] 3-[1-(2-사이클로부톡시-티아졸-5-일)-1H-피라졸-4-일]-N-사이클로프로필-4-메틸-벤즈아미드 (44)
- [0445] 3-{1-[2-(사이클로프로판카보닐-아미노)-티아졸-5-일]-1H-피라졸-4-일}-N-사이클로프로필-4-메틸-벤즈아미드 (45)
- [0446] N-사이클로프로필-4-메틸-3-[1-(2-모르폴린-4-일-티아졸-5-일)-1H-피라졸-4-일]-벤즈아미드 (46)
- [0447] N-사이클로프로필-4-메틸-3-[1-(2-페닐-티아졸-5-일)-1H-피라졸-4-일]-벤즈아미드 (47)
- [0448] N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[2-(2-옥소-2H-피리딘-1-일)-티아졸-5-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드 (48)
- [0449] N-사이클로프로필-4-메틸-3-[1-(2-피롤리딘-1-일-티아졸-5-일)-1H-피라졸-4-일]-벤즈아미드 (49)
- [0450] N-사이클로프로필-4-메틸-3-[1-(2-피페리딘-1-일-티아졸-5-일)-1H-피라졸-4-일]-벤즈아미드 (50)
- [0451] N-사이클로프로필-3-[1-(2-하이드록시메틸-3-메틸-3H-이미다졸-4-일)-1H-피라졸-4-일]-4-메틸-벤즈아미드 (53)
- [0452] N-사이클로프로필-4-메틸-3-[1-(5-메틸-[1,3,4]티아디아졸-2-일)-1H-피라졸-4-일]-벤즈아미드 (54)
- [0453] N-사이클로프로필-3-[1-(2,3-디메틸-3H-이미다졸-4-일)-1H-피라졸-4-일]-4-메틸-벤즈아미드 (55)
- [0454] **실시예 16: N-사이클로프로필-3-(1-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일-1H-이미다졸-4-일)-4-메틸-벤즈아미드**



- [0455]
- [0456] 무수 DMF(1.0mL) 중의 3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르(43mg, 0.22mmol), I-39(0.63mg, 0.26mmol), 인산칼륨(0.93mg, 0.44mmol), 트랜스-N,N'-디메틸-사이클로헥산-1,2-디아민(0.03mL, 0.18mmol)의 혼합물을 질소로 탈기시킨다. 이 혼합물에 CuI(0.17mg, 0.09mmol)를 첨가한다. 반응물을 질소하에 두고 반응물을 100°C에서 24시간 동안 가열한다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출한다(3×50mL). 유기 층들을 합하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시킨다. 이어서, 용액을 여과하고 감압하에 농축한다. 생성된 잔류물을 섬광 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 0.17mg의 표제 화합물 (16)을 수득한다.
- [0457] 하기 화합물들을 시판중인 헤테로아릴 브로마이드 및/또는 본원에 기재된 중간체를 사용하여 실시예 16과 유사한 방식으로 합성한다:
- [0458] 3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-2-메틸-페닐)-이미다졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르 (40)
- [0459] **실시예 56: 3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산**



[0460]

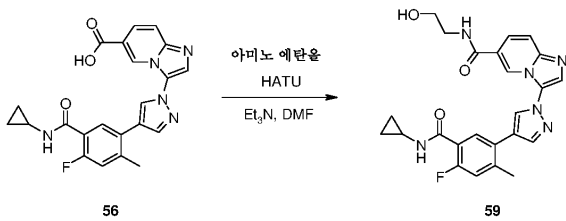
[0461] 메탄올(15mL)과 물(5mL) 중의 **2**(354mg, 0.82mmol)의 현탁액에 수산화리튬 일수화물(274mg, 6.53mmol)을 첨가한다. 반응물은 2시간 후 점차 투명해지며, 18시간 동안 교반한다. 이어서, 반응물을 감압하에 농축한다. 잔류물에 2M aq. HCl(3mL)을 첨가하고 혼합물을 농축하여 610mg의 표제 화합물(**56**)을 수득한다. 잔류물을 추가 정제 없이 후속 단계들에서 사용한다.

[0462] 하기 화합물을 본원에 기재된 중간체들을 사용하여 **실시예 56**에 기재된 절차와 유사한 방식으로 합성한다:

[0463] 3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 (**57**)

[0464] 3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-2-메틸-페닐)-이미다졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 (**58**)

[0465] **실시예 59**: 3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드



[0466]

[0467] DMF(3.7mL) 중의 **56**(178mg, 56% 순도, 0.24mmol)의 교반된 용액에 Et₃N(0.10mL, 0.72mmol), 아미노에탄올(29mg, 0.48mmol), 및 HATU(136mg, 0.36mmol)를 첨가한다. 18시간 후, 반응물을 역상 HPLC로 정제하고 이어서 섬광 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 82mg의 표제 화합물(**59**)을 수득한다.

[0468] 하기 화합물을 시판중인 아민을 사용하여 **실시예 59**에 기재된 절차와 유사한 방식으로 합성한다:

[0469] 3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산(2-메틸아미노-에틸)-아미드 (**60**)

[0470] 3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실산(2-하이드록시-에틸)-아미드 (**61**)

[0471] 3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실산 아미드 (**62**)

[0472] 3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실산(2-메틸아미노-에틸)-아미드 (**63**)

[0473] N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(모르폴린-4-카보닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드 (**64**)

[0474] N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드 (**65**)

[0475] 3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 디메틸아미드 (**66**)

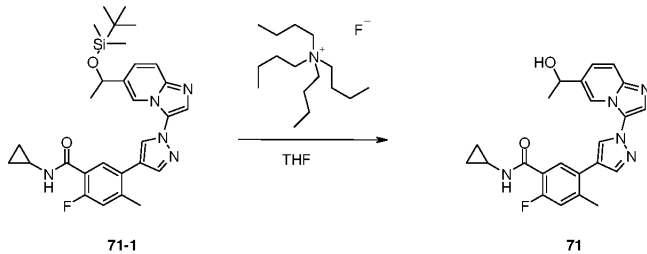
[0476] 3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸아미드 (**67**)

[0477] 3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-7-카복실산 메틸아미드 (**68**)

[0478] 3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 디메틸아미드 (69)

[0479] N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-{1-[6-(4-메틸-피페라진-1-카보닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드 (70)

[0480] 실시예 71: N-사이클로프로필-2-플루오로-5-{1-[6-(1-하이드록시-에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸-벤즈아미드



[0481]

[0482] 5-(1-{6-[1-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시)-에틸]-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)-N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-벤즈아미드(71-1)를 중간체 I-30을 사용하여 실시예 2에 따라 합성한다.

[0483] THF(4mL) 중의 71-1(100mg, 0.16mmol)의 교반된 용액에 THF 중의 용액으로서의 테트라부틸암모늄 플루오라이드 (1M, 160μl, 0.16mmol)를 첨가한다. 생성된 용액을 실온에서 2.5시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에 농축한다. 생성된 잔류물을 섬광 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다. 단리된 재료를 제조용 역상 크로마토그래피로 추가로 정제하여 66mg의 표제 화합물(71)을 수득한다.

[0484] 하기 화합물을 본원에 기재된 중간체들을 사용하여 실시예 71에 기재된 절차와 유사한 방식으로 합성한다:

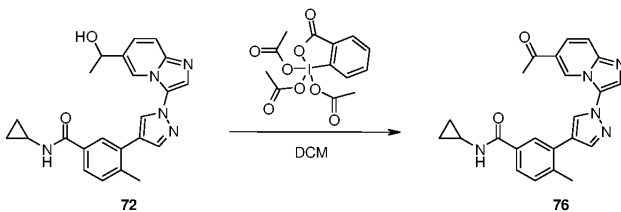
[0485] N-사이클로프로필-3-{1-[6-(1-하이드록시-에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸-벤즈아미드 (72)

[0486] N-사이클로프로필-3-(1-{6-[하이드록시-(테트라하이드로-피란-4-일)-메틸]-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일}-1H-피라졸-4-일)-4-메틸-벤즈아미드 (73)

[0487] N-사이클로프로필-3-{1-[6-(1-하이드록시-에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-메틸-벤즈아미드 (74)

[0488] N-사이클로프로필-2-플루오로-5-{1-[6-(1-하이드록시-1-메틸-에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸-벤즈아미드 (75)

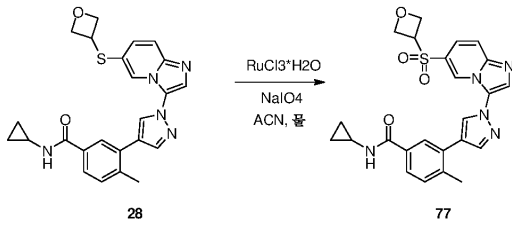
[0489] 실시예 76: 3-[1-(6-아세틸-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-N-사이클로프로필-4-메틸-벤즈아미드



[0490]

[0491] 무수 DCM(30mL) 중의 72(660mg, 1.6mmol)의 용액에 테스-마틴 시약(725mg, 1.70mmol)을 첨가한다. 30분 후, 반응물을 NaHCO₃ 포화 수용액(5mL)으로 희석하고, 20분 동안 교반한다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 상들을 분리한다. 유기 층을 염수(50mL)로 세척하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 잔류물을 섬광 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 618mg의 표제 화합물(76)을 수득한다.

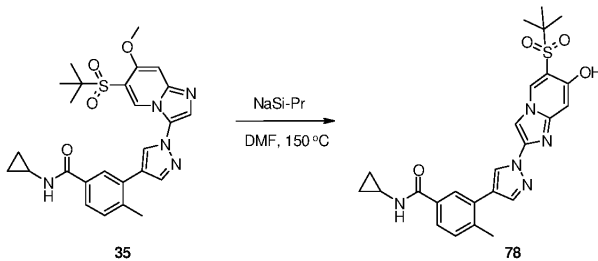
[0492] 실시예 77: N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(옥세탄-3-설폰닐)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드



[0493]

[0494] 아세트니트릴(2.0mL)과 물(1.0mL)의 혼합물 중의 **28**(70mg, 0.16mmol)의 교반된 용액에 염화루테늄(III) 수화물(2mg, 0.01mmol) 및 메타파요오드산나트륨(202mg, 0.94mmol)를 첨가한다. 1시간 후, 반응물을 EtOAc(10mL)와 물(5mL)로 희석한다. 층들을 분리하고, 유기 층을 EtOAc로 추출하고(3×), 염수(5mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축한다. 생성된 잔류물을 역상 HPLC(NH₄HCO₃을 갖는 물 중의 29-49% ACN)로 정제하여 11mg의 표제 화합물(**77**)을 수득한다.

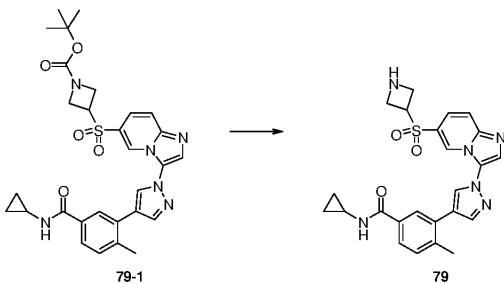
[0495] **실시예 78: N-사이클로프로필-3-{1-[7-하이드록시-6-(2-메틸-프로판-2-설폰일)-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸-벤즈아미드**



[0496]

[0497] DMF(5.0mL) 중의 **35**(200mg, 0.39mmol)의 교반된 용액에 NaSi-Pr(387mg, 3.94mmol)을 첨가한다. 반응물을 150°C에서 1시간 동안 교반한다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 감압하에 농축한다. 생성된 잔류물을 역상 크로마토그래피로 정제하여 35mg의 표제 화합물(**78**)을 수득한다.

[0498] **실시예 79: 3-{1-[6-(아제티딘-3-설폰일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-N-사이클로프로필-4-메틸-벤즈아미드**



[0499]

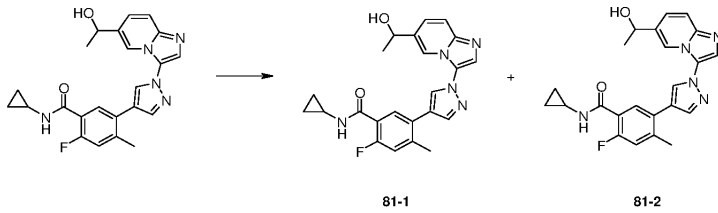
[0500] 3-{3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-설폰일}-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(**79-1**)을 본원에 기재된 중간체들을 사용하여 **실시예 2**에 따라 합성한다.

[0501] MeOH(1.0mL) 중의 **79-1**(15mg, 0.03mmol)의 교반된 용액에 디옥산 중의 4M HCl의 용액(130μL, 0.52mmol)을 첨가한다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하고, 이어서 감압하에 농축한다. 생성된 잔류물을 제조용 역상 HPLC로 정제하여 10mg의 표제 화합물(**79**)을 수득한다.

[0502] 하기 화합물을 본원에 기재된 중간체들을 사용하여 **실시예 79**에 기재된 절차와 유사한 방식으로 합성한다:

[0503] N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[6-(피페리딘-4-설폰일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드 (**80**)

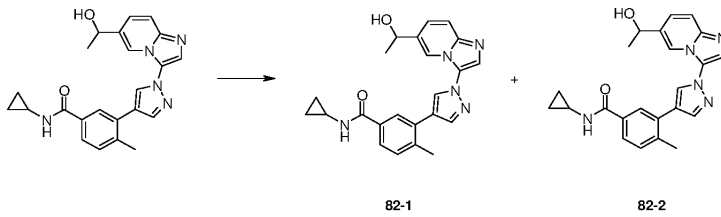
[0504] **실시예 81: N-사이클로프로필-2-플루오로-5-{1-[6-(1-하이드록시-에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸-벤즈아미드**



[0505]

[0506] 50(250mg, 0.6mmol)의 샘플을 키랄 HPLC(ChiralCel OJ-H 20×250mm, 22% EtOH:헵탄, 10ml/min, 38C)에 의해 분리한다. 용리물에 대한 제1 피크는 81-1(52mg)로 지정되고 제2 피크는 81-2(56mg)로 지정된다.

[0507] 실시예 82: N-사이클로프로필-3-{1-[6-(1-하이드록시-에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸-벤즈아미드

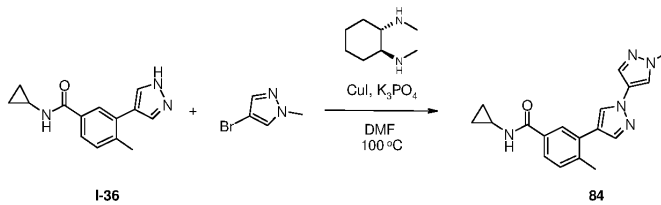


[0508]

[0509] N-사이클로프로필-3-{1-[6-(1-하이드록시-에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸-벤즈아미드(100mg, 0.25mmol)의 샘플을 키랄 HPLC(ChiralCel OJ-H 20×250mm, 20% EtOH(.1%DEA):헵탄 @ 10ml/min, 35C)에 의해 분리한다. 용리물에 대한 제1 피크는 82-1(39mg)로 지정되고 제2 피크는 82-2(41mg)로 지정된다.

[0510] (82-1 및 82-2)

[0511] 실시예 84: N-사이클로프로필-4-메틸-3-(1'-메틸-1'H-[1,4']비피라졸릴-4-일)-벤즈아미드



[0512]

[0513] I-36(75mg, 0.31mmol), 4-브로모-1-메틸-1H-피라졸(48mg, 0.47mmol), CuI(24mg, 0.12mmol) 및 인산칼륨(132mg, 0.62mmol)의 샘플을 탈기된 DMF(1.5mL) 중에서 합한다. 이 혼합물에 트랜스-1,2-비스(메틸아미노)사이클로헥산(0.04mL, 0.25mmol)을 첨가하고 현탁액을 100°C에서 가열한다. 18시간 후, 물(0.15mL)을 첨가하고 이어서 DMF 중의 10% 물의 혼합물 3mL를 첨가한다. 반응물을 여과하고 용리액을 역상 HPLC로 정제하여 38mg의 (84)를 수득한다.

[0514] 하기 화합물들을 상업적으로 입수 가능한 공급원으로부터의 또는 본원에 기재된 바와 같은 아릴 브로마이드를 사용하여 실시예 84에 기재된 바와 유사한 방식으로 합성한다:

[0515] N-사이클로프로필-3-{1-[7-(2-메톡시-에톡시)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸-벤즈아미드 (85)

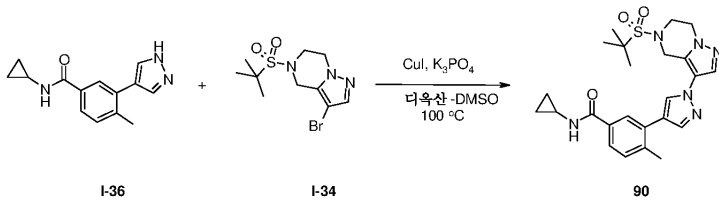
[0516] N-사이클로프로필-3-[1-(7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-4-메틸-벤즈아미드 (86)

[0517] N-사이클로프로필-4-메틸-3-[1-(5,6,7,8-테트라하이드로-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-벤즈아미드 (87)

[0518] N-사이클로프로필-4-메틸-3-[1-(2-피라졸-1-일-티아졸-5-일)-1H-피라졸-4-일]-벤즈아미드 (88)

[0519] N-사이클로프로필-3-[1-(2-하이드록시메틸-티아졸-4-일)-1H-피라졸-4-일]-4-메틸-벤즈아미드 (89)

[0520] 실시예 90: N-사이클로프로필-4-메틸-3-{1-[5-(2-메틸-프로판-2-설폰닐)-4,5,6,7-테트라하이드로-피라졸로[1,5-a]피라진-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드



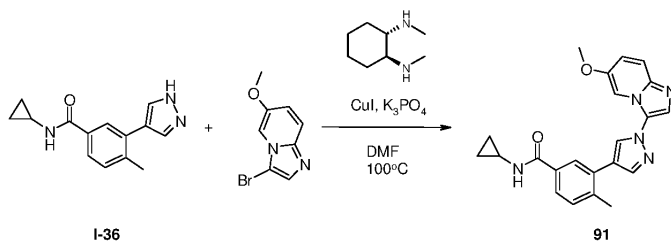
[0521]

[0522]

I-36, **I-34**(134mg, 0.41mmol), CuI(2mg, 0.012mmol) 및 인산칼륨(176mg, 0.83mmol)의 샘플을 탈기된 디옥산(1.4mL) 및 DMSO(0.5mL)에서 합한다. 에틸렌 디아민(0.83 mL, 0.012mmol)을 첨가하고 현탁액을 65°C에서 가열한다. 16시간 후, 추가의 **I-34**(134mg, 0.41mmol), 요오드화구리(20mg, 0.10mmol) 및 트랜스-1,2-비스(메틸아미노)사이클로헥산(0.05mL, 0.33mmol)을 첨가하고 반응물을 120°C에서 가열한다. 추가의 16시간 동안의 가열 후, 반응물을 EtOAc(4mL)로 희석하고 현탁액을 실리카 겔의 숏 플러그(short plug)(12mm 너비×15mm 높이)를 통해 여과하고 실리카 플러그를 EtOAc(2×2mL)로 용리시킨다. 합한 용리액을 감압하에 농축하고 잔류물을 DMSO 중의 10% 물의 혼합물(2mL)에 용해시키고 역상 HPLC로 정제하여 20mg의 표제 화합물(**90**)을 수득한다.

[0523]

실시예 91: N-사이클로프로필-3-[1-(6-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-4-메틸-벤즈아미드



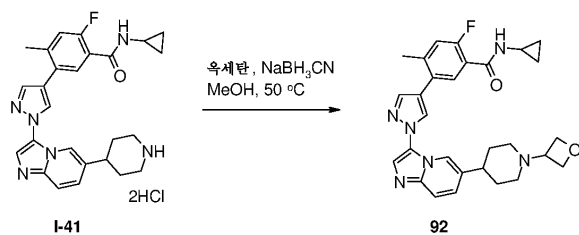
[0524]

[0525]

I-36, 3-브로모-6-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘(134mg, 0.41mmol), 요오드화구리(24mg, 0.12mmol) 및 인산칼륨(132mg, 0.62mmol)의 샘플을 탈기된 DMF(1.5mL)에서 합한다. 이 혼합물에 트랜스-1,2-비스(메틸아미노)사이클로헥산(0.04mL, 0.25mmol)을 첨가하고 현탁액을 100°C로 가열한다. 18시간 후, 추가의 CuI(24mg, 0.12mmol) 및 인산칼륨(66mg, 0.31mmol)을 첨가하고 계속 가열한다. 추가의 16시간 동안 가열한 후, 반응물을 EtOAc(1mL)로 희석하고 현탁액을 실리카의 숏 플러그를 통해 여과하고 실리카 플러그를 EtOAc(2×2mL)로 용리시킨다. 합한 용리액을 감압하에 농축하고 잔류물을 DMSO 중의 10% 물의 혼합물(2mL)에 용해시키고 역상 HPLC로 정제하여 26mg의 (**91**)을 수득한다.

[0526]

실시예 92: N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-[1-[6-(1-옥세탄-3-일-피페리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일]-벤즈아미드



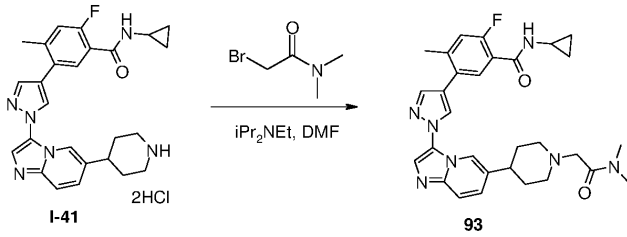
[0527]

[0528]

아민 염 **I-41**(400mg, 0.8mmol)을 MeOH(10mL)에 용해시키고, 이어서 HOAc(97mg, 1.6mmol) 및 케톤(0.29mL, 4mmol)을 첨가한다. 용액을 30분 동안 교반한다. 이어서 NaBH₃CN(0.5g, 8.1mmol)을 첨가하고 반응물을 밤새 50°C에서 교반한다. 실온으로 냉각시킨 후, NaHCO₃를 첨가하여 반응물을 급랭시키고 EtOAc로 추출한다. 합한 추출물들을 농축하고 잔류물을 섬광 크로마토그래피(25g, 0-5% MeOH/DCM)로 정제하여 화합물 **92**(220mg, 53%)를 수득한다.

[0529]

실시예 93: N-사이클로프로필-5-[1-[6-(1-디메틸카바모일메틸-피페리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일]-2-플루오로-4-메틸-벤즈아미드



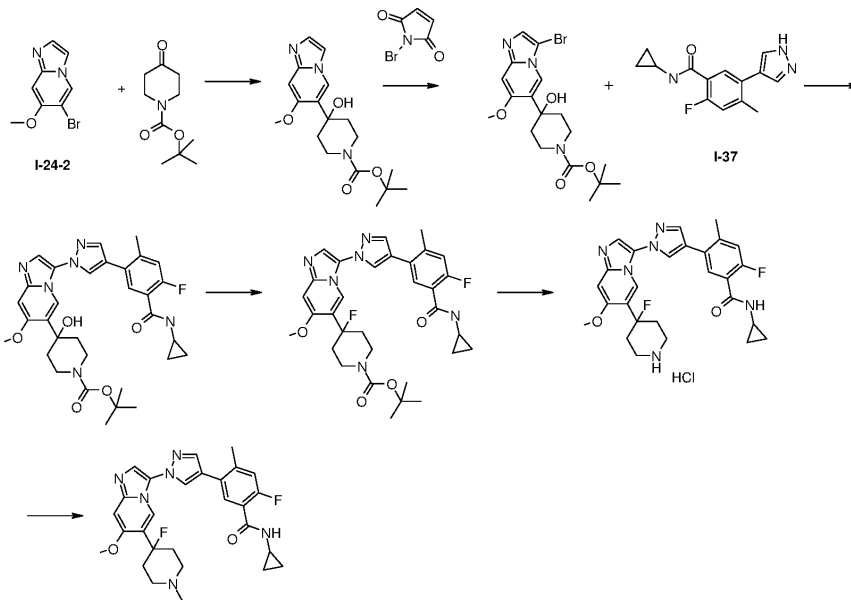
[0530]

[0531]

I-41(1.3g, 2.6mmol)을 DMF(10mL)에 용해시킨다. iPr_2NEt (4.8mL, 260mmol) 및 알킬 브로마이드(520mg, 3.2mmol)를 첨가하고 용액을 50°C에서 2시간 동안 교반한다. 용매를 제거하고 잔류물을 EtOAc로 희석하고, $NaHCO_3$, 염수로 세척하고 농축시켜 잔류물을 생성시키고, 이를 섬광 크로마토그래피(25g, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여, 염기로 오염된 조악한 생성물을 수득한다. 이어서 이와 같은 조악한 생성물을 역상 컬럼(60g, 0-60% ACN/ H_2O)으로 정제하여, 생성물을 FO 염으로서 수득한다. 이 염을 DCM로 재용해시키고, Na_2CO_3 로 세척하고, 농축하고 섬광 크로마토그래피(25g, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 93(810mg, 57%)을 자유 염기로서 수득한다.

[0532]

실시예 94: N-사이클로프로필-2-플루오로-5-(1-[6-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-7-메톡시이미다조 [1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일)-4-메틸-벤즈아미드



[0533]

[0534]

-15°C에서 THF(1L) 중의 I-24-2(50.0g, 220mmol)의 용액에 $i-PrMgCl-LiCl$ (THF 중의 1.3M, 338mL, 440mmol)을 30분에 걸쳐 적가한다. 혼합물을 추가의 30분 동안 교반하고 THF(180mL) 중의 케톤(92.1g, 462mmol)을 20분에 걸쳐 적가한다. 생성된 혼합물을 rt에서 24시간 동안 교반한다. 혼합물을 포화 aq. NH_4Cl (400mL)로 급랭시키고 농축시킨다. 물을 첨가하고(400mL) EtOAc로 추출한다(2×600mL). 합한 추출물들을 염수(400mL)로 세척하고 농축시킨다. 조악한 잔류물을 DCM에 용해시키고 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중의 1-8% MeOH)로 정제하고 하이드록시 피페리딘 생성물(30.7g, 68.1mmol)을 고형물로서 수득한다.

[0535]

DCM(470mL) 중의 상기 하이드록시 피페리딘 생성물(24.6g, 70.9mmol)에 아르곤하에 0°C에서 NBS(11.4g, 63.8mmol)를 10분에 걸쳐 분획씩 첨가한다. 생성된 암녹색 용액을 0°C에서 45분 동안 교반한다. 0°C 혼합물을 포화 aq. $NaHCO_3$ (380mL)으로 급랭시킨다. 이어서 물을 첨가하고(190mL) 혼합물을 DCM(2×250mL)으로 추출한다. 합한 유기 층들을 농축하고 조악한 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중의 0-5% MeOH)로 정제하여 tert-부틸-4-{3-브로모-7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}-4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(22.5g, 52.8mmol)를 백색 고형물로서 수득한다.

[0536]

200mL의 탈기된 DMF(200mL)가 구비된 압력 플라스크에 tert-부틸-4-{3-브로모-7-메톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}-4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(19.9g, 46.7mmol), 요오드화구리(4.4g, 23.3mmol), (1S,2S)-N1,N2-디메틸 사이클로헥산-1,2-디아민(7.3mL, 46.7mmol), I-37(14.5g, 56.0mmol) 및 인산칼륨(19.8g, 93.4mmol)을

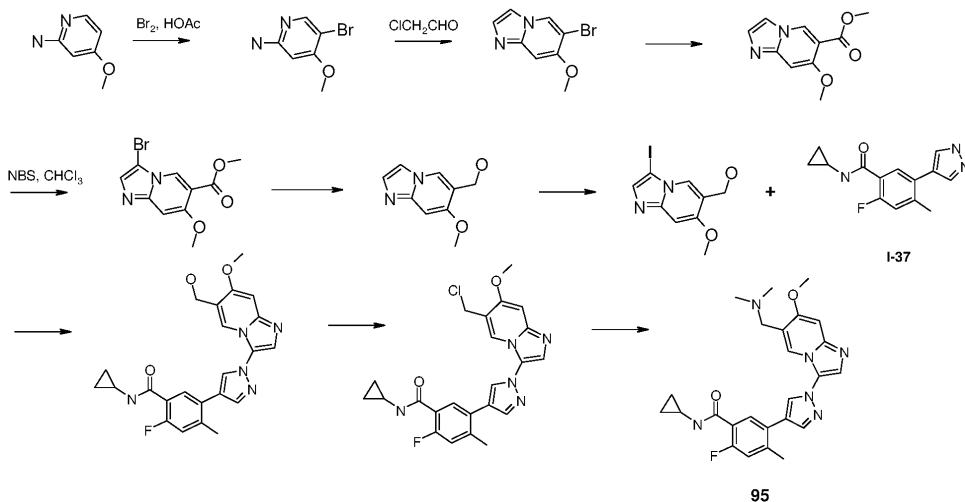
첨가한다. 반응 혼합물을 90℃에서 24시간 동안 가열한다. 수욕(water bath)에서 혼합물을 rt로 냉각시키고 EtOAc(420mL)로 희석한다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 증발시킨다. 생성된 잔류물을 DCM과 물 사이에 분배시킨다. 유기 층을 MgSO₄로 건조시키고 셀라이트를 통해 여과하고 증발시킨다. 생성된 농축 잔류물을 MeOH(400mL)에 용해시키고 물(1.4L)을 적가한다. 생성된 고형 침전을 여과하고 이어서 실리카 겔 크로마토그래피(100% EtOAc 10분 동안, 이어서 EtOAc 중의 0-10% MeOH에서 35분에 걸쳐)로 정제하여 4-{3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-7-메톡시-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(15g, 20.8mmol, 84% 순도)를 수득한다.

[0537] DCM(250mL) 중의 4-{3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-7-메톡시-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(15g, 20.8mmol)의 용액에 -78℃에서 [비스(2-메톡시)아미노]설피드 트리플루오라이드(THF 중의 50%, 21.3mL, 49.6mmol)를 적가한다. 혼합물을 -78℃에서 10분 동안 교반한다. 혼합물을 -30℃로 1시간에 걸쳐 가온하고 이어서 rt에서 1.5시간 동안 교반한다. 혼합물을 0℃로 냉각시키고 포화 aq. NaHCO₃(150mL)을 천천히 첨가하여 급랭시킨다. 버블링하에 혼합물을 5분 동안 교반한다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 DCM(2×50mL)으로 추출한다. 합한 유기물들을 물(100mL)로 세척하고 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 생성된 조 물질을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중의 0-10% MeOH)로 정제하여 4-{3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-4-플루오로-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(10.4g, 17.2mmol)를 고형물로서 수득한다.

[0538] MeOH(120mL) 중의 4-{3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]-4-플루오로-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(17.8g, 29.4mmol)의 용액에 디옥산 중의 4M HCl(73.5mL, 293.9mmol)을 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 50℃ 진공 오븐에서 2시간 동안 건조시켜 조악한 N-사이클로프로필-2-플루오로-5-{1-[6-(4-플루오로-피페리딘-4-일)-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드(17.6g, 32.5mmol)를 수득하고 이를 추가의 정제 없이 사용한다.

[0539] DCM(335mL) 중의 N-사이클로프로필-2-플루오로-5-{1-[6-(4-플루오로-피페리딘-4-일)-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드(17.6g, 32.5mmol)의 용액에 포름알데히드(9.7mL, 130.2mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(27.6g, 130.2mmol)를 첨가하고 45분 동안 교반한다. 혼합물을 포화 aq. NaHCO₃(350mL)로 30분에 걸쳐 급랭시킨다. 층들을 분리하고, 수성 층을 DCM(2×200mL)으로 추출한다. 합한 유기물들을 물(2×200mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 조악한 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 N-사이클로프로필-2-플루오로-5-{1-[6-(4-플루오로-1-메틸피페리딘-4-일)-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-4-메틸-벤즈아미드(15.0g, 28.8mmol)를 백색 고형물로서 수득한다.

[0540] **실시예 95:**
N-사이클로프로필-2-플루오로-5-[1-(6-디메틸아미노메틸-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-2-플루오로-4-메틸-벤즈아미드



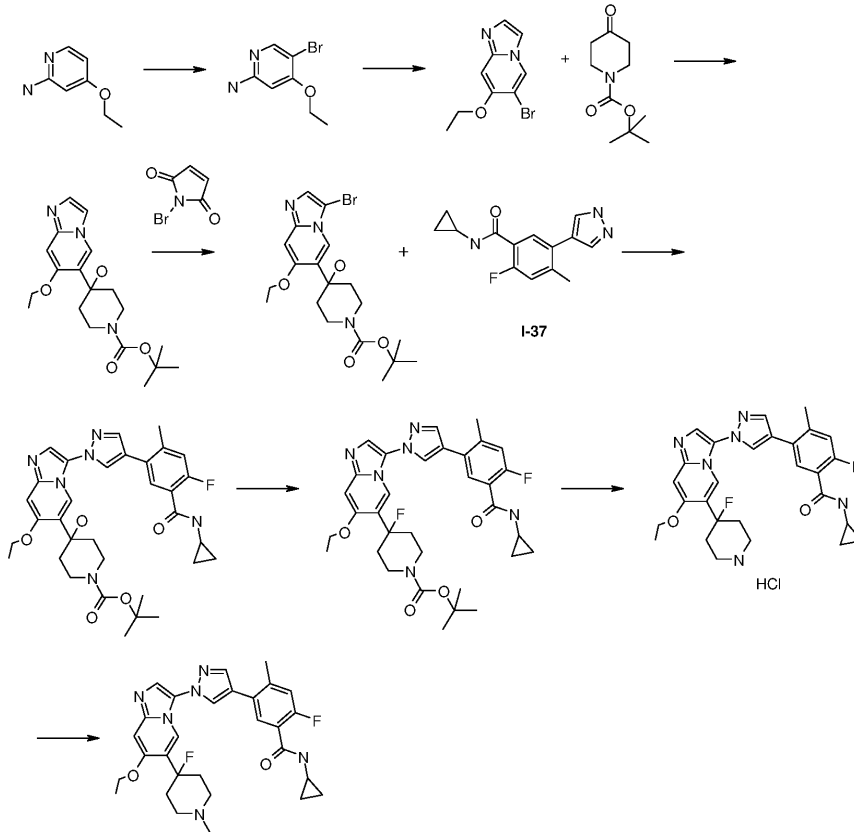
[0541]

- [0542] HOAc(1000mL)중의 4-메톡시-피리딘-2-일아민(45g; 0.362mol; 1.0eq.)의 용액에 HOAc(260mL) 중의 Br₂(57.9g; 0.362mol; 1.0eq.)의 용액을 0.5시간 내에 적가한다. 다량의 백색 고형물이 생성된다. 생성된 혼합물을 18℃에서 1.5시간 동안 교반한다. 여과 후, 여과 케이크를 EtOAc(1500mL)로 취하고 포화 NaHCO₃(500mL×2), 물(300mL) 및 염수(200mL)로 세척하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 5-브로모-4-메톡시-피리딘-2-일아민(53.0g; 0.26mol)을 백색 고형물로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용한다.
- [0543] EtOH:H₂O = 4:1(500mL) 중의 5-브로모-4-메톡시-피리딘-2-일아민(53g, 0.261mol, 1.0eq.)의 용액에 클로로-아세트알데히드(24.6g, 0.31mol)를 첨가하고, 이어서 NaHCO₃(26.3g, 0.313mol)를 첨가한다. 생성된 혼합물을 90℃로 4시간 동안 가열한다. rt로 냉각시킨 후, 유기 용매를 증발시킨다. 잔류물을 DCM(200mL×3)으로 추출한다. 유기 층들을 합하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 조악한 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM:MeOH = 50:1)로 정제하여 화합물 6-브로모-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘(39g, 66%)을 갈색 고형물로서 수득한다.
- [0544] MeOH(350mL)과 톨루엔(350mL) 중의 6-브로모-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘(34.9g, 0.154mol, 1.0eq.)의 용액에 TEA(23g, 0.231mol, 1.5eq.)를 첨가하고, 이어서 Pd(dppf)Cl₂(11.2g, 0.015mol, 0.1eq.)를 N₂ 분위기하에 첨가한다. 생성된 혼합물을 80℃에서 CO 분위기하에(3MPa) 16시간 동안 가열한다. 용매를 진공하에 제거한다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(DCM)로 정제하고 PE:EA = 1:1(20mL)로 세척하여 7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르(20g, 63%)를 갈색 고형물로서 수득한다.
- [0545] CHCl₃(400mL) 중의 7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르(20g, 97mmol, 1.0eq.)의 용액에 NBS(17g, 97mmol, 1.0eq.)를 -10℃에서 N₂ 분위기하에 첨가한다. 생성된 용액을 0℃로 가온하고 20분 동안 교반한다. DCM(400mL)로 희석한 후, 생성된 용액을 물(200mL×2) 및 염수(300mL)로 세척한다. 유기 층을 분리하고, Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시킨다. 잔류물을 혼합물 용매 PE: EA = 1:1(500mL) 및 DCM(100mL)으로 세척하여 화합물 3-브로모-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르(15.5g, 54mmol)를 얻은 고형물로서 수득한다.
- [0546] 3-브로모-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카복실산 메틸 에스테르(10g, 35mmol)를 무수 THF(200mL)에 현탁하고 여기에 LAH(1M, 105mL, 105mmol)를 적가 깔때기를 통해 RT에서 적가한다. 반응물을 rt에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물에 물(2mL)을 첨가하고, 이어서 15% aq NaOH(2mL)을 첨가하고 다시 물(2mL)을 첨가한다. 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 여과하여 고형물을 제거한다. 고형물을 뜨거운 메탄올/DCM으로 세척하고 여액을 감압하에 농축하여 조악한 재료를 수득하고 이를 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중의 2-10% MeOH)로 정제하여 (7-메톡시-이미다졸로[1,2-a]피리딘-6-일)-메탄올(1.7g, 9.5mmol)을 수득한다.
- [0547] 가열 및 초음파처리 하에 (7-메톡시-이미다졸로[1,2-a]피리딘-6-일)-메탄올(2.7g, 13.8mmol)을 MeCN(150mL)과 MeOH(10mL)에 용해시킨다. 이어서 NIS(4.3g, 19.3mmol)를 첨가하고 30분 동안 교반한다. 포화 aq. Na₂CO₃을 첨가하고 혼합물 EtOAc로 추출한다(3×100mL). 합한 유기 추출물들을 포화 Na₂CO₃, 염수로 세척하고 MgSO₄로 건조시킨다. 혼합물을 여과하고 농축하여 (3-요오도-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-메탄올을 수득하고 이를 추가 정제 없이 사용한다.
- [0548] 3-요오도-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-메탄올(2.6g, 8.5mmol)을 DMF(25mL)에 용해시키고 여기에 I-37(2.8g, 11.1mmol), 트랜스-1,2-비스(메틸아미노)사이클로헥산(1.1mL, 6.8mmol), CuI(0.84g, 4.3mmol), 삼염기성 인산칼륨(4.5g, 21.4mmol)을 첨가하고 혼합물을 75℃에서 밤새 가열한다. 반응물을 rt로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고, EtOAc와 물로 세척하면서 셀라이트를 통해 여과한다. 유기 층을 분리하고, 농축하고, 조악한 잔류물을 prep-HPLC로 정제하여 N-사이클로프로필-2-플루오로-5-[1-(6-하이드록시메틸-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-4-메틸-벤즈아미드(1.3g, 3.0mmol)를 수득한다.
- [0549] (6-하이드록시메틸-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-4-메틸-벤즈아미드(0.69, 1.6mmol)를 DCM(30mL)에 용해시키고 DIPEA(0.414mL, 2.4mmol)를 첨가하고 빙욕(ice bath)에서 반응물을 0℃로 냉각시킨다. DCM(1mL) 중의 티오닐 클로라이드(0.14mL, 1.9mmol)의 용액을 첨가하고 반응물을 밤새 교반한다. 추가 당량의 DCM(1mL) 중의 티오닐 클로라이드를 첨가하고 혼합물을 4시간 동안 교반한다. 이어서, 추가 당량의 DCM(1mL) 중의 티오닐 클로라이드를 첨가하고 혼합물을 4시간 동안 교반한다. 이어서, 혼합물에 포화 Na₂CO₃를

첨가하고 DCM으로 추출한다. 유기 층을 분리하고 농축하여 조악한 생성물을 획득하고 이를 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중의 1-5% MeOH)로 정제하여 5-[1-(6-클로로메틸-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-벤즈아미드(0.15g, 0.33mmol)를 백색 고형물로서 획득한다.

[0550] 5-[1-(6-클로로메틸-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-벤즈아미드(0.11g, 0.24mmol)를 DCM에 용해시키고 여기에 디메틸아민(DCM 중의 2.0M, 1.7mL, 3.3mmol)을 첨가하고 반응물을 rt에서 밤새 교반한다. 혼합물을 농축하고 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중의 25-100% EtOAc)로 정제하여 95(0.11g, 0.24mmol)를 백색 고형물로서 획득한다.

[0551] 실시예 96: N-사이클로프로필-5-{1-[7-에톡시-6-(4-플루오로-1-메틸-피페리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-2-플루오로-4-메틸-벤즈아미드

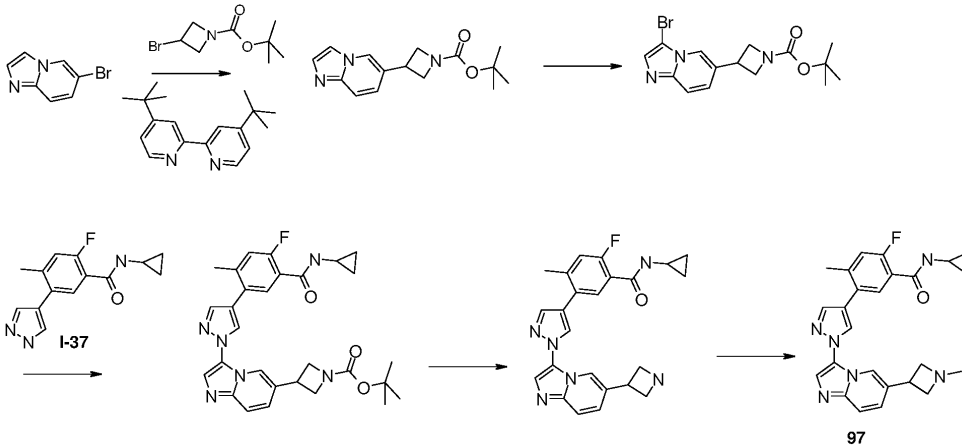


[0552] 4-에톡시-피리딘-2-일아민(15g, 109mmol)을 HOAc(100mL)에 용해시키고 0℃로 냉각시킨다. 격렬하게 교반하면서 브롬을 적가한다. 혼합물을 rt에서 30분 동안 교반하고 이 지점에서 침전이 형성된다. 혼합물을 30분 동안 교반하고, 여과하여 고형물을 수집하고, EtOAc로 세척하고 진공 오븐에서 건조시켜 5-브로모-4-에톡시-피리딘-2-일아민 하이드로브로마이드(23.3g, 78.2mmol)를 획득한다.

[0554] 5-브로모-4-에톡시-피리딘-2-일아민 하이드로브로마이드(23.4g, 78.5mmol)를 EtOH(500mL)에 용해시키고 여기에 탄산수소나트륨(26.4g, 314mmol)을 첨가한다. 이어서 2-클로로아세트알데히드(14.9mL, 118mmol)를 적가한다. 첨가 후, 혼합물을 115℃에서 1시간 동안 가열하고 이어서 rt로 냉각시키고 밤새 교반한다. 혼합물을 여과하고 여액을 감압하에 농축한다. 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배시킨다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 6-브로모-7-에톡시-이미다조[1,2-a]피리딘(6.8g, 28.2mmol)을 획득한다.

[0555] 6-브로모-7-에톡시-이미다조[1,2-a]피리딘(0.92g, 3.8mmol)을 THF(40mL)에 용해시킨다. 용액을 -20℃로 냉각시키고 이어서 *i*PrMgCl LiCl 착물(THF 중의 1.3M, 5.9mL, 7.6mmol)을 적가한다. 30분 후 1-Boc-4-피페리돈(1.6g, 8.0mmol)을 첨가하고 반응물을 rt로 가온한다. 혼합물을 포화 NH₄Cl로 급랭시키고 EtOAc로 추출한다. 유기물들을 분리하고 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 농축하여 조악한 생성물을 획득하고 이를 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중의 0-10% MeOH)로 정제하여 tert-부틸 4-(7-에톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(0.38g, 1.0mmol)를 획득한다.

- [0556] tert-부틸 4-(7-에톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(0.38g, 1.0mmol)를 DCM(8mL)에 용해시키고 0℃로 냉각시킨다. 여기에 NBS(0.19g, 1.1mmol)를 첨가하고 혼합물을 rt에서 밤새 교반한다. 혼합물을 DCM으로 희석하고 포화 NaHCO₃으로 세척한다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄로 건조시키고, 감압하에 농축하여 조악한 생성물을 수득하고 이를 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중의 0-10% MeOH)로 정제하여 tert-부틸-4-(3-브로모-7-에톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(0.39g, 0.87mmol)를 수득한다.
- [0557] tert-부틸-4-(3-브로모-7-에톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(0.39g, 0.87mmol)를 DMF(20mL)에 용해시키고 여기에 CuI(0.066g, 0.35mmol), I-37(0.25g, 0.95mmol) 삼염기성 인산칼륨(0.37g, 1.7mmol) 및 (1S,2S)-N1,N2-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(0.11mL, 0.69mmol)을 첨가하고 아르곤으로 탈기시킨다. 반응 용기를 밀봉하고 혼합물을 85℃에서 밤새 가열한다. 혼합물을 rt로 냉각시키고 EtOAc(150mL)로 추출한다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 증발시킨다. 잔류물을 EtOAc와 물 사이에 분배시킨다. 유기 층을 분리하고, MgSO₄로 건조시키고, 농축하여 조악한 생성물을 수득하고 이를 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중의 0-5% MeOH)로 정제하여 tert-부틸 4-(3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-4-플루오로-2-메틸페닐]-1H-피라졸-1-일}-7-에톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(0.36g, 0.58mmol)를 수득한다.
- [0558] tert-부틸 4-(3-{4-[5-(사이클로프로필카바모일)-4-플루오로-2-메틸페닐]-1H-피라졸-1-일}-7-에톡시이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(0.36g, 0.58mmol)를 DCM(5mL)에 용해시키고 무수 얼음/아세트론 욕에서 냉각시킨다. 여기에, 비스(2-메톡시에틸)아미노]설퍼 트리클로라이드(THF 중의 50%, 0.32mL, 0.76mmol)를 첨가한다. 욕 중의 혼합물을 30분 동안 교반하고 이어서 1시간 동안 수욕으로 옮긴다. 혼합물을 0℃에서 NaHCO₃으로 급랭시킨다. 혼합물을 DCM으로 희석하고 추출한다. 유기 상을 분리하고 감압하에 농축하여 조악한 생성물을 수득하고 이를 prep-HPLC로 정제하여 4-{3-[4-(5-사이클로프로필카바모일)-4-플루오로-2-메틸페닐]-피라졸-1-일}-7-에톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}-4-플루오로-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(0.15g, 0.25mmol)를 수득한다.
- [0559] 4-{3-[4-(5-사이클로프로필카바모일)-4-플루오로-2-메틸페닐]-피라졸-1-일}-7-에톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}-4-플루오로-피페리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(0.15g, 0.25mmol)를 DCM(5mL) 및 MeOH(1mL)에 용해시키고 여기에 디옥산 중의 HCl(4M, 4mL)을 첨가한다. 혼합물을 rt에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 감압하에 농축하여 N-사이클로프로필-5-{1-[7-에톡시-6-(4-플루오로-피페리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-2-플루오로-4-메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드(0.14g, 0.24mmol)를 수득한다.
- [0560] N-사이클로프로필-5-{1-[7-에톡시-6-(4-플루오로-피페리딘-4-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-2-플루오로-4-메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드(0.14g, 0.24mmol)를 DCM(5mL) 및 MeOH(1mL)에 용해시킨다. 여기에 포름알데히드(0.071mL, 0.98mmol) 및 나트륨 비스(아세틸옥시)보라뉴이딜 아세테이트(0.21g, 0.98mmol)를 첨가한다. 혼합물을 rt에서 15분 동안 교반하고 이어서 NaHCO₃으로 급랭시키고 DCM으로 추출한다. 합한 유기 추출물들을 MgSO₄로 건조시키고, 여과하고 감압하에 농축한다. 잔류물을 MeOH로 연화시키고(triturated) 여과하여 96를 백색 고형물로서(0.081g, 0.15mmol) 수득한다.
- [0561] 실시예 97: N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-{1-[6-(1-메틸-아제티딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-벤즈아미드



[0562]

[0563]

6-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘(1.0g, 0.005mol)을 마이크로파 바이알 내에 충전하고 여기에 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-비피리딘(0.14g, 0.001mol), 3-브로모-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(1.2g, 0.005mol), 아연 분말(0.66g, 0.01mol), NiI₂(0.16g, 0.001mol) 및 MgCl₂(0.48, 0.005mol)를 첨가한다. 여기에 피리딘(0.4g, 0.005mol) 및 DMA(15mL)를 첨가한다. 반응을 종결시키고 65°C에서 16시간 동안 가열한다. 혼합물을 rt로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고 포화 NaHCO₃ 및 염수로 세척한다. 유기 층을 농축하고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중의 0-100% EtOAc, 이어서 DCM 중의 5% MeOH)로 정제하여 조악한 생성물을 획득하고 이어서 이를 prep-HPLC로 정제하여 3-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(0.85g, 3.1mmol)를 획득한다.

[0564]

3-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(0.85g, 3.0mmol)를 CHCl₃(15mL)에 용해시키고 여기에 NBS를 첨가하고 혼합물 rt에서 2시간 동안 교반한다. 반응물을 감압하에 농축하고 잔류물을 EtOAc로 희석하고 포화 NaHCO₃, 염수로 세척하고 유기 층을 농축시킨다. 생성된 조악한 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중의 0-100% EtOAc)로 정제하여 3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(0.84g, 2.4mmol)를 획득한다.

[0565]

3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(0.84g, 2.4mmol)를 DMF(8.0mL)에 용해시키고 여기에 CuI(0.23g, 1.2mmol), (1R,2R)-디메틸아미노어사이클로헥산(0.27g, 1.9mmol), I-37(0.74g, 2.9mmol) 및 삼염기 인산칼륨(1.0g, 4.8mmol)을 첨가하고 혼합물을 65°C에서 밤새 가열한다. 혼합물을 rt로 냉각시키고 EtOAc로 희석한다. 혼합물을 물, 염수로 세척하고, 유기 층을 농축하여 조악한 생성물을 획득하고 이를 실리카 겔 크로마토그래피(헵탄 중의 0-100% EtOAc)로 정제하고 이어서 역상 크로마토그래피(0.5% 포름산을 갖는 10-100% 물/MeCN)로 정제하여 3-{3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(0.62g, 1.2mmol)를 획득한다.

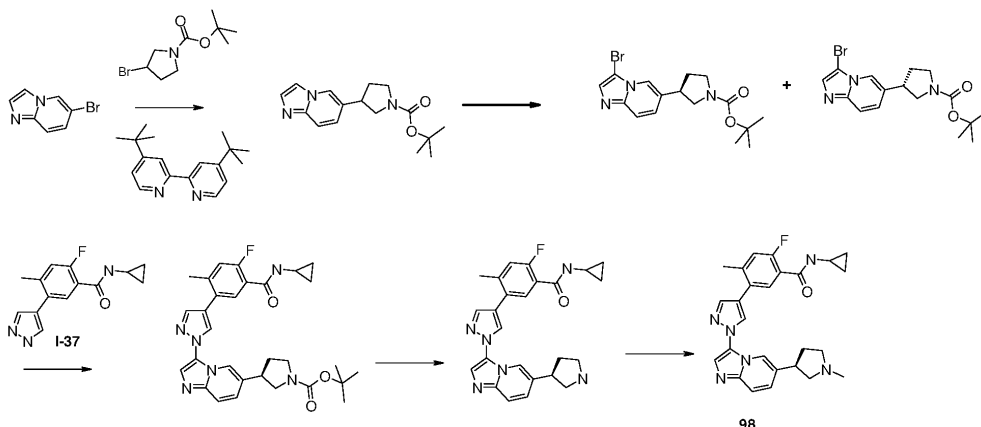
[0566]

3-{3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}-아제티딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(0.62g, 1.2mmol)를 DCM(5.0mL) 및 MeOH(2.0mL)에 용해시키고 여기에 디옥산 중의 4M HCl(1.8mL, 7.0mmol)을 첨가한다. 혼합물을 빙욕에서 냉각시키고 밤새 교반한다. 혼합물을 농축하고, DCM/MeOH으로 희석하고 포화 NaHCO₃으로 세척한다. 유기 층을 농축하고 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(1% NH₄OH를 갖는 DCM 중의 0-10% MeOH)로 정제하여 5-[1-(6-아제티딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-4-일)-N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-벤즈아미드(0.39g, 0.91mmol)를 획득한다.

[0567]

5-[1-(6-아제티딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-4-일)-N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-벤즈아미드(0.07g) MeOH(2mL)에 용해시키고 여기에 포름알데히드(0.13mL, 1.6mmol)를 첨가한다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 이어서 NaBH₃CN(0.10g, 1.6mmol) 및 아세트산(0.019g, 0.33mmol)을 첨가하고 반응물을 50°C에서 밤새 가열한다. 혼합물을 rt로 냉각시키고, 포화 NaHCO₃으로 중화시키고 유기 층을 분리한다. 유기물들을 농축하고 조악한 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(1% NH₄OH를 갖는 DCM 중의 0-5% MeOH)로 정제하여 97(0.032g, 0.072mmol)을 획득한다.

[0568] 실시예 98: N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-[1-[6-((R)-1-메틸-피롤리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일]-벤즈아미드(99)



[0569]

[0570] 압력 플라스크에서 6-브로모이미다조[1,2-a]피리딘(3.9g, 20mmol), 3-브로모-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(5.0g, 20mmol), NiI₂(0.62g, 2.0mmol), 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-비피리딘(0.54g, 2.0mmol) 및 MgCl₂(0.19g, 20mmol)을 피리딘 및 DMA에 용해시킨다. 혼합물을 65°C에서 3일 동안 가열한다. 혼합물을 rt로 냉각시키고 EtOAc로 희석한다. 혼합물을 포화 NaHCO₃, 물 및 염수로 세척한다. 유기 층을 농축하고 조악한 생성물을 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중의 0-10% MeOH)로 정제하여 3-이미다조[1,2a]피리딘-6-일-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(2.7g, 6.1mmol)를 수득한다.

[0571] 3-이미다조[1,2a]피리딘-6-일-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(2.7g, 6.1mmol)를 CHCl₃(30mL)에 용해시키고 0°C로 냉각시킨다. 여기에 NBS(1.1g, 6.1mmol)를 첨가하고 30분 동안 교반한다. 혼합물을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다. 이어서 에난티오머들을 키랄 HPLC로 분리하여 (R)-3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(0.65mmol, 1.6mmol) 및 (S)-3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(0.59g, 1.6mmol)를 수득한다. 입체화학은 임의로 지정된다.

[0572] (R)-3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(0.65mmol, 1.6mmol)를 DMF(5.0mL)에 용해시키고 여기에 CuI(0.15g, 0.81mmol), 1R,2R-디메틸아미노어사이클로헥산(0.20mL, 1.3mmol), I-37(0.5g, 1.9mmol) 및 삼염기성 인산칼륨(0.69g, 3.3mmol)을 첨가하고 혼합물을 65°C에서 밤새 가열한다. 혼합물을 rt로 냉각시키고, EtOAc로 희석하고 물(2×50mL) 및 염수로 세척한다. 유기 층을 농축하고 실리카 겔 크로마토그래피(첫 번째로, DCM 중의 0-10% MeOH, 이어서 0.1% 포름산을 갖는 물 중의 10-95% MeCN)로 정제하여 (R)-3-{3-[4-(5-사이클로프로필카바모일-4-플루오로-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일}-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(0.62g, 1.1mmol)를 수득한다.

[0573] 사이클로프로필카바모일-4-플루오로-2-메틸-페닐)-피라졸-1-일]-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-피롤리딘-1-카복실산 tert-부틸 에스테르(0.23g, 0.42mmol)를 MeOH(1mL)에 용해시키고 여기에 디옥산 중의 4N HCl(0.53mL, 2.1mmol)을 첨가하고 혼합물을 rt에서 밤새 교반한다. 반응물을 농축하여 N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-[1-((R)-6-피롤리딘-3일-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-벤즈아미드 하이드로클로라이드(0.26g, 0.53mmol)를 수득한다.

[0574] N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-[1-((R)-6-피롤리딘-3yl-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)-1H-피라졸-4-일]-벤즈아미드 하이드로클로라이드(0.20g, 0.42mmol)를 DCM(4mL)에 용해시키고 여기에 포름알데히드(0.31mL, 4.2mmol) 및 NaBH(OAc)₃(1.3g, 6.4mmol)를 첨가하고 밤새 교반한다. 혼합물을 포화 NaHCO₃으로 급랭시키고 DCM(3×50mL)으로 추출한다. 합한 유기 층들을 물, 염수로 세척하고, 감압하에 농축한다. 조악한 재료를 실리카 겔 크로마토그래피(DCM 중의 10% MeOH)로 정제하여 98(0.096g, 0.21mmol)을 수득한다.

[0575] 실시예 99: N-사이클로프로필-2-플루오로-4-메틸-5-[1-[6-((S)-1-메틸-피롤리딘-3-일)-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일]-벤즈아미드

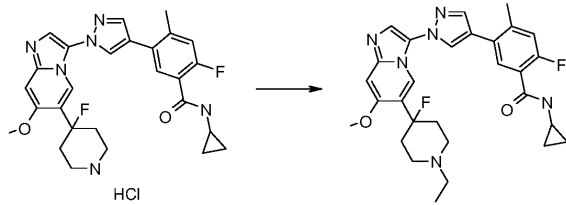
[0576] 99를 98과 유사한 방식으로 그러나 (S)-3-(3-브로모-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일)-피롤리딘-1-카복실산 tert-부

틸 에스테르로부터 제조한다.

[0577] 실시예 100: N-사이클로프로필-2-플루오로-5-{1-[6-(4-플루오로-1-메틸-피페리딘-4-일)-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-이미다졸-4-일}-4-메틸-벤즈아미드

[0578] 표제 화합물을 I-39-2를 사용하여 실시예 94와 유사한 방식으로 제조한다.

[0579] 실시예 101: N-사이클로프로필-5-{1-[6-(1-에틸-4-플루오로-피페리딘-4-일)-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-2-플루오로-4-메틸-벤즈아미드



[0580]

[0581] N-사이클로프로필-2-플루오로-5-{1-[6-(4-플루오로-피페리딘-4-일)-7-메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘-3-일]-1H-피라졸-4-일}-메틸-벤즈아미드 하이드로클로라이드(0.060g, 0.12mmol)를 DCM(2.0mL)에 용해시키고 여기에 아세트알데히드(0.019mL, 0.36mmol) 및 NaBH(OAc)₃(0.10g, 0.45mmol)를 첨가하고 rt에서 밤새 교반한다. 혼합물을 포화 NaHCO₃으로 급랭시키고, DCM으로 추출한다. 합한 유기 추출물들을 염수로 세척하고 농축하여 조약한 생성물을 수득하고 이를 prep-HPLC로 정제하여 101(0.008g, 0.016mmol)을 수득한다.

[0582] 표 1의 화합물들에 대한 HPLC 및 MS 데이터가 표 3에 나타나 있으며, 이는 하기 표 2에 설정된 방법을 사용하여 측정한다.

표 2

HPLC 방법

방법	이동상 A	이동상 B	구배			유속 (mL/min.)	컬럼
			시간 (min)	%A	%B		
A	물 중의 0.1% 포름산	ACN 중의 0.1% 포름산	0	95.0	5.0	0.8	BEH 2.5x50mm C18, 1.7 μm 입자 직경
			1.0	5.0	95.0		
			1.3	5.0	95.0		
			1.4	95.0	5.0		
			1.7	95.0	5.0		

[0583]

[0584] 생물학적 특성의 평가

[0585] 표 1의 화합물들의 RIPK2 저해는 표 3에 나타나 있으며 하기 방법을 사용하여 측정한다:

[0586] 재료: 백색의 384-웰 옵티플레이트(optiplate)(cat.no. 6007290)를 Perkin Elmer로부터 구입하였다. V9103X ADP-Glo Kinase Assay Custom(초순수한 ATP 포함)을 Promega로부터 구입하였다. 8His-RIPK2 FL을 내부 제조하였다. 기타 모든 재료들은 상업적으로 입수 가능한 가장 높은 등급이었다.

[0587] 방법: 384-웰 플레이트에서, 검정 완충액으로 희석된 시험 화합물(최종 1% DMSO)을 8His-RIPK2 FL 효소(최종 농도 8nM)와 혼합한다. RT에서 전향온처리(pre-incubation)한지 15분이 지난 후, 완충액에 용해된 ATP를 첨가한다(최종 농도 5 μM). 혼합물을 가습항온기(humidified incubator) 내에서 60분 동안 37°C에서 항온처리한다. 이어서, ADP Glo 시약을 첨가하고, rt에서 40분 동안 항온처리한다. 최종적으로, 키나아제 검출 시약을 첨가하고 전체 혼합물을 RT에서 40분 동안 항온처리한다. 발광 신호를 Envision 판독기에서 관측하여 생성되는 ADP의 양을 측정한다. 검정 완충액: 25mM HEPES (4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄설폰산), 0.1% BSA (소 혈청 알부민(bovine serum albumin)), 10mM MgCl₂, 5mM MnCl₂, 50mM KCl, 0.01% CHAPS (3-[(3-콜아미도프로필)디메틸암모니오]-1-프로판설포네이트), 10 μM Na₃VO₄, 1mM DTT (디티오프레이트), pH 7.5. 모든 플레이트들은, 고 신호

(100% CTL(100%의 대조군), 고 신호)에 대한 참조로서 화합물(1% DMSO) 대신 비히클 대조군이 있는 웰, 및 저 신호(0% CTL, 저 신호)에 대한 참조로서 효소가 없는 웰을 함유한다. 생성된 발광 신호는 생성된 ADP에 비례하며 효소 활성과 관련이 있다. 데이터 분석은, RIPK2 + 50 μM 제피티니브의 존재하의 ADP 생성과 비교하여 시험 화합물 및 RIPK2의 존재하의 ADP 생성의 백분율을 계산함으로써 수행한다. (RLU(상대 발광 단위)(샘플) - RLU(낮은 대조군)) * 100/(RLU(높은 값) - RLU(낮은 대조군)) [RLU = 상대 발광 단위].

표 3

실시예	m/z	rt (min)	RIPK2 IC ₅₀ (nM)
1	476.2	0.55	2.6
2	434.4	0.87	4.7
3	415.3	0.66	66
5	395.1	0.61	3.5
6	396.1	0.69	12
7	419.1	0.65	0.99
8	410.1	0.65	14
9	427.2	0.76	3
10	516.3	0.82	1.3
11	395.1	0.85	2.9
12	396.1	0.75	640
13	358.2	0.63	25
14	381.1	0.69	3
15	357.7	0.55	11
16	357.2	0.54	45
17	381.1	0.62	7.4
19	477.2	0.78	2.2
20	477.2	0.83	970
21	473.1	0.76	6.7
22	477.2	0.71	66
23	445.2	0.68	4.5
25	406.3	0.72	150
26	419.1	0.84	55
27	449.2	0.7	12
28	507.2	0.8	150
29	477.7	0.83	1.6
30	479.2	0.73	170
31	401.2	0.59	4.2
32	375.1	0.58	3.5
33	495.2	0.8	3.8
34	406.2	0.73	4.4
35	507.2	0.72	1.2
36	524.2	0.76	1.6
37	507.3	0.74	5.2
38	520.3	0.58	26
39	537.2	0.62	4
40	416.4	0.73	120
41	429.3	0.66	130
42	363.2	0.82	1700
43	324.1	0.71	26

[0588]

44	394.1	0.95	360
45	407.1	0.77	1.2
46	409.2	0.75	110
47	400.1	0.96	110
48	417.1	0.82	55
49	393.2	0.75	390
50	407.2	0.89	1400
53	352.4	0.58	710
54	340.3	0.74	140
55	336.3	0.49	260
56	419.1	0.72	16
57	401.1	0.64	9.5
58	401.1	0.61	320
59	463.3	0.72	2.4
60	476.3	0.57	2.1
61	445.3	0.65	4.8
62	401.4	0.66	4.1
63	458.4	0.31	9.3
64	470.2	0.64	19
65	483.2	0.53	10
66	428.2	0.63	7.6
67	414.7	0.64	3.1
68	415.3	0.69	3.1
69	446.2	0.71	3
70	501.2	0.6	5.5
71	419.2	0.6	2.6
72	401.2	0.56	4.3
73	471.2	0.57	31
74	402.3	0.56	55
75	433.2	0.67	1.4
76	400.2	0.68	9.7
77	478.4	0.71	7.2
78	494.2	0.77	500
79	476.2	0.54	3.2
80	504.2	0.56	11
81-1	419.2	0.69	2.4
81-2	419.2	0.69	1.9
82-1	401.2	0.57	6.7
82-2	401.2	0.58	3.2
84	321.2	0.74	23
85	431.6	0.58	3.9

[0589]

86	387.2	0.57	4
87	361.2	0.52	190
88	390.1	0.86	17
89	354.1	0.67	2200
90	482.2	0.79	11
91	387.2	0.62	6.5
92	515.3	0.46	1.7
93	544.4	0.47	1.5
94	521.3	0.48	1.4
95	462.2	0.45	2.3
96	535.4	0.50	1.1
97	445.2	0.47	3.2
98	459.3	0.48	1.4
99	459.3	0.49	1.6
100	521.3	0.44	2.4
101	534.3	0.48	1.3

[0590]

[0591]

사람 전혈 TNF 저해, 사람 간세포 안정성 및 CACO-2 투과능과 같은 추가의 검정을 수행하여 세포 효능, 안정성 및 세포 투과능을 각각 얻었다.

- [0592] 사용 방법
- [0593] 본 발명의 화합물은 RIPK2의 효과적인 저해제이다. 따라서, 본 발명의 일양태에서, 본 발명의 화합물을 사용하여 RIPK2 매개된 장애를 치료하는 방법이 제공된다. 또 다른 양태에서, 본 발명의 화합물을 사용하여 심혈관성, 염증성, 알레르기성, 폐 및 섬유증 질환, 신장 질환 및 암을 치료하는 방법이 제공된다.
- [0594] 이론에 얽매이지 않고, RIPK2의 약리학적 저해는 NOD1 및 NOD2 자극에 의해 개시된 박테리아 감지 경로를 통해 전염증 신호전달을 약화시킬 것이다. 염증 신호전달의 이러한 감소는 다양한 자가염증성 질환에 치료 효과를 제공할 것이다.
- [0595] 이들은 다음 사항들을 포함한다:
- [0596] 아테롬성동맥경화증, 심근경색증, 뇌졸중, 대동맥류, 겸상 적혈구 발증(sickle cell crisis), 허혈재관류 손상, 폐동맥고혈압 및 폐혈증을 포함하는 심혈관 질환;
- [0597] 천식, 알레르기성 비염, 비부비동염, 아토피 피부염 및 두드러기를 포함하는 알레르기 질환;
- [0598] 천식에서의 기도 재형성증, 특발성 폐섬유증, 경피증, 석면증을 포함하는 섬유증 질환;
- [0599] 성인 호흡 곤란 증후군, 바이러스성 모세기관지염, 폐쇄 수면 무호흡증, 만성 폐쇄성 폐질환, 낭포성 섬유증, 및 기관지폐 이형성증을 포함하는 폐 증후군;
- [0600] 류머티스 관절염, 골관절염, 통풍, 사구체신염, 간질성 방광염, 건선, 염증성 장 질환(궤양성 대장염 및 크론병), 블라우 증후군, 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 이식 거부반응, 다발성 경화증, 염증성 통증, 염증 및 알레르기 안 질환을 포함하는 염증성 질환;
- [0601] 류머티스 관절염, 건선, 전신 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus), 루푸스 신염, 경피증, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 알레르기성 비염, 알레르기성 습진, 다발성 경화증, 소아 류머티스 관절염, 소아 특발성 관절염, 1형 당뇨병, 염증성 장 질환, 이식편 대 숙주 질환, 건선성 관절염, 반응성 관절염, 강직성 척추염, 크론병, 궤양성 대장염, 포도막염 및 비-방사선투과 척추관절증으로부터 선택되는 자가면역 질환 또는 알레르기 장애;
- [0602] 고형 종양, 백혈병 및 림프종을 포함하는 암; 및
- [0603] 신장 질환, 예를 들면, 사구체신염 또는 당뇨병성 신장병증 또는 당뇨병성 신장 질환.
- [0604] 간 질환, 예를 들면, 비알코올성 지방간 질환 또는 비알코올성 지방성 간염(non-alcoholic steatohepatitis)(NASH) 또는 간경변증.
- [0605] 전술된 질환 및 병태의 치료를 위해, 치료학적 유효 용량은 일반적으로 본 발명의 화합물의 용량당 체중 1kg당 약 0.01mg 내지 약 100mg의 범위, 바람직하게는, 용량당 체중 1kg당 약 0.1mg 내지 약 20mg의 범위일 것이다. 예를 들면, 70kg 사람에게 투여하는 경우, 본 발명의 화합물의 용량 범위는 용량당 약 0.7mg 내지 약 7000mg, 바람직하게는 용량당 약 7.0mg 내지 약 1400mg일 것이다. 최적 투약 수준 및 패턴을 결정하기 위해서는 어느 정도의 관례적인 용량 최적화가 요구될 수 있다. 활성 성분을 1일 1 내지 6회 투여할 수 있다.
- [0606] 일반적인 투여 및 약제학적 조성물
- [0607] 약제로서 사용되는 경우, 본 발명의 화합물은 통상적으로 약제학적 조성물의 형태로 투여된다. 이러한 조성물은 약제 분야에 널리 공지된 절차를 사용하여 제조할 수 있고, 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 포함할 수 있다. 또한 본 발명의 화합물은 단독으로 투여될 수 있거나 보조제(adjuvant)와 함께 조합하여 투여할 수 있는데, 상기 보조제는 본 발명의 화합물의 안정성을 개선시키고, 특정 양태들에서 이를 함유하는 약제학적 조성물의 투여를 가능하게 하고, 증가된 용해 또는 분산 및 증가된 길항제 활성을 제공하고, 보조 요법(adjunct therapy) 등을 제공한다. 본 발명에 따른 화합물은 그 자체로 사용될 수 있거나 본 발명에 따른 다른 활성 물질과 함께 또는 임의로 또한 다른 약리학적 활성 물질과 함께 사용할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물은 치료학적 또는 약제학적 유효량으로 투여될 수 있지만, 진단 목적 또는 기타 목적을 위해 더 적은 양으로 투여될 수 있다.
- [0608] 순수한 형태로의 또는 적절한 약제학적 조성물 형태로의 본 발명의 화합물의 투여는, 약제학적 조성물의 용인된 투여법 중 임의의 것을 사용하여 수행할 수 있다. 따라서, 투여는, 예를 들면, 경구, 흡입(예를 들면 설하), 비내, 비경구, 국소, 경피, 질내 또는 직장내로, 고체, 반고체, 동결건조 분말, 또는 액체 투여형의 형태로, 예를 들면, 정제, 좌제, 알약, 연질 탄성 및 경질 젤라틴 캡슐제, 산제, 용액제, 현탁제, 또는 에어로졸 등으로, 바

람직하게는 정확한 용량의 간단한 투여에 적합한 단위 투여형일 수 있다. 약제학적 조성물은 일반적으로 통상의 약제학적 담체 또는 부형제 및 본 발명의 화합물을 활성 제제로서 포함할 것이고, 추가로, 다른 약제, 약제학적 제제, 담체, 보조제, 희석제, 비히클 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다. 이러한 약제학적으로 허용되는 부형제, 담체, 또는 보조제, 뿐만 아니라, 다양한 방식 또는 투여를 위한 약제학적 조성물의 제조 방법이 당업자에게 널리 알려져 있다. 최신 기술이, 예를 들면, 문헌[*Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, Michael & Irene Ash (eds.), Gower, 1995; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, A.H. Kibbe (ed.), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H.C. Ansel and N.G. Popovich, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 5th ed., Lea and Febiger, 1990]에서 입증되고 있으며, 이들 각각의 문헌은, 최신 기술을 더 잘 기술하기 위해 이들의 전문이 본원에 참조로서 인용되어 있다.

[0609] 당업자가 예측할 수 있는 바와 같이, 특정한 약제학적 제형에 사용되는 본 발명의 화합물의 형태로는, 제형이 효능있게 되는 데에 있어서 요구되는 적합한 물리학적 특성(예를 들면 수 용해도)을 보유한 것(예를 들면 염)이 선택될 수 있다.