(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0101654
(43) 공개일자 2024년07월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/10 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) *A61P 31/20* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/10 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7019189
(22) 출원일자(국제) 2022년11월09일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년06월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/049426
(87) 국제공개번호 WO 2023/086399
국제공개일자 2023년05월19일
(30) 우선권주장
63/263,875 2021년11월10일 미국(US)

(71) 출원인
누릭스 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트 205, 1700 오웬스 스트리트
길리애드 사이언시즈, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94404 포스터 시티 레이크사이드 드라이브 333
(72) 발명자
부엘, 존
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트 205, 1700 오웬스 스트리트, 누릭스 테라퓨틱스 인코포레이티드
코헨, 프레드릭
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트 205, 1700 오웬스 스트리트, 누릭스 테라퓨틱스 인코포레이티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인(유한)선정

전체 청구항 수 : 총 57 항

(54) 발명의 명칭 **조혈 전구세포 키나아제의 이작용성 분해제 및 이의 치료적 용도**

(57) 요 약

본 개시는 유비퀴틴 프로테아좀 경로를 통한 HPK1 분해제로서의 이작용성 화합물, 및 HPK1에 의해 조절되는 질병을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

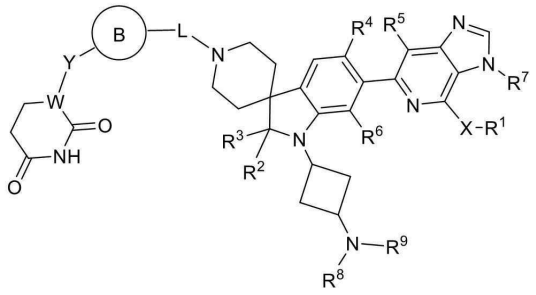
(52) CPC특허분류
A61K 31/513 (2013.01)
A61P 31/20 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
(72) 발명자
펨버튼, 라이언
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트 205, 1700 오웬스 스트리트, 누릭스 테라퓨틱스 인코포레이티드
슈나토나, 헌터 피.
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트 205, 1700 오웬스 스트리트, 누릭스 테라퓨틱스 인코포레이티드
왕, 란
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트 205, 1700 오웬스 스트리트, 누릭스 테라퓨틱스 인코포레이티드
잭, 마크 에드워드
미국, 캘리포니아 94158, 샌프란시스코, 스위트 205, 1700 오웬스 스트리트, 누릭스 테라퓨틱스 인코포레이티드

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)로 표시되는 구조를 갖는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 (I)

상기 식에서,

R^1은

i) 할로겐, C_{1-3} 알킬, $-C(O)N(R^{11})_2$, -CN, -OH, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 페닐이거나,

ii) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -CN, -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나,

iii) -CN, -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 또는 가교된 바이사이클릭 사이클로알킬이되, 상기 C_{1-3} 알킬은 -OH, 할로겐, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나,

iv) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이되, 상기 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴은 -CN, -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나, 또는

v) 할로겐, C_{1-3} 알킬, $-C(O)N(R^{11})_2$, -CN, -OH, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

R^2 및 R^3은 각각 H이거나, 또는

R^2 및 R^3은 함께 =O를 형성하고;

R^4, R^5, R^6, 및 R^{10}은 각각 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고;

R^7은 H, 또는 -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

R^8 및 R^9는 독립적으로

i) H이거나,

ii) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬이거나,

iii) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나,

iv) 하기로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이거나

a) -CN,

b) -OH,

c) 할로겐,

d) C_{1-3} 알콕시,

e) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬, 및

f) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 5-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환거나; 또는

R^8 및 R^9는 이들이 결합된 질소와 함께, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 4-10원 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 가교된 바이사이클릭, 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴을 형성하되, 상기 4-10원 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 가교된 바이사이클릭, 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴은 1-5개의 R^{12}로 임의로 치환되고;

각각의 R^{11}은 독립적으로

i) H이거나,

ii) -CN, -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이거나,

iii) -CN, -OH, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 -CN, -OH, 할로겐, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나, 또는

iv) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -CN, -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되고;

각각의 R^{12}는 독립적으로

i) -CN,

ii) 할로겐,

iii) -OH,

iv) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시,

v) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로

치환되는 C_{1-6} 알킬,

vi) -COOH, 또는

vii) $-C(O)N(R^{13})_2$이고, 각각의 R^{13}은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

X는 $-N(R^{11})-$ 또는 -O-이고, R^{11}은 R^1 및 이들이 연결된 질소 원자와 함께, 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 4-12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

L은 $-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-L_6-$이고, 각각의 L_1, L_2, L_3, L_4, L_5 및 L_6은 독립적으로:

i) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 C_{3-12} 사이클로알킬;

ii) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 C_{6-12} 아릴;

iii) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 4-12원 헤테로사이클릴;

iv) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 5-12원 헤테로아릴;

v) 직접 결합;

vi) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{1-12} 알킬렌 사슬;

vii) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{2-12} 알켄일렌 사슬;

viii) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{2-12} 알킨일렌 사슬;

ix) $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-N(R^c)-$, -S-, $-C(S)-$, $-C(S)-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)=N-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)-N(R^c)-$, $-C=N-$, $-O-C(O)-N(R^c)-$, $-O-C(O)-O-$, $-(CH_2)_m-C(O)-$, 또는 $-NH-(CH_2)_m-C(O)-$(m은 0, 1, 2 또는 3)이고;

각각의 R^a는 독립적으로 할로, -CN, 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{1-3} 알킬, 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 $-OR^c$이고;

각각의 R^b는 독립적으로 수소, 옥소, 이미노, 설폭스이미노, 할로, 나이트로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로사이클릴, $-O-R^c$, $-C(O)-R^c$, $-C(O)O-R^c$, $-C(O)-N(R^c)(R^c)$, $-N(R^c)(R^c)$, $-N(R^c)C(O)-R^c$, $-N(R^c)C(O)O-R^c$, $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c)$, $-N(R^c)S(O)_2(R^c)$, $-NR^cS(O)_2N(R^c)(R^c)$, $-N(R^c)S(O)_2O(R^c)$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)-N(R^c)(R^c)$, $-Si(R^c)_3$, $-S-R^c$, $-S(O)R^c$, $-S(O)(NH)R^c$, $-S(O)_2R^c$ 또는 $-S(O)_2N(R^c)(R^c)$이되, 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴 및 4-12원 헤테로사이클릴은 1-3개의 R^d로 임의로 치환될 수 있고;

각각의 R^c는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

각각의 R^d는 독립적으로 할로, 옥소, -CN, -OH, 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-8} 사이클로알킬, 또는 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 $-O-C_{1-6}$ 알킬이고;

W는 $-C(R^g)-$ 또는 -N-이고;

Y는 직접 결합, C_{1-4} 알킬렌 사슬, -C(O)-, -C(O)O-, -O-, -N(R^g)-, -S-

-C(S)-, -C(S)-O-, -O-C(O)O-, -C(O)-N(R^g)-, 또는 -O-C(O)-N(R^g)-이고;

B 고리는 C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 또는 4-12원 헤테로사이클릴로서, 각각 1 내지 3개의 R^j로 임의로 치환되고;

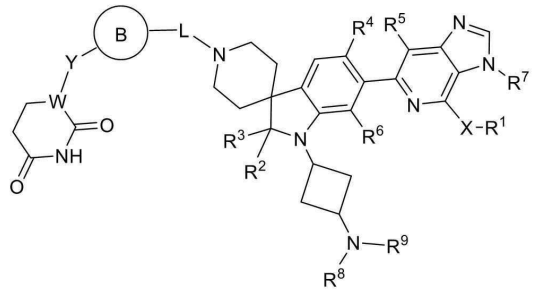
각각의 R^j는 독립적으로 수소, 옥소, 이미노, 설폭스이미노, 할로, 나이트로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로사이클릴, -O-R^g, -C(O)-R^g, -C(O)O-R^g, -C(O)-N(R^g)(R^g), -N(R^g)(R^g), -N(R^g)C(O)-R^g, -N(R^g)C(O)O-R^g, -N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g), -N(R^g)S(O)$_2$(R^g), -NR^gS(O)$_2$N(R^g)(R^g), -N(R^g)S(O)$_2$O(R^g), -OC(O)R^g, -OC(O)-N(R^g)(R^g), -Si(R^g)$_3$, -S-R^g, -S(O)R^g, -S(O)(NH)R^g, -S(O)$_2R^g$ 또는 -S(O)$_2$N(R^g)(R^g)이되, 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 R^k로 임의로 치환될 수 있고;

R^g는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고; 및

각각의 R^k는 독립적으로 할로, 옥소, -CN, -OH, 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-8} 사이클로알킬, 또는 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 -O-C_{1-6} 알킬이다.

청구항 2

제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:



화학식 (I)

상기 식에서,

R^1은

i) 할로겐, C_{1-3} 알킬, -C(O)N(R^{11})$_2$, -CN, -OH, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 페닐이거나,

ii) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -CN, -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나,

iii) -CN, -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 또는 가교된 바이사이클릭 사이클로알킬이되, 상기 C_{1-3} 알킬은 -OH, 할로겐, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나, 또는

iv) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이되, 상기 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴은 -CN, -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되고;

R^2 및 R^3는 각각 H이거나, 또는

R^2 및 R^3는 함께 =O를 형성하고,

R^4, R^5, R^6, 및 R^{10}은 각각 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고;

R^7은 H, 또는 -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

R^8 및 R^9는 독립적으로

i) H이거나,

ii) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬이거나,

iii) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나,

iv) 하기로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이거나

a) -CN,

b) -OH,

c) 할로겐,

d) C_{1-3} 알콕시,

e) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬, 및

f) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 5-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 또는

R^8 및 R^9는 이들이 결합한 질소와 함께, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는, 4-10원 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 가교된 바이사이클릭, 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴을 형성하되, 상기 4-10원 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 가교된 바이사이클릭, 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴은 1-5개의 R^{12}로 임의로 치환되고;

각각의 R^{11}은 독립적으로

i) H이거나,

ii) -CN, -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이거나,

iii) -CN, -OH, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 -CN, -OH, 할로겐, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된

1-3개의 기로 임의로 치환되거나, 또는

iv) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -CN, -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되고,

각각의 R^{12}는 독립적으로

i) -CN,

ii) 할로겐,

iii) -OH,

iv) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시,

v) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬,

vi) -COOH, 또는

vii) $-C(O)N(R^{13})_2$이고, 각각의 R^{13}은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고,

X는 $-N(R^{11})-$ 또는 -O-이고,

L은 $-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-$이고, 각각의 L_1, L_2, L_3, L_4 및 L_5는 독립적으로:

i) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 C_{3-12} 사이클로알킬,

ii) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 C_{6-12} 아릴,

iii) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 4-12원 헤테로사이클릴,

iv) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 5-12원 헤테로아릴,

v) 직접 결합,

vi) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{1-12} 알킬렌 사슬,

vii) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{2-12} 알켄일렌 사슬,

viii) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{2-12} 알킨일렌 사슬, 또는

ix) $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-N(R^c)-$, -S-, $-C(S)-$, $-C(S)-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)=N-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)-N(R^c)-$, $-C=N-$, $-O-C(O)-N(R^c)-$, $-O-C(O)-O-$, $-(CH_2)_m-C(O)-$, 또는 $-NH-(CH_2)_m-C(O)-$(m은 0, 1, 2 또는 3)이고,

각각의 R^a는 독립적으로 할로, -CN, 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{1-3} 알킬, 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 $-OR^c$이고,

각각의 R^b는 독립적으로 옥소, 이미노, 설폭스이미노, 할로, 나이트로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로사이클릴, $-O-R^c$,

-C(O)-R^c, -C(O)O-R^c, -C(O)-N(R^c)(R^c), -N(R^c)(R^c), -N(R^c)C(O)-R^c, -N(R^c)C(O)O-R^c, -N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c), -N(R^c)$S(O)_2$(R^c), -N$R^c$$S(O)_2$N($R^c$)($R^c$), -N($R^c$)$S(O)_2$O($R^c$), -OC(O)$R^c$, -OC(O)-N($R^c$)($R^c$), -Si($R^c$)$_3$, -S-$R^c$, -S(O)$R^c$, -S(O)(NH)$R^c$, -$S(O)_2R^c$ 또는 -$S(O)_2$N(R^c)(R^c)이되, 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로사이클릴은 1-3개의 R^d로 임의로 치환될 수 있고,

각각의 R^c는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고,

각각의 R^d는 독립적으로 할로, 옥소, -CN, -OH, 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-8} 사이클로알킬, 또는 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 -O-C_{1-6} 알킬이고,

W는 -C(R^g)- 또는 -N-이고,

Y는 직접 결합, C_{1-4} 알킬렌 사슬, -C(O)-, -C(O)O-, -O -, -N(R^g)-, -S- -C(S)-, -C(S)-O-, -O-C(O)O-, -C(O)-N(R^g)-, 또는 -O-C(O)-N(R^g)-이고,

B 고리는 C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 또는 4-12원 헤테로사이클릴이되, 각각은 1 내지 3개의 R^j로 임의로 치환되고,

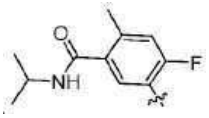
각각의 R^j는 독립적으로 옥소, 이미노, 설폭스이미노, 할로, 나이트로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로사이클릴, -O-R^g, -C(O)-R^g, -C(O)O-R^g, -C(O)-N(R^g)(R^g), -N(R^g)(R^g), -N(R^g)C(O)-R^g, -N(R^g)C(O)O-R^g, -N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g), -N(R^g)$S(O)_2$(R^g), -N$R^g$$S(O)_2$N($R^g$)($R^g$), -N($R^g$)$S(O)_2$O($R^g$), -OC(O)$R^g$, -OC(O)-N($R^g$)($R^g$), -Si($R^g$)$_3$, -S-$R^g$, -S(O)$R^g$, -S(O)(NH)$R^g$, -$S(O)_2R^g$ 또는 -$S(O)_2$N(R^g)(R^g)이되, 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 R^k로 임의로 치환될 수 있고,

R^g는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고, 및

각각의 R^k는 독립적으로 할로, 옥소, -CN, -OH, 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-8} 사이클로알킬, 또는 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 -O-C_{1-6} 알킬이다.

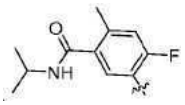
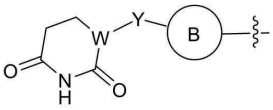
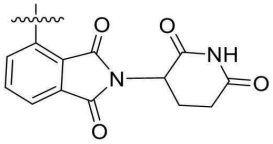
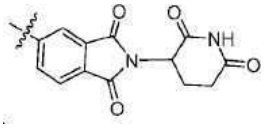
청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1이  이 아닌, 화합물.

청구항 4

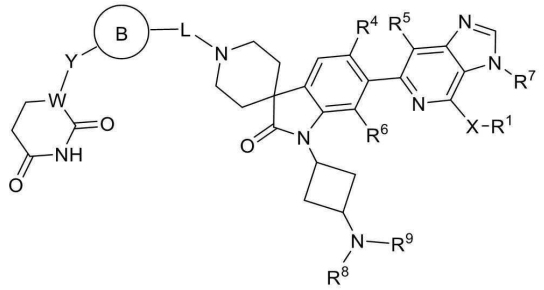
제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1이  인 경우,  는  또는  이 아닌, 화합물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 및 R^3은 함께 =O을 형성하고, 화합물이 화학식 (Ia)의 구조를 갖는, 화합물:

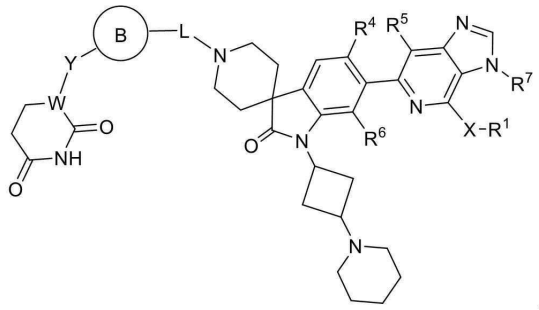


화학식 (Ia)

청구항 6

제5항에 있어서,

R^8 및 R^9는 이들이 결합된 질소와 함께 피페리딘일을 형성하고, 화합물이 화학식 (Ib)의 구조를 갖는, 화합물:



화학식 (Ib)

청구항 7

제5항에 있어서,

R^8 및 R^9는 각각 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 -NH-인, 화합물.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 -O-인, 화합물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1이 할로로 임의로 치환되는 페닐, 할로로 임의로 치환되는 피리딘일, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 4-6원 헤테로사이클릴인, 화합물.

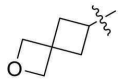
청구항 11

제10항에 있어서,

R^1은 2-플루오로페닐, 3-플루오로피리니-4-일, 사이클로프로필 또는 옥산-4-일인, 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1은 C_{1-6} 알킬,  , 또는 할로 또는 CN으로 임의로 치환되는 C_{3-6} 사이클로알킬인, 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서,

R^1은 이소프로필 또는 인, 화합물.

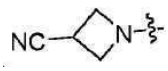
청구항 14

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 -N(R^{11})-이고, R^{11} 및 R^1은 이들이 연결된 질소 원자와 함께, 할로 또는 CN으로 임의로 치환되는 4-12원 헤테로사이클을 형성할 수 있는, 화합물.

청구항 15

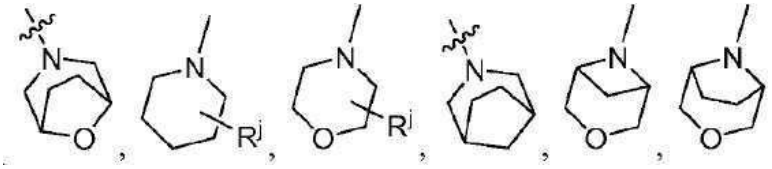
제14항에 있어서,

-X-R^1은 또는  인, 화합물.

청구항 16

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2 및 R^3은 옥소를 형성하고, R^8 및 R^9는 이들이 결합된 질소와 함께 하기 헤테로사이클 고리들 중 하나를 형성하고:



R^j는 H 또는 할로인, 화합물.

청구항 17

제16항에 있어서,

R^1은 할로로 임의로 치환되는 페닐, 할로로 임의로 치환되는 피리딘일, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 4-6원 헤테로사이클릴이고; R^4, R^5, R^6 및 R^7은 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

청구항 18

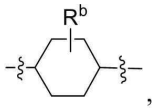
제17항에 있어서,

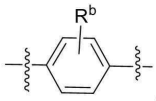
R^1은 사이클로프로필이고, R^4, R^5, 및 R^6은 수소이고, R^7은 사이클로프로필인, 화합물.

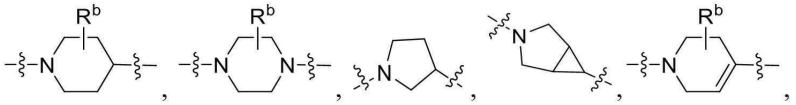
청구항 19

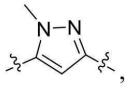
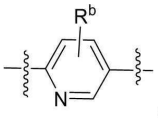
제2항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 L_1, L_2, L_3, L_4 및 L_5는 독립적으로:

i)  ,

ii)  ,

iii)  ,

iv)  , 또는  ,

v) 직접 결합,

vi) C_{1-3} 알킬렌 사슬, 또는

vii) -C(O)-, -O-, -C(O)-N(R^c)-, -$(CH_2)_m$-C(O)-, 또는 -NH-$(CH_2)_m$-C(O)-이고, m은 0, 1, 2 또는 3이고,

R^b는 C_{1-3} 알킬이고, R^c는 H 또는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

청구항 20

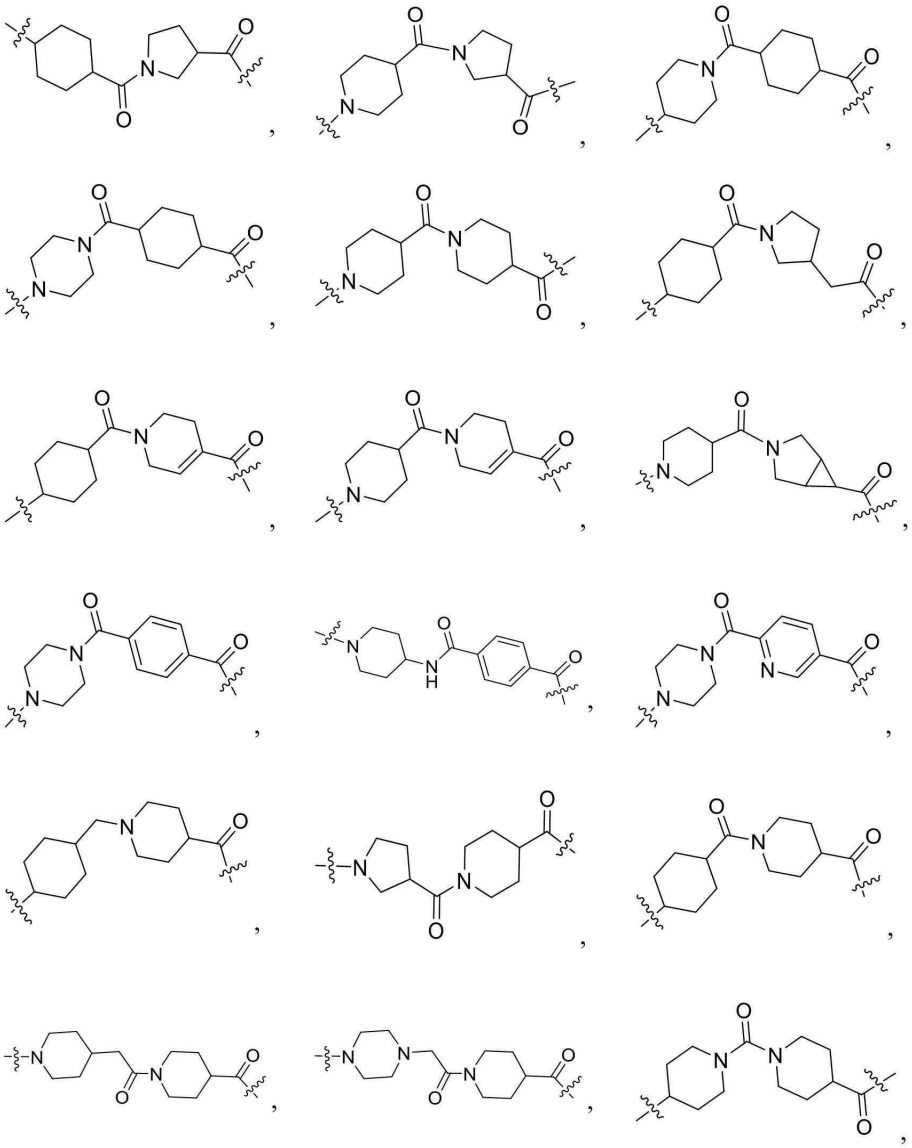
제19항에 있어서,

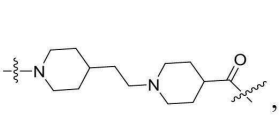
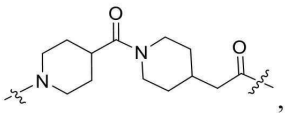
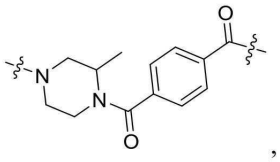
L은 L_1에 의해 B 고리에 연결되고, L_1은 직접 결합, -C(O)-, -N(R^c)- (R^c는 H 또는 메틸), -O-, $-CH_2-$, 또는 -NH-CH_2-C(O)-인, 화합물.

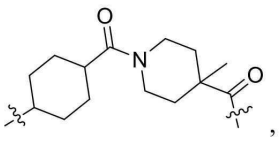
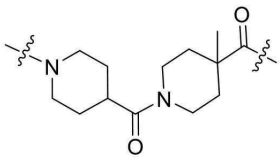
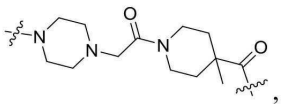
청구항 21

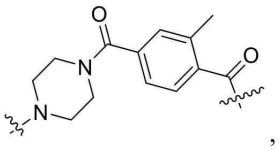
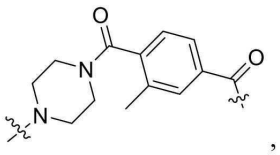
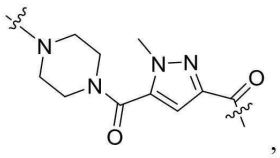
제20항에 있어서,

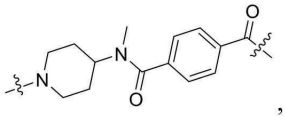
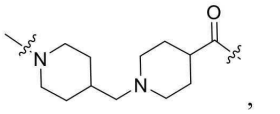
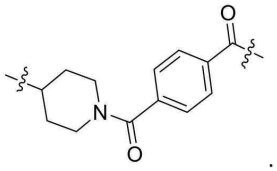
$-L_2-L_3-L_4-L_5-$가 하기 구조들 중 하나를 갖는, 화합물 또는 이의 입체이성질체:



 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

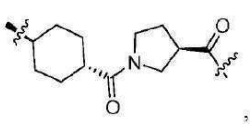
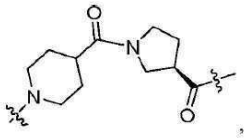
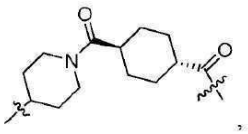
 ,  ,  ,

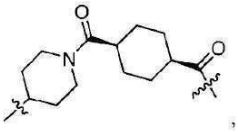
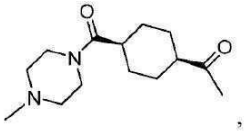
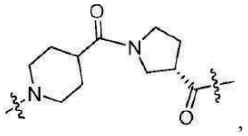
 ,  , 또는  .

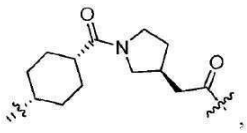
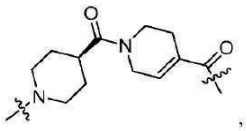
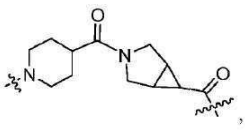
청구항 22

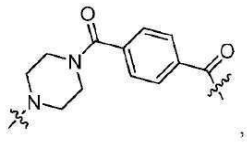
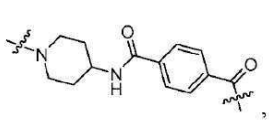
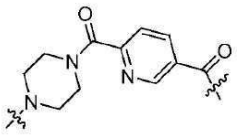
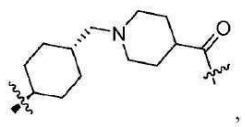
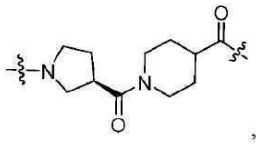
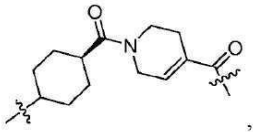
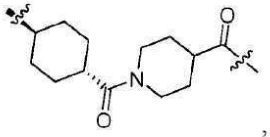
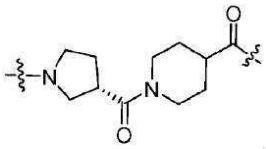
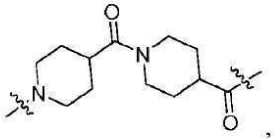
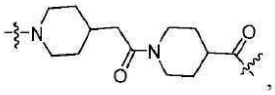
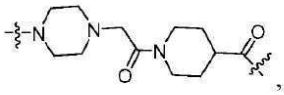
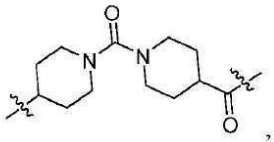
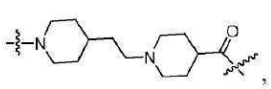
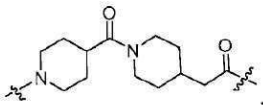
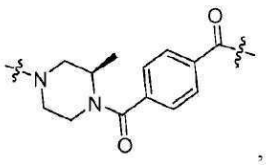
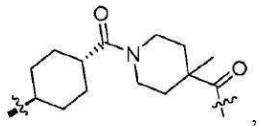
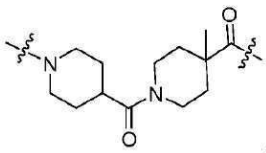
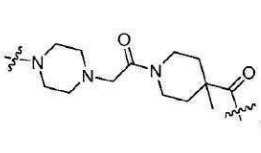
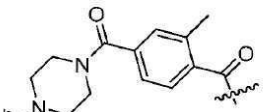
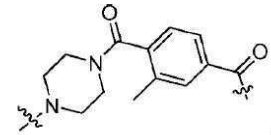
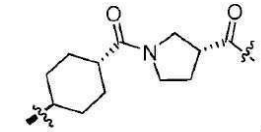
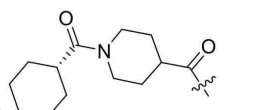
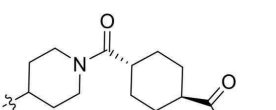
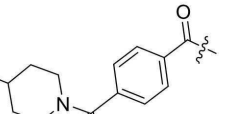
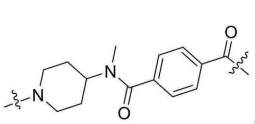
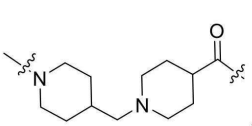
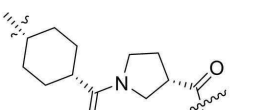
제20항에 있어서,

$-L_2-L_3-L_4-L_5-$는 하기 구조들 중 하나를 갖는, 화합물:

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

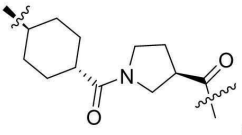
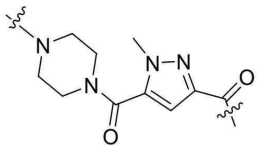
 ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

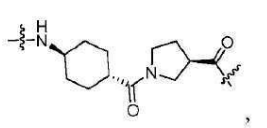
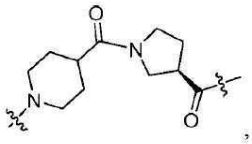
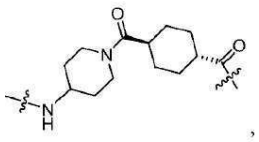
,

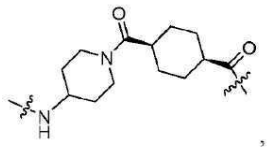
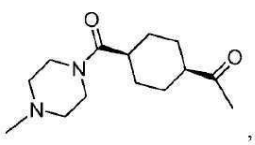
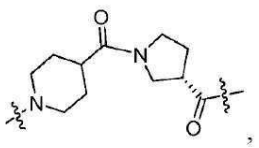

, 또는 
.

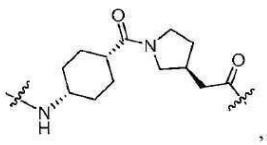
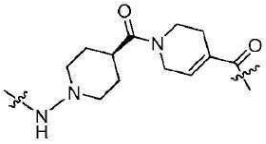
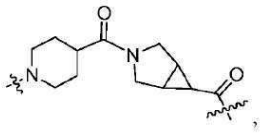
청구항 23

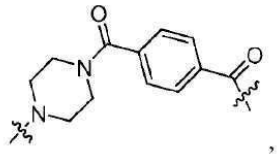
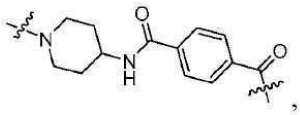
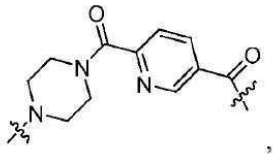
제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

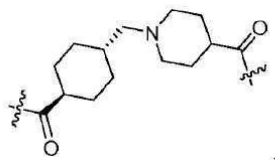
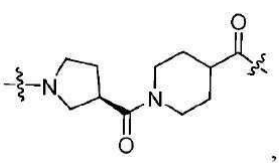
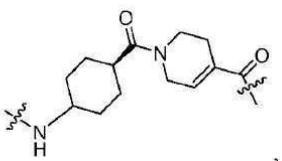
L이 하기 구조들 중 하나를 갖는, 화합물:

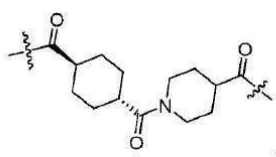
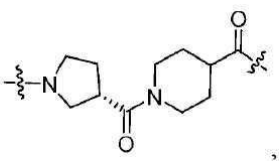
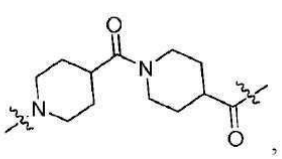

, 
, 
,


, 
, 
,

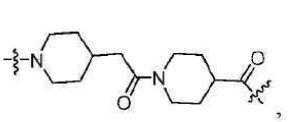
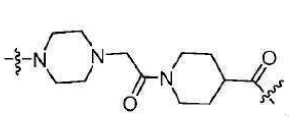
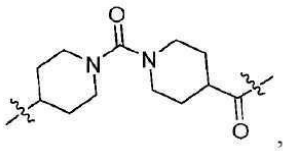
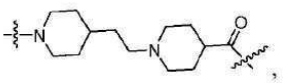
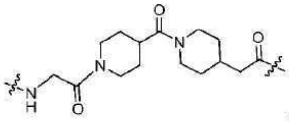
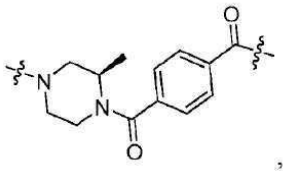
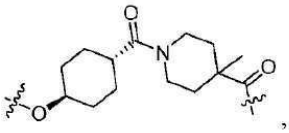
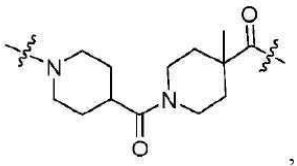
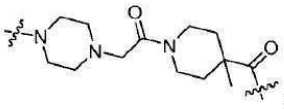
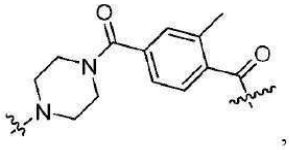
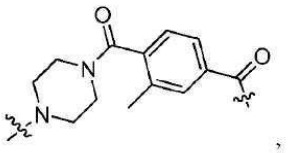
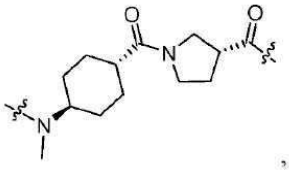
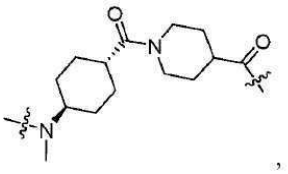
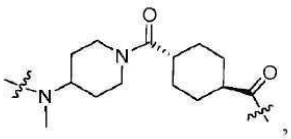
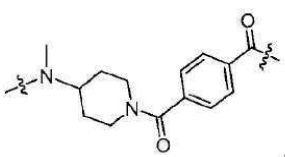
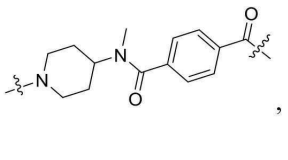
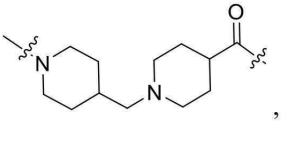
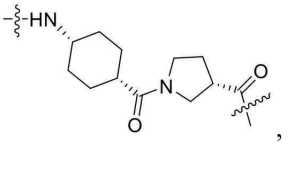
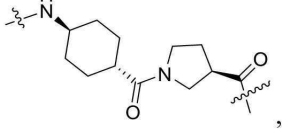
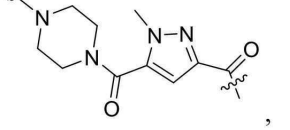
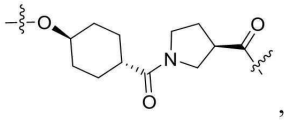
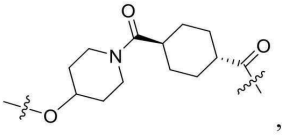
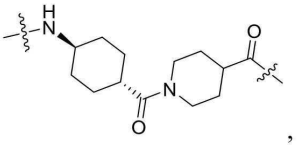
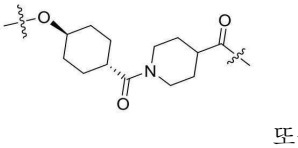
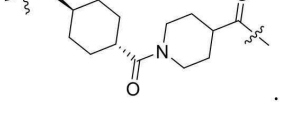

, 
, 
,


, 
, 
,


, 
, 
,


, 
, 
,

,
,
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

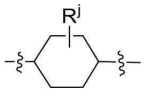
또는

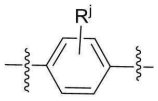
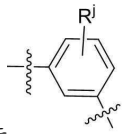
.

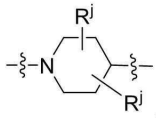
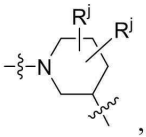
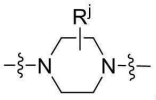
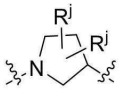
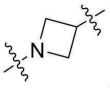
청구항 24

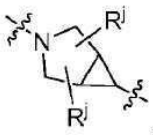
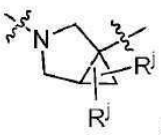
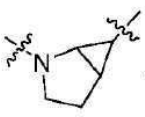
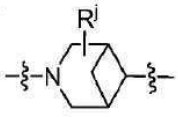
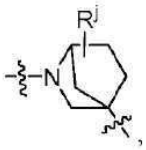
제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

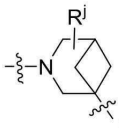
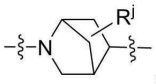
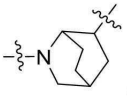
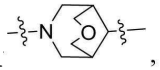
L은 $-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-$이고, 각각의 L_1, L_2, L_3, L_4 및 L_5는 독립적으로:

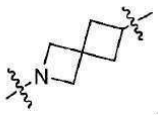
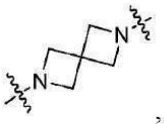
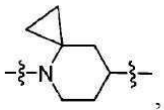
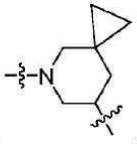
i)  또는 ,

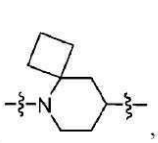
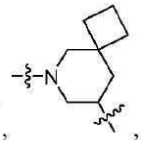
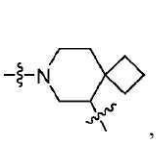
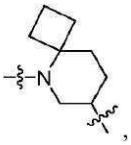
ii)  또는  ,

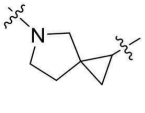
iii)  ,  ,  ,  , 또는  ,

iv)  ,  ;  ,  ,  ,

 ,  , ,  , 또는  ,

v)  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

, , 또는 

vi) 직접 결합;

vii) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{1-3} 알킬렌 사슬;

viii) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{2-12} 알킨일렌 사슬; 또는

ix) $-S(O)_2-$, $-N(R^c)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)-N(R^c)-$, $-(CH_2)_m-C(O)-$, 또는 $-NH-(CH_2)_m-C(O)-$이고, m은 0, 1, 2 또는 3이고,

각각의 R^j는 독립적으로 H, 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알콕시, CN, C_{1-6} 알킬, 또는 할로알킬이고;

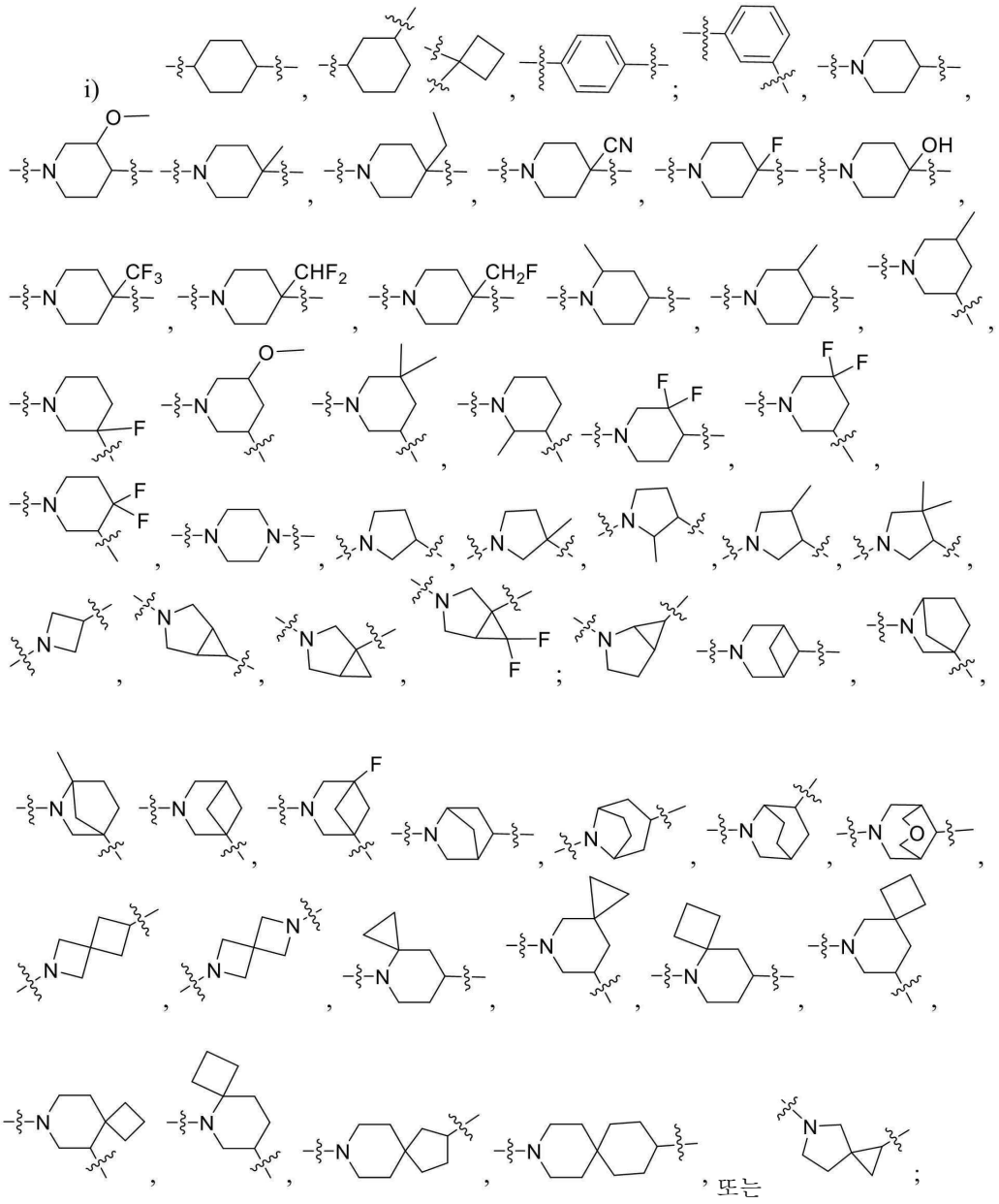
R^d는 할로 또는 C_{1-3} 알킬이고; 및

R^c는 H 또는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

청구항 25

제24항에 있어서,

각각의 L_1, L_2, L_3, L_4 및 L_5는 서로 동일 또는 상이하고, 독립적으로:

i) 

ii) 직접 결합;

iii) $-(CH_2)-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$,

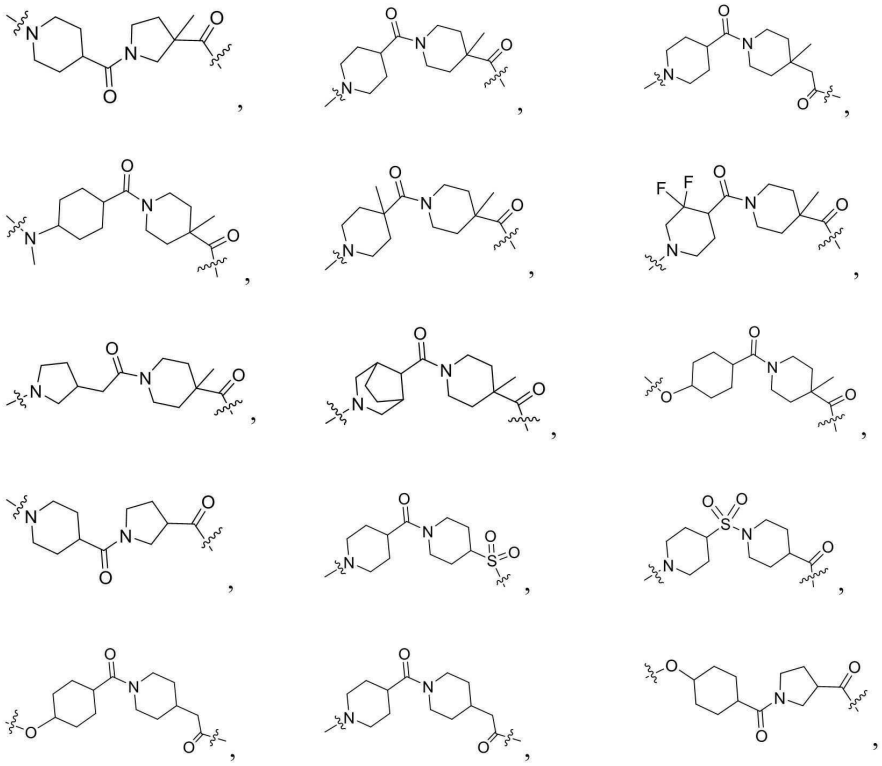
iv) —C≡C— ; 또는

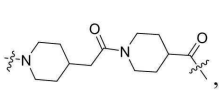
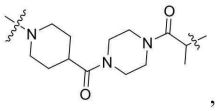
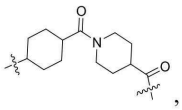
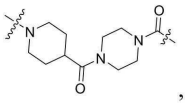
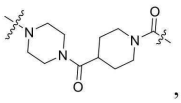
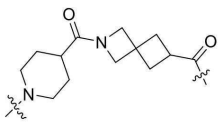
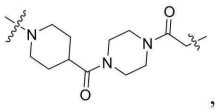
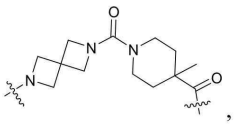
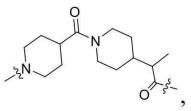
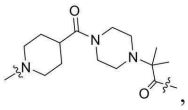
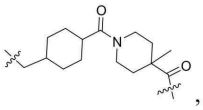
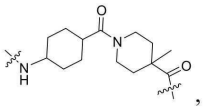
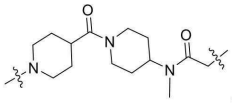
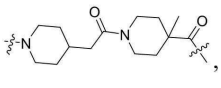
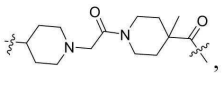
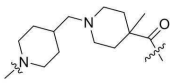
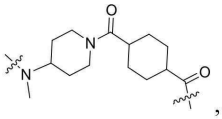
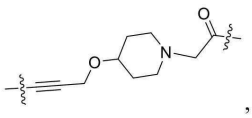
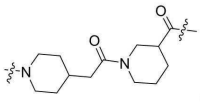
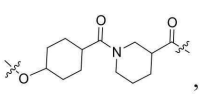
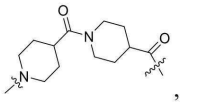
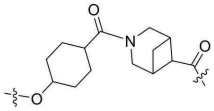
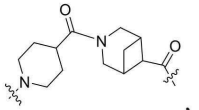
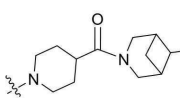
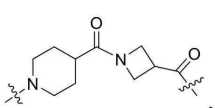
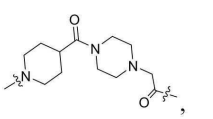
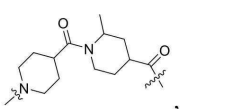
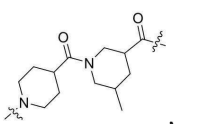
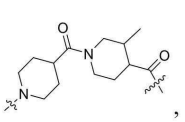
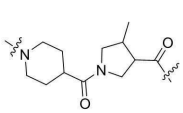
v) $-S(O)_2-$, $-N(CH_3)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-(CH_2)-C(O)-$, 또는 $-NH-(CH_2)_m-C(O)-$이고, m은 0, 1, 2 또는 3인, 화합물.

청구항 26

제24항에 있어서,

L이 하기 구조들 중 하나를 갖는, 화합물 또는 이의 입체이성질체:




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

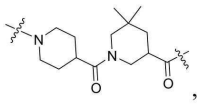
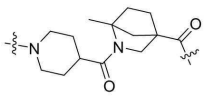
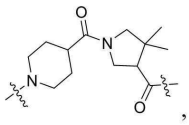
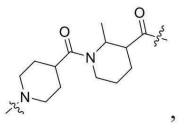
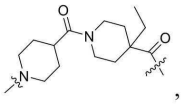
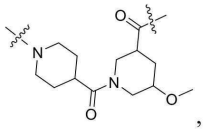
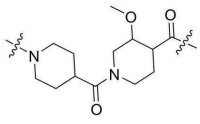
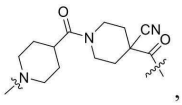
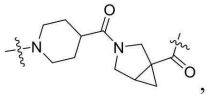
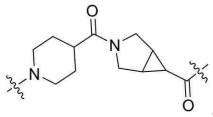
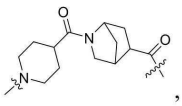
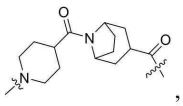
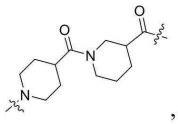
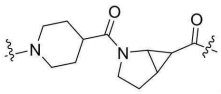
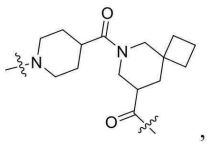
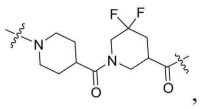
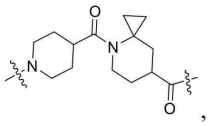
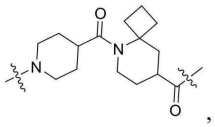
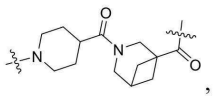
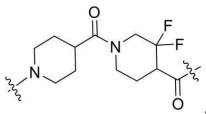
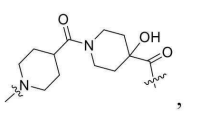
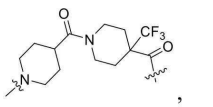
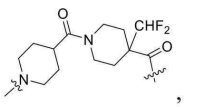
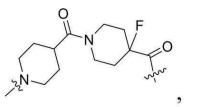
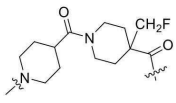
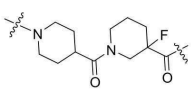
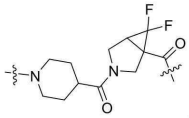
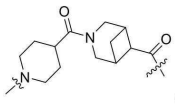
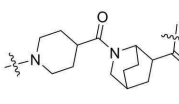
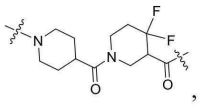
,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

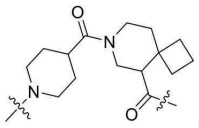
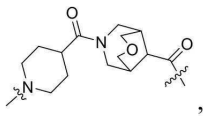
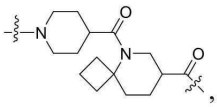
,

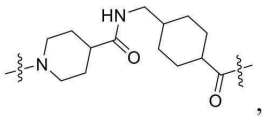
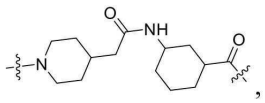
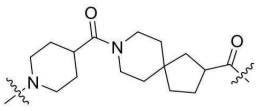
,

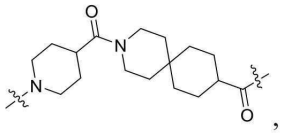
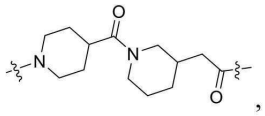
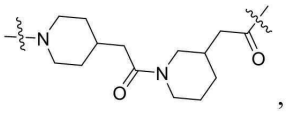
,

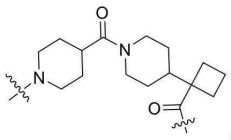
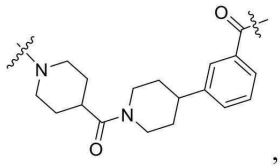
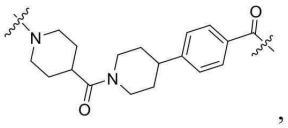
,

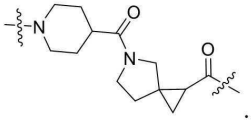
,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

 ,  ,  ,

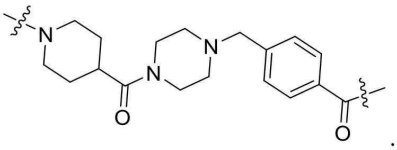


또는

청구항 27

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

L이 -L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-L_6-이고 하기 구조를 갖는, 화합물:

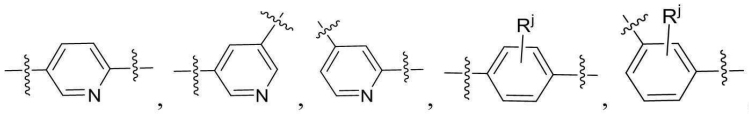
 .

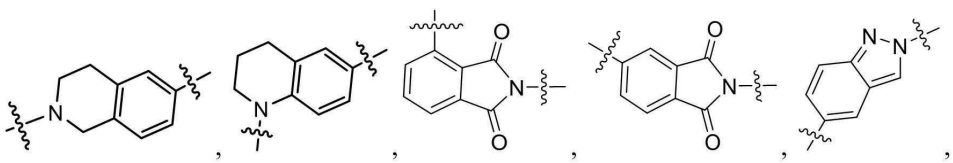
청구항 28

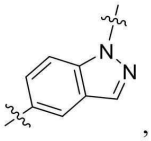
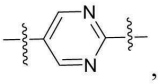
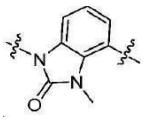
제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

W가 -CH-이고,

Y가 직접 결합이고,

B 고리가  ,

 ,

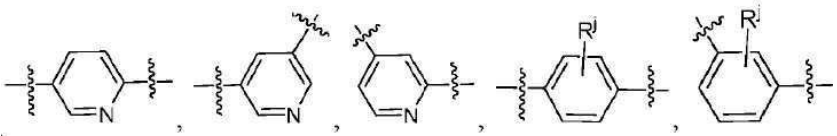
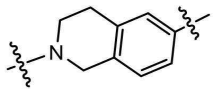
 ,  , 또는  이고, R^j가 H 또는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

청구항 29

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

W가 -N-이고,

Y가 직접 결합이고,

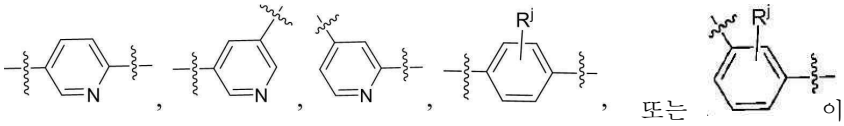
B 고리가  , 또는  이고, R^j가 H 또는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

청구항 30

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

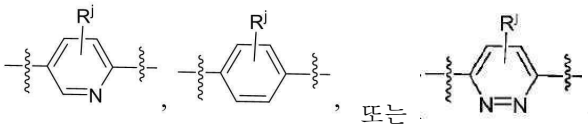
W가 -CH-이고,

Y가 -NHC(O)-이고,

B 고리가  이고, R^j가 H 또는 C_{1-3} 알킬인, 화합물.

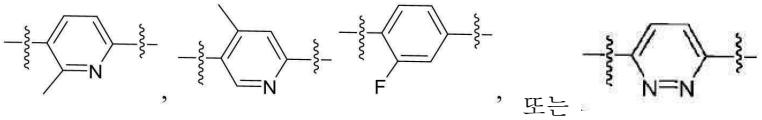
청구항 31

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

W는 -CH-이고, Y는 직접 결합이고; B 고리는  이고, R^j는 H, C_{1-3} 알킬 또는 할로인, 화합물.

청구항 32

제31항에 있어서,

B 고리가  인, 화합물.

청구항 33

제1항에 있어서,

실시예 1 내지 실시예 303의 화합물들로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서,

하나 이상의 추가적 치료제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 더 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 36

치료법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 37

이를 필요로 하는 대상에서 증가된 조혈 전구세포 키나아제 1(HPK1) 활성과 관련된 질병 또는 장애를 치료하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 38

이를 필요로 하는 대상에서 T-세포 활성을 증가시키는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 39

이를 필요로 하는 대상에서 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 40

제39항에 있어서,

상기 암은 방광암, 유방암, 결장직장암, 위암, 두경부 편평세포암종, 호지킨 림프종, 메르켈세포암종, 중피종, 흑색종, 비소세포폐암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신세포암, 소세포폐암, 이행세포암, 및 요로상피암으로 구성된 그룹으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 41

이를 필요로 하는 대상에서 암세포의 성장 또는 증식을 억제하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 42

제36항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 사용이 치료적으로 유효한 양의 하나 이상의 추가적 치료제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함을 더 포함하는, 화합물.

청구항 43

제42항에 있어서,

하나 이상의 추가적 치료제는 유도성 T 세포 공동자극제(ICOS) 작용제, 세포독성 T-림프구 항원 4(CTLA-4)-차단 항체, PD1 및/또는 PD-L1 억제제, 분화 클러스터 47(CD47) 억제제, OX40 작용제, GITR 작용제, CD27 작용제, CD28 작용제, CD40 작용제, CD137 작용제, Toll-유사 수용체 8(TLR8) 작용제, T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인-3(TIM-3) 억제제, 림프구 활성화 유전자 3(LAG-3) 억제제, CEACAM1 억제제, Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT) 억제제, V-도메인 면역글로불린(Ig) 함유 T 세포 활성화 억제자(VISTA) 억제제, 항-킬러 IgG 유사 수용체(KIR) 억제제, STING 작용제, C-X-C 케모카인 수용체 유형 4(CXCR-4) 억제제, B7-H3

억제제, CD73 억제제, 억제성 RNA, IL2/15/17 융합 단백질, MKNK1/2 억제제, JAK 억제제, 및 PI3K 억제제, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 44

제43항에 있어서,

상기 하나 이상의 추가적 치료제는 리툭산, 독소루비신, 젬시타빈, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, PDR001, TSR-001, 아테졸리주맙, 더발루맙, 아벨루맙, 피딜리주맙, TSR-042, BMS-986016, 룩소리티닙, N-(시아노메틸)-4-[2-(4-모르폴리노아닐리노)피리미딘-4-일]벤즈아미드, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235, 및 GDC-0980, 보르트만닌, LY294002, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, 부파리십, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-퓨린-6-일)아미노)프로필)-5-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온, (S)-2-(1-((9H-퓨린-6-일)아미노)에틸)-6-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온, (S)-2-(1-((9H-퓨린-6-일)아미노)에틸)-3-(2,6-디플루오로페닐)퀴나졸린-4(3H)-온, (S)-4-아미노-6-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴, 및 이필리무맙, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 45

제43항에 있어서,

상기 하나 이상의 추가적 치료제는 이데랄리십, 티라브루티닙, 모멜로티닙, 및 엔토스플레티닙, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 46

이를 필요로 하는 대상에서 B형 간염 바이러스(HBV) 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 47

제46항에 있어서,

상기 사용이 치료적으로 유효한 양의 하나 이상의 추가적 치료제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 더 포함하는, 화합물.

청구항 48

제47항에 있어서,

상기 하나 이상의 추가적 치료제는 HBV 조합 약물, HBV 백신, HBV DNA 중합효소 억제제, 면역조절제, 톨 유사 수용체(TLR) 조절제, 인터페론 알파 수용체 리간드, 히알루로니다아제 억제제, B형 간염 표면 항원(HBsAg) 억제제, 세포독성 T-림프구 관련 단백질 4(ipi4) 억제제, 사이클로필린 억제제, HBV 바이러스 진입 억제제, 바이러스 mRNA를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 짧은 간섭 RNA(siRNA) 및 ddRNAi 엔도뉴클레아제 조절제, 리보뉴클레오타이드 환원효소 억제제, HBV E 항원 억제제, 공유결합 폐환형 DNA(cccDNA) 억제제, 파르네소이드 X 수용체 작용제, HBV 항체, CCR2 케모카인 길항제, 티모신 작용제, 사이토카인, 핵단백질 조절제, 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, NOD2 자극제, 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 억제제, 인돌아민-2,3-이산소화효소(IDO) 경로 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 재조합형 티모신 알파-1 작용제, 브루톤 티로신 키나아제(BTK) 억제제, KDM 억제제, HBV 복제 억제제, 아르기나아제 억제제, 및 기타 HBV 약물, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 49

제47항 내지 48항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 추가적 치료제는 아데포비르(Hepsera®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈

(Truvada®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(Viread®), 엔테카비르(Baraclude®), 라미부딘(Epivir-HBV®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 텔비부딘(Tyzeka®), 클레부딘®, 엠트리시타빈(Emtriva®), 페그인터페론 알파-2b(PEG-Intron®), 멀티페론®, 인터페론 알파 1b(Hapgen®), 인터페론 알파-2b(Intron A®), 페길화된 인터페론 알파-2a(Pegasys®), 인터페론 알파-n1(Humoferon®), 리바비린, 인터페론 베타-1a(Avonex®), 비오페론, 인가론, 인무탁(인페론), 알게론, 로페론-A, 올리고타이드, 주텍트라, 샤페론, 인터페론 알파-2b(Axxo), 알파페론, 인터페론 알파-2b, 페론, 인터페론-알파 2(CJ), 베박(Bevac), 라페로눔(Laferonum), 비펙(Vipeg), 블라우페론-B(Blauferon-B), 블라우페론-A(Blauferon-A), 인터맥스 알파, 리얼디론(Realdiron), 란스티온(Lanstion), 페가페론(Pegaferon), PD페론-B(PDferon-B), 알파인터페로나 2b, 칼페론(Kalferon), 페그나노(Pegnano), 페론슈어(Feronsure), 페기헵(PegiHep), 옵티펙 A(Optipeg A), 리얼파 2B(Realfa 2B), 렐리페론(Reliferon), 페그인터페론 알파-2b, 리페론-EC(Reaferon-EC), 프로퀴페론(Proquiferon), 유니페론(Uniferon), 유리프론(Urifron), 인터페론 알파-2b, 앤터페론(Anterferon), 샨페론(Shanferon), MOR-22, 인터류킨-2(IL-2), 재조합성 인간 인터류킨-2(Shenzhen Neptunus), 레이페론(Layfferon), 카 슈 닝(Ka Shu Ning), 샹 셩 레이 타이(Shang Sheng Lei Tai), 인테펜(Intefen), 시노겐, 푸캉타이(Fukangtai), 알로페론 및 셀모류킨, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 50

제47항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 추가적 치료제는 엔테카비르, 아데포비르, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 텔비부딘 및 라미부딘, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 51

제47항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 추가적 치료제는 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 52

이를 필요로 하는 대상에서 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염을 치료 또는 예방하는 방법에 사용하기 위한, 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 53

제52항에 있어서,

상기 사용이 치료적으로 유효한 양의 하나 이상의 추가적 치료제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여함을 더 포함하는, 화합물.

청구항 54

제53항에 있어서,

상기 하나 이상의 추가적 치료제는 HIV용 조합 약물, HIV 치료용 기타 약물, HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오사이드 또는 비-뉴클레오타이드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드 억제제, HIV 인테그라아제 억제제, HIV 비-촉매 자리(또는 알로스테릭) 인테그라아제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제, HIV 캡시드를 표적으로 하는 화합물, 면역 기반 치료제, 포스파티딜이노시톨 3-키나아제(PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이성 항체 및 "항체 유사" 치료적 단백질, HIV p17 기질 단백질 억제제, IL-13 길항제, 퓝티딜-프롤릴 시스-트랜스 이성질화효소 A 조절제, 단백질 이황화 이성질화효소 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸전달효소 억제제, HIV vif 유전자 조절제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조절제, Hck 티로신 키나아제 조절제, 혼합

계통 키나아제-3(MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조절제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조절제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로사이클린 조절제, CDK-9 억제제, 수지상 ICAM-3 포획 비인테그린 1 억제제 , HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 보체 인자 H 조절제, 유비퀴틴 리가아제 억제제, 데옥시시티딘 키나아제 억제제, 사이클린 의존성 키나아제 억제제, 전구단백질 전환효소 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카아제 DDX3X 억제제, 역전사효소 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-산화효소 억제제, 약동학적 증강제, HIV 유전자 치료제 및 HIV 백신, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 55

제53항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 추가적 치료제는 HIV 프로테아제 억제 화합물, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오사이드 억제제, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오타이드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오사이드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오타이드 억제제, HIV 인테그라아제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 캡시드 중합 억제제, 약동학적 증강제 및 기타 HIV 치료용 약물, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 56

제53항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 추가적 치료제는 4'-에틴일-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 빅테그라비르, 아바카비르 설페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 57

제53항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 하나 이상의 추가적 치료제는 4'-에틴일-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 빅테그라비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는, 화합물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2021년 11월 10일자로 출원된 미국 가출원 번호 제63/263,875호에 대한 우선권의 이익을 주장하며, 이 출원은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 조혈 전구세포 키나아제(HPK1)를 단백질 가수분해로 분해하기 위한 신규한 이작용성 화합물 및 HPK1에 의해 조절되는 질병을 치료하기 위한 방법을 제공한다.

배 경 기 술

[0005] 관련 기술에 대한 설명

[0006] 면역 종양학은 면역 관문 수용체 CTLA4, PD-1 및 PD-L1에 대한 억제제 항체를 이용한다. 이러한 관문 경로의 표적화된 파괴는 주요 조절 경로로부터 면역 세포를 방출하여 암세포에 대한 면역 반응의 증대를 허용한다. 이러한 항체를 사용하는 현재의 치료법은 많은 다양한 암에 대한 유의적이고 지속적인 반응뿐만 아니라 낮은 전체 반응률 (<25%)에 의해 부각된다. 이러한 반응률의 개선은 관문 봉쇄와 다른 면역 활성화제 또는 세포 기반 치료법의 조합으로부터 이익을 얻을 수 있다.

[0007] 키나아제의 배아 중심 패밀리의 STE20 ser/thr 키나아제인 조혈 전구세포 키나아제 1(hematopoietic progenitor kinase 1)은 T 세포, B 세포 및 수지상 세포를 포함하는 다양한 면역 집단의 기능을 조절한다(Hu et al., Gens Dev, 1996; Alzabin et al., J Immunol 2009). T 세포에서, HPK1은 세린 376 상의 SLP76을 인산화하여 SLP76과 14-3-3 단백질의 결합을 유도하고, 신호전달 복합체의 해리를 유도하여(Di Bartolo et al., JEM 2007) T 세포 수용체(TCR) 신호전달의 음성 조절자로서 기능한다(Liou et al., Immunity 2000; Sauer et al., JBC 2001). TCR 신호전달의 음성 조절자로서의 HPK1의 역할을 추가로 뒷받침하여, 뮤린 HPK1 결핍 T 세포 또는 HPK1 키나아제 불활성 돌연변이 T 세포는 이들의 야생형 대응물과 비교하여 TCR 활성화 시 ERK 1/2 활성화 및 이펙터 사이토카인 분비를 향상시켰다(Shui et al., Nat Immunol 2007; Hernandez et al., Cell Reports 2018).

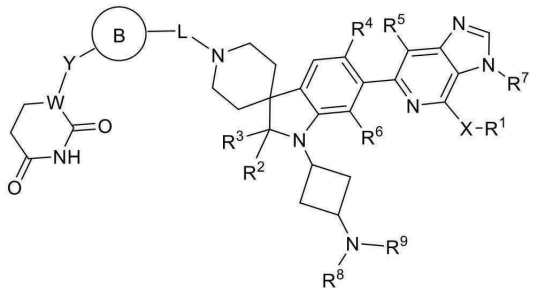
[0008] 따라서, HPK1은 분해에 대한 표적이 될 수 있으며, 이에 따라 항종양 면역을 향상시키고 관문 수용체 봉쇄에 대한 반응을 증가시키는 치료 기회를 제공할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0009] 화학식 (I)로 표시되는 이작용성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다:

[0010] 

[0011] 화학식 (I)

[0012] 상기 식에서,

[0013] R^1은

[0014] i) 할로겐, C_{1-3} 알킬, $-C(O)N(R^{11})_2$, -CN, -OH, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 페닐이거나,

[0015] ii) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -CN, -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나,

[0016] iii) -CN, -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 또는 가교된 바이사이클릭 사이클로알킬이되, 상기 C_{1-3} 알킬은 -OH, 할로겐, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나,

[0017] iv) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이되, 상기 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴은 -CN, -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나, 또는

[0018] v) 할로겐, C_{1-3} 알킬, $-C(O)N(R^{11})_2$, -CN, -OH, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

[0019] R^2 및 R^3은 각각 H이거나, 또는

[0020] R^2 및 R^3은 함께 =O를 형성하고;

[0021] R^4, R^5, R^6, 및 R^{10}은 각각 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고;

[0022] R^7은 H, 또는 -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

[0023] R^8 및 R^9는 독립적으로

[0024] i) H이거나,

[0025] ii) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬이거나,

[0026] iii) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나,

[0027] iv) 하기로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이거나

[0028] a) -CN,

[0029] b) -OH,

[0030] c) 할로겐,

[0031] d) C_{1-3} 알콕시,

[0032] e) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬, 및

[0033] f) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 5-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환거나; 또는

[0034] R^8 및 R^9는 이들이 결합된 질소와 함께, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 4-10원 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 가교된 바이사이클릭, 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴을 형성하되, 상기 4-10원 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 가교된 바이사이클릭, 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴은 1-5개의 R^{12}로 임의로 치환되고;

[0035] 각각의 R^{11}은 독립적으로

[0036] i) H이거나,

[0037] ii) -CN, -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이거나,

[0038] iii) -CN, -OH, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 -CN, -OH, 할로겐, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나, 또는

[0039] iv) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -CN, -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으

로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되고;

[0040] 각각의 R^{12}는 독립적으로

[0041] i) -CN,

[0042] ii) 할로겐,

[0043] iii) -OH,

[0044] iv) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시,

[0045] v) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬,

[0046] vi) -COOH, 또는

[0047] vii) $-C(O)N(R^{13})_2$이고, 각각의 R^{13}은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0048] X는 $-N(R^{11})-$ 또는 -O-이고, R^{11}은 R^1 및 이들이 연결된 질소 원자와 함께, 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 4-12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

[0049] L은 $-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-L_6-$이고, 각각의 L_1, L_2, L_3, L_4, L_5 및 L_6은 독립적으로:

[0050] i) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 C_{3-12} 사이클로알킬;

[0051] ii) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 C_{6-12} 아릴;

[0052] iii) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 4-12원 헤테로사이클릴;

[0053] iv) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 5-12원 헤테로아릴;

[0054] v) 직접 결합;

[0055] vi) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{1-12} 알킬렌 사슬;

[0056] vii) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{2-12} 알켄일렌 사슬;

[0057] viii) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{2-12} 알킨일렌 사슬;

[0058] ix) $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-O-$, $-N(R^c)-$, -S-, $-C(S)-$, $-C(S)-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)=N-$, $-S(O)_2NH-$, $-C(O)-N(R^c)-$, $-C=N-$, $-O-C(O)-N(R^c)-$, $-O-C(O)-O-$, $-(CH_2)_m-C(O)-$, 또는 $-NH-(CH_2)_m-C(O)-$(m은 0, 1, 2 또는 3)이고;

[0059] 각각의 R^a는 독립적으로 할로, -CN, 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{1-3} 알킬, 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 $-OR^c$이고;

[0060] 각각의 R^b는 독립적으로 수소, 옥소, 이미노, 설폭스이미노, 할로, 나이트로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로사이클릴, $-O-R^c$, $-C(O)-R^c$, $-C(O)O-R^c$, $-C(O)-N(R^c)(R^c)$, $-N(R^c)(R^c)$, $-N(R^c)C(O)-R^c$, $-N(R^c)C(O)O-R^c$, $-N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c)$, $-N(R^c)S(O)_2(R^c)$, $-NR^cS(O)_2N(R^c)(R^c)$, $-N(R^c)S(O)_2O(R^c)$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)-N(R^c)(R^c)$, $-Si(R^c)_3$, $-S-R^c$, $-S(O)R^c$,

$-S(O)(NH)R^c$, $-S(O)_2R^c$ 또는 $-S(O)_2N(R^c)(R^c)$이되, 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴 및 4-12원 헤테로사이클릴은 1-3개의 R^d로 임의로 치환될 수 있고;

[0061] 각각의 R^c는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0062] 각각의 R^d는 독립적으로 할로, 옥소, -CN, -OH, 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-8} 사이클로알킬, 또는 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 $-O-C_{1-6}$ 알킬이고;

[0063] W는 $-C(R^g)-$ 또는 -N-이고;

[0064] Y는 직접 결합, C_{1-4} 알킬렌 사슬, -C(O)-, -C(O)O-, -O-, $-N(R^g)-$, -S-

[0065] -C(S)-, -C(S)-O-, -O-C(O)O-, $-C(O)-N(R^g)-$, 또는 $-O-C(O)-N(R^g)-$이고;

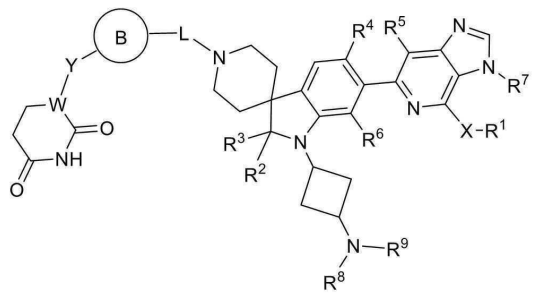
[0066] B 고리는 C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 또는 4-12원 헤테로사이클릴로서, 각각 1 내지 3개의 R^j로 임의로 치환되고;

[0067] 각각의 R^j는 독립적으로 옥소, 이미노, 설폭스이미노, 할로, 나이트로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로사이클릴, $-O-R^g$, $-C(O)-R^g$, $-C(O)O-R^g$, $-C(O)-N(R^g)(R^g)$, $-N(R^g)(R^g)$, $-N(R^g)C(O)-R^g$, $-N(R^g)C(O)O-R^g$, $-N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g)$, $-N(R^g)S(O)_2(R^g)$, $-NR^gS(O)_2N(R^g)(R^g)$, $-N(R^g)S(O)_2O(R^g)$, $-OC(O)R^g$, $-OC(O)-N(R^g)(R^g)$, $-Si(R^g)_3$, $-S-R^g$, $-S(O)R^g$, $-S(O)(NH)R^g$, $-S(O)_2R^g$ 또는 $-S(O)_2N(R^g)(R^g)$이되, 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 R^k로 임의로 치환될 수 있고;

[0068] R^g는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고; 및

[0069] 각각의 R^k는 독립적으로 할로, 옥소, -CN, -OH, 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-8} 사이클로알킬, 또는 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 $-O-C_{1-6}$ 알킬이다.

[0070] 또한, 화학식 (I)로 표시되는 이작용성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 제공된다:



[0071]

[0072] 화학식 (I)

[0073] 상기 식에서,

[0074] R^1은

[0075] i) 할로겐, C_{1-3} 알킬, $-C(O)N(R^{11})_2$, -CN, -OH, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 페닐이거나,

[0076] ii) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -CN, -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나,

[0077] iii) -CN, -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 또는 가교된 바이사이클릭 사이클로알킬이되, 상기 C_{1-3} 알킬은 -OH, 할로겐, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나, 또는

[0078] iv) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이되, 상기 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴은 -CN, -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되고;

[0079] R^2 및 R^3는 각각 H이거나, 또는

[0080] R^2 및 R^3는 함께 =O를 형성하고,

[0081] R^4, R^5, R^6, 및 R^{10}은 각각 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고;

[0082] R^7은 H, 또는 -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-3} 알킬이고;

[0083] R^8 및 R^9는 독립적으로

[0084] i) H이거나,

[0085] ii) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬이거나,

[0086] iii) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나,

[0087] iv) 하기로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이거나

[0088] a) -CN,

[0089] b) -OH,

[0090] c) 할로겐,

[0091] d) C_{1-3} 알콕시,

[0092] e) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬, 및

[0093] f) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 5-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴, 또는

[0094] R^8 및 R^9는 이들이 결합한 질소와 함께, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는, 4-10원 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 가교된 바이사이클릭, 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴을 형성하되, 상기 4-10원 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 가교된 바이사이클릭, 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴은

1-5개의 R^{12}로 임의로 치환되고;

[0095] 각각의 R^{11}은 독립적으로

[0096] i) H이거나,

[0097] ii) -CN, -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이거나,

[0098] iii) -CN, -OH, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 -CN, -OH, 할로겐, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나, 또는

[0099] iv) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -CN, -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되고,

[0100] 각각의 R^{12}는 독립적으로

[0101] i) -CN,

[0102] ii) 할로겐,

[0103] iii) -OH,

[0104] iv) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시,

[0105] v) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬,

[0106] vi) -COOH, 또는

[0107] vii) $-C(O)N(R^{13})_2$이고, 각각의 R^{13}은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고,

[0108] X는 $-N(R^{11})-$ 또는 -O-이고,

[0109] L은 $-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-$이고, 각각의 L_1, L_2, L_3, L_4 및 L_5는 독립적으로:

[0110] i) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 C_{3-12} 사이클로알킬,

[0111] ii) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 C_{6-12} 아릴,

[0112] iii) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 4-12원 헤테로사이클릴,

[0113] iv) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 5-12원 헤테로아릴,

[0114] v) 직접 결합,

[0115] vi) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{1-12} 알킬렌 사슬,

[0116] vii) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{2-12} 알켄일렌 사슬,

[0117] viii) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{2-12} 알킨일렌 사슬, 또는

[0118] ix) -C(O)-, -C(O)O-, -O-, -N(R^c)-, -S-, -C(S)-, -C(S)-O-, -$S(O)_2$-, -S(O)=N-, -$S(O)_2$NH-, -C(O)-N(R^c)-, -C=N-, -O-C(O)-N(R^c)-, -O-C(O)-O-, -$(CH_2)_m$-C(O)-, 또는 -NH-$(CH_2)_m$-C(O)-(m은 0, 1, 2 또는 3)이고,

[0119] 각각의 R^a는 독립적으로 할로, -CN, 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{1-3} 알킬, 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 -OR^c이고,

[0120] 각각의 R^b는 독립적으로 수소, 옥소, 이미노, 설폭스이미노, 할로, 나이트로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로사이클릴, -O-R^c, -C(O)-R^c, -C(O)O-R^c, -C(O)-N(R^c)(R^c), -N(R^c)(R^c), -N(R^c)C(O)-R^c, -N(R^c)C(O)O-R^c, -N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c), -N(R^c)S$(O)_2$(R^c), -NR^cS$(O)_2$N(R^c)(R^c), -N(R^c)S$(O)_2$O(R^c), -OC(O)R^c, -OC(O)-N(R^c)(R^c), -Si$(R^c)_3$, -S-R^c, -S(O)R^c, -S(O)(NH)R^c, -$S(O)_2R^c$ 또는 -$S(O)_2$N(R^c)(R^c)이되, 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로사이클릴은 1-3개의 R^d로 임의로 치환될 수 있고,

[0121] 각각의 R^c는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고,

[0122] 각각의 R^d는 독립적으로 할로, 옥소, -CN, -OH, 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-8} 사이클로알킬, 또는 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 -O-C_{1-6} 알킬이고,

[0123] W는 -C(R^g)- 또는 -N-이고,

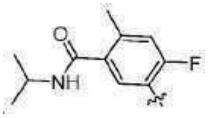
[0124] Y는 직접 결합, C_{1-4} 알킬렌 사슬, -C(O)-, -C(O)O-, -O -, -N(R^g)-, -S- -C(S)-, -C(S)-O-, -O-C(O)O-, -C(O)-N(R^g)-, 또는 -O-C(O)-N(R^g)-이고,

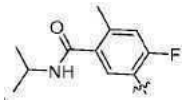
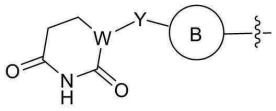
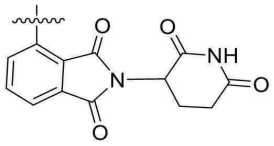
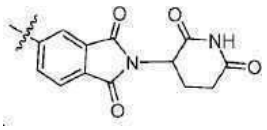
[0125] B 고리는 C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 또는 4-12원 헤테로사이클릴이되, 각각은 1 내지 3개의 R^j로 임의로 치환되고,

[0126] 각각의 R^j는 독립적으로 옥소, 이미노, 설폭스이미노, 할로, 나이트로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로사이클릴, -O-R^g, -C(O)-R^g, -C(O)O-R^g, -C(O)-N(R^g)(R^g), -N(R^g)(R^g), -N(R^g)C(O)-R^g, -N(R^g)C(O)O-R^g, -N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g), -N(R^g)S$(O)_2$(R^g), -NR^gS$(O)_2$N(R^g)(R^g), -N(R^g)S$(O)_2$O(R^g), -OC(O)R^g, -OC(O)-N(R^g)(R^g), -Si$(R^g)_3$, -S-R^g, -S(O)R^g, -S(O)(NH)R^g, -$S(O)_2R^g$ 또는 -$S(O)_2$N(R^g)(R^g)이되, 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알켄일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 R^k로 임의로 치환될 수 있고,

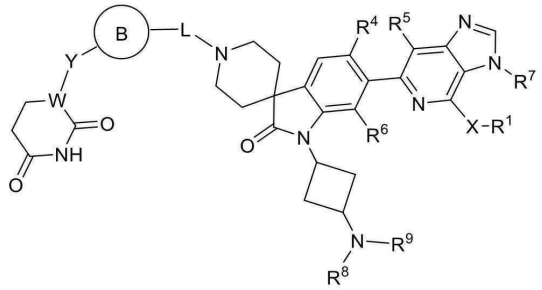
[0127] R^g는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고, 및

[0128] 각각의 R^k는 독립적으로 할로, 옥소, -CN, -OH, 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-8} 사이클로알킬, 또는 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 -O-C_{1-6} 알킬이다.

[0129] 일부 구현예에서, R^1은  이 아니다.

[0130] 일부 구현예에서, R^1이  인 경우,  모이어티는  또는  이 아니다.

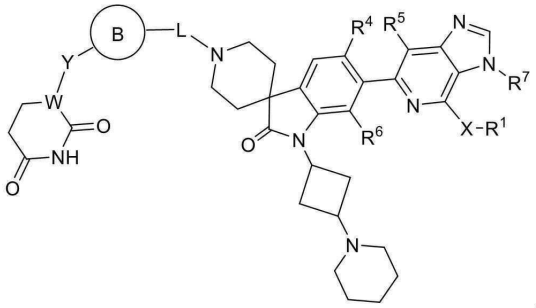
[0131] 일부 구현예에서, R^2 및 R^3은 함께 =O을 형성하고, 화합물은 화학식 (Ia)의 구조를 갖는다:



[0132]

[0133] 화학식 (Ia)

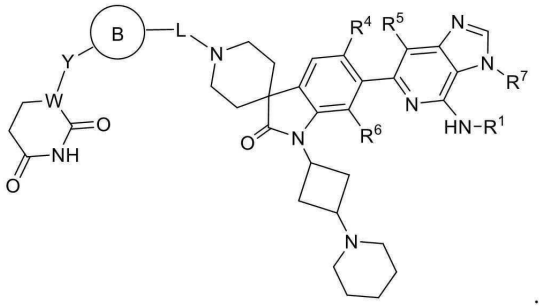
[0134] 일부 구현예에서, R^8 및 R^9는 이들이 결합된 질소와 함께 피페리딘일을 형성하고, 화합물은 화학식 (Ib)의 구조를 갖는다:



[0135]

[0136] 화학식 (Ib)

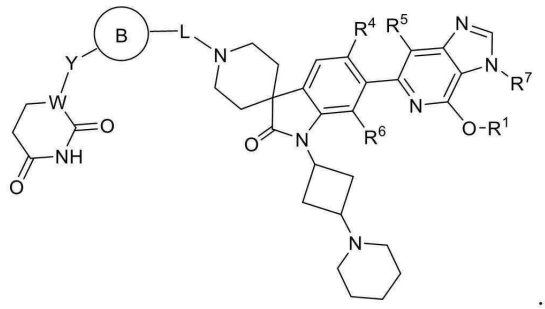
[0137] 일부 구현예에서, X는 -NH-이고, 화합물은 화학식 (Ic)의 구조를 갖는다:



[0138]

[0139] 화학식 (Ic)

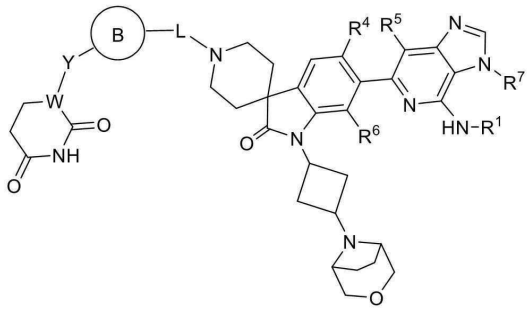
[0140] 다른 구현예에서, X는 -O-이고, 화합물은 화학식 (Id)의 구조를 갖는다:



[0141]

[0142] 화학식 (Id)

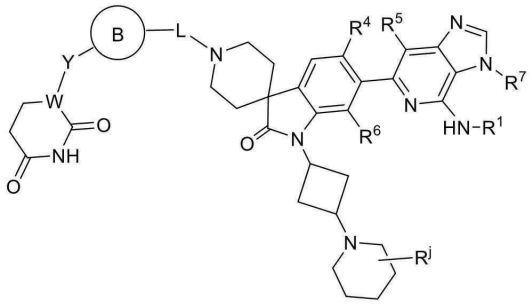
[0143] 추가 구현예에서, X는 -NH-이고, 화합물은 화학식 (Ie)의 구조를 갖는다:



[0144]

[0145] 화학식 (Ie)

[0146] 추가 구현예에서, X는 -NH-이고, 화합물은 화학식 (If)의 구조를 갖는다:



[0147]

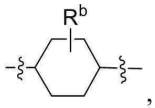
[0148] 화학식 (If)

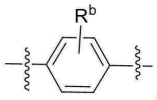
[0149] 어느 다른 구현예에서, R^8 및 R^9는 각각 C_{1-3} 알킬이다.

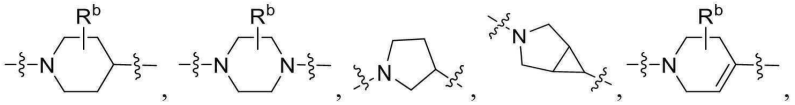
[0150] 일부 구현예에서, R^1은 할로로 임의로 치환되는 페닐, 할로로 임의로 치환되는 피리딘일, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 4-6원 헤테로사이클릴이다.

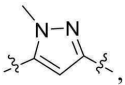
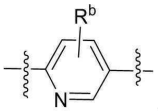
[0151] 일부 구현예에서, R^1은 2-플루오로페닐, 3-플루오로피리니-4-일, 사이클로프로필 또는 옥산-4-일이다.

[0152] 일부 구현예에서, 각각의 L_1, L_2, L_3, L_4 및 L_5는 독립적으로:

[0153] i)  ,

[0154] ii)  ,

[0155] iii)  ,

[0156] iv)  , 또는  ,

[0157] v) 직접 결합,

[0158] vi) C_{1-3} 알킬렌 사슬, 또는

[0159] vii) -C(O)-, -O-, -C(O)-N(R^c)-, -$(CH_2)_m$-C(O)-, 또는 -NH-$(CH_2)_m$-C(O)-이고, m은 0, 1, 2 또는 3이고,

[0160] R^b는 수소 또는 C_{1-3} 알킬이고, R^c는 H 또는 C_{1-3} 알킬이다.

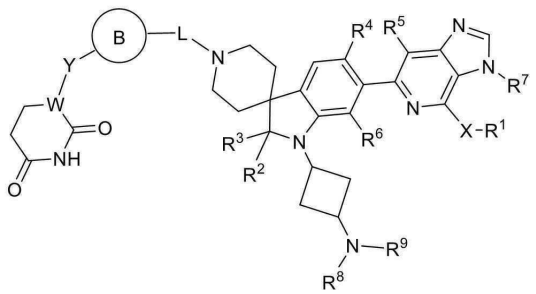
[0161] 또한, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그 하위구조(substructure) 또는 실시예 1-146의 구체적인 화합물 중 임의의 하나, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다.

[0162] 추가 구현예는 증가된 조혈 전구세포 키나아제 1 (HPK1) 활성과 관련된 질병 또는 장애를 치료하거나, T-세포 활성화를 증가시키거나, 암을 치료하거나, 암 세포의 성장 또는 증식을 억제하거나, B형 간염 바이러스 (HBV) 감염을 치료 또는 예방하거나, 또는 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상에 치료적으로 유효한 양의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그 하위구조 또는 실시예 1-303의 화합물 중 임의의 하나를 투여함을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0163] HPK1의 특이적 분해는 이종이작용성(heterobifunctional) 소분자를 사용하여 HPK1을 유비퀴틴 리가아제로 모집(recruit)하고 따라서 HPK1의 유비퀴틴화 및 프로테아좀 분해를 촉진함으로써 달성될 수 있다. 따라서, 유비퀴틴 리가아제를 표적화하기 위한 리가아제 하네스 모이어티 (LHM)에 링커 모이어티 (L)를 통해 공유적으로 컨쥬게이션되는, HPK1 바인더를 각각 포함하는, 이작용성 화합물이 본원에 제공된다. 바람직하게는, LHM은, 2개의 편재적으로 발현되고 생물학적으로 중요한 쿨린 고리 (Cullin RING) E3 유비퀴틴 리가아제 복합체의 기질 인식 서브유닛인, 세레블론 (CRBN) 단백질을 표적화한다. 예를 들어, WO 제2019/099926호, WO 제2020/023851호, 및 미국 공개출원번호 제2019/0192668호를 참조한다.

[0164] 한 구현예는 화학식 (I)로 표시되는 이작용성 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

[0165] 

[0166] 화학식 (I)

[0167] 상기 식에서,

[0168] R^1은

[0169] i) 할로겐, C_{1-3} 알킬, $-C(O)N(R^{11})_2$, -CN, -OH, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 페닐이거나,

[0170] ii) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -CN, -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나,

[0171] iii) -CN, -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 또는 가교된 바이사이클릭 사이클로알킬이되, 상기 C_{1-3} 알킬은 -OH, 할로겐, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나,

[0172] iv) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-4개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴이되, 상기 5-6원 모노사이클릭 헤테로아릴은 -CN, -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되고;

[0173] R^2 및 R^3은 각각 H이거나, 또는

[0174] R^2 및 R^3은 함께 =O를 형성하고;

[0175] R^4, R^5, R^6, 및 R^{10}은 각각 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 또는 C_{1-3} 알콕시이고;

[0176] R^7은 H, 또는 -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이고;

[0177] R^8 및 R^9는 독립적으로

[0178] i) H이거나,

[0179] ii) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬이거나,

[0180] iii) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 4-7원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나,

[0181] iv) 하기로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이거나

[0182] a) -CN,

[0183] b) -OH,

[0184] c) 할로겐,

[0185] d) C_{1-3} 알콕시,

[0186] e) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬, 및

[0187] f) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 갖는 5-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 5-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환거나; 또는

[0188] R^8 및 R^9는 이들이 결합된 질소와 함께, N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 4-10원 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 가교된 바이사이클릭, 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴을 형성하되,

상기 4-10원 모노사이클릭, 융합된 바이사이클릭, 가교된 바이사이클릭, 또는 스피로사이클릭 헤테로사이클릴은 1-5개의 R^{12}로 임의로 치환되고;

[0189] 각각의 R^{11}은 독립적으로

[0190] i) H이거나,

[0191] ii) -CN, -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬이거나,

[0192] iii) -CN, -OH, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 및 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되는 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬이되, 상기 C_{1-6} 알킬은 -CN, -OH, 할로겐, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되거나, 또는

[0193] iv) N, O 및 S로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 헤테로원자를 갖는 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴이되, 상기 4-6원 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 -CN, -OH, 할로겐, 옥소, C_{1-3} 알킬, 및 C_{1-3} 알콕시로부터 독립적으로 선택된 1-6개의 기로 임의로 치환되고;

[0194] 각각의 R^{12}는 독립적으로

[0195] i) -CN,

[0196] ii) 할로겐,

[0197] iii) -OH,

[0198] iv) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시,

[0199] v) -OH, 할로겐, C_{1-3} 알콕시, 및 C_{3-7} 모노사이클릭 사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1-3개의 기로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬,

[0200] vi) -COOH, 또는

[0201] vii) $-C(O)N(R^{13})_2$이고, 각각의 R^{13}은 독립적으로 H 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0202] X는 $-N(R^{11})-$ 또는 -O-이고;

[0203] L은 $-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-L_6-$이고, 각각의 L_1, L_2, L_3, L_4, L_5 및 L_6은 독립적으로:

[0204] i) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 C_{3-12} 사이클로알킬,

[0205] ii) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 C_{6-12} 아릴,

[0206] iii) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 4-12원 헤테로사이클릴,

[0207] iv) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 5-12원 헤테로아릴,

[0208] v) 직접 결합,

[0209] vi) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{1-12} 알킬렌 사슬,

[0210] vii) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{2-12} 알켄일렌 사슬,

[0211] viii) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{2-12} 알킨일렌 사슬,

[0212] ix) -C(O)-, -C(O)O-, -O-, -N(R^c)-, -S-, -C(S)-, -C(S)-O-, -$S(O)_2$-, -S(O)=N-, -$S(O)_2$NH-, -C(O)-N(R^c)-, -C=N-, -O-C(O)-N(R^c)-, -O-C(O)-O-, -$(CH_2)_m$-C(O)-, 또는 -NH-$(CH_2)_m$-C(O)-(m은 0, 1, 2 또는 3)이고;

[0213] 각각의 R^a는 독립적으로 할로, -CN, 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{1-3} 알킬, 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 -OR^c이고;

[0214] 각각의 R^b는 독립적으로 옥소, 이미노, 설폭스이미노, 할로, 나이트로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로사이클릴, -O-R^c, -C(O)-R^c, -C(O)O-R^c, -C(O)-N(R^c)(R^c), -N(R^c)(R^c), -N(R^c)C(O)-R^c, -N(R^c)C(O)O-R^c, -N(R^c)C(O)N(R^c)(R^c), -N(R^c)$S(O)_2$(R^c), -N$R^c$$S(O)_2$N($R^c$)($R^c$), -N($R^c$)$S(O)_2$O($R^c$), -OC(O)$R^c$, -OC(O)-N($R^c$)($R^c$), -Si($R^c$)$_3$, -S-$R^c$, -S(O)$R^c$, -S(O)(NH)$R^c$, -$S(O)_2R^c$ 또는 -$S(O)_2$N(R^c)(R^c)이되, 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴 및 4-12원 헤테로사이클릴은 1-3개의 R^d로 임의로 치환될 수 있고;

[0215] 각각의 R^c는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고;

[0216] 각각의 R^d는 독립적으로 할로, 옥소, -CN, -OH, 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-8} 사이클로알킬, 또는 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 -O-C_{1-6} 알킬이고;

[0217] W는 -C(R^g)- 또는 -N-이고;

[0218] Y는 직접 결합, C_{1-4} 알킬렌 사슬, -C(O)-, -C(O)O-, -O-, -N(R^g)-, -S-

[0219] -C(S)-, -C(S)-O-, -O-C(O)O-, -C(O)-N(R^g)-, 또는 -O-C(O)-N(R^g)-이고;

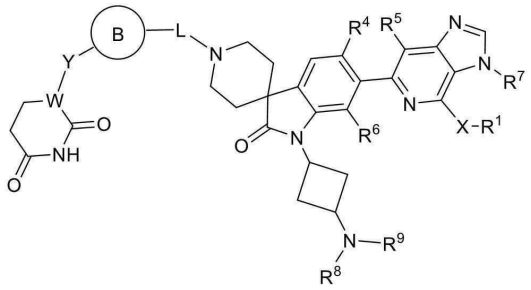
[0220] B 고리는 C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 또는 4-12원 헤테로사이클릴로서, 각각 1 내지 3개의 R^j로 임의로 치환되고;

[0221] 각각의 R^j는 독립적으로 옥소, 이미노, 설폭스이미노, 할로, 나이트로, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 4-12원 헤테로사이클릴, -O-R^g, -C(O)-R^g, -C(O)O-R^g, -C(O)-N(R^g)(R^g), -N(R^g)(R^g), -N(R^g)C(O)-R^g, -N(R^g)C(O)O-R^g, -N(R^g)C(O)N(R^g)(R^g), -N(R^g)$S(O)_2$(R^g), -N$R^g$$S(O)_2$N($R^g$)($R^g$), -N($R^g$)$S(O)_2$O($R^g$), -OC(O)$R^g$, -OC(O)-N($R^g$)($R^g$), -Si($R^g$)$_3$, -S-$R^g$, -S(O)$R^g$, -S(O)(NH)$R^g$, -$S(O)_2R^g$ 또는 -$S(O)_2$N(R^g)(R^g)이되, 각각의 C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케일, C_{2-6} 알킨일, C_{3-15} 사이클로알킬, C_{1-8} 할로알킬, C_{6-12} 아릴, 5-12원 헤테로아릴, 및 4-12원 헤테로사이클릴은 1 내지 3개의 R^k로 임의로 치환될 수 있고;

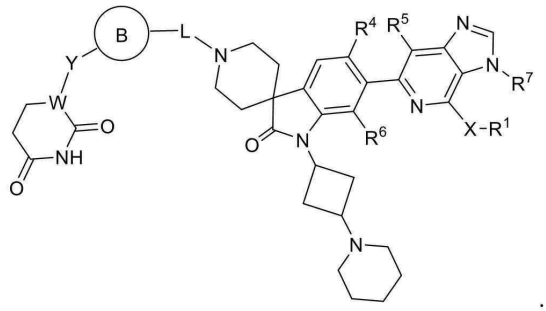
[0222] R^g는 수소 또는 C_{1-6} 알킬이고; 및

[0223] 각각의 R^k는 독립적으로 할로, 옥소, -CN, -OH, 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬, 또는 C_{3-8} 사이클로알킬, 또는 1 내지 3개의 플루오로로 임의로 치환되는 -O-C_{1-6} 알킬이다.

[0224] 보다 구체적인 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 하위구조 중 하나 이상으로 표현될 수 있고, 여기에서 변수들은 본원에서 정의된 바와 같다:

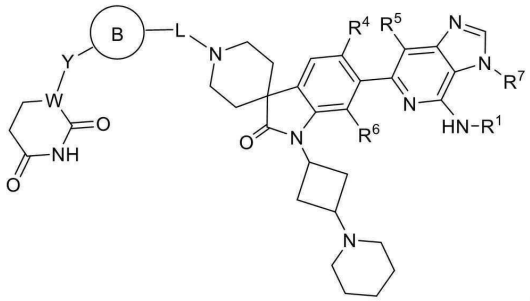
[0225]  ; 또는

[0226] 화학식 (Ia)



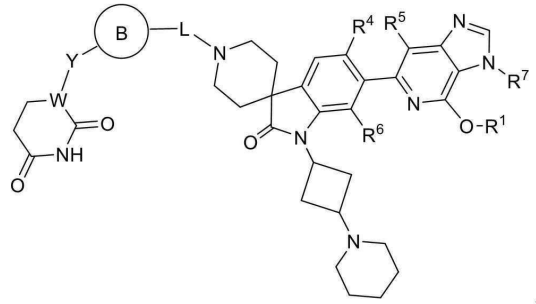
[0227] .

[0228] 화학식 (Ib)



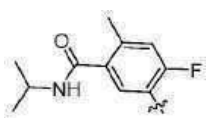
[0229] .

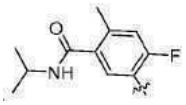
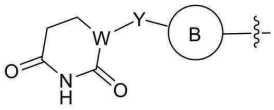
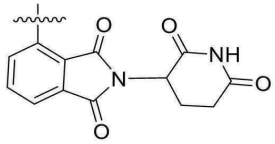
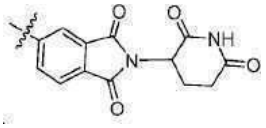
[0230] 화학식 (Ic)



[0231] .

[0232] 화학식 (Id)

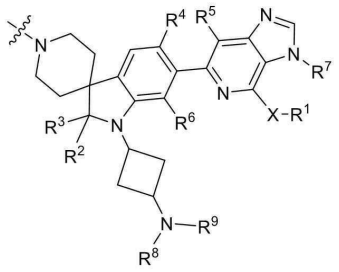
[0233] 어느 구현예에서, R^1은  이 아니다.

[0234] 일부 구현예에서, R^1이  인 경우,  는  또는  이 아니다.

[0235] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물은 PCT/US2021/030928에 개시된 화합물 중 임의의 것이 아니다.

[0236] HPK1 바인더

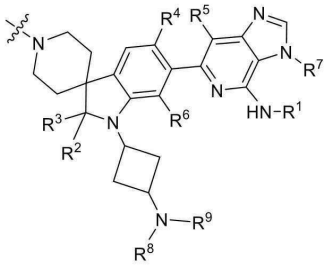
[0237] 화학식 (A)는 화학식 (I)의 이작용성 화합물의 HPK1 바인더 모이어티를 나타낸다:

[0238] 

[0239] 화학식 (A)

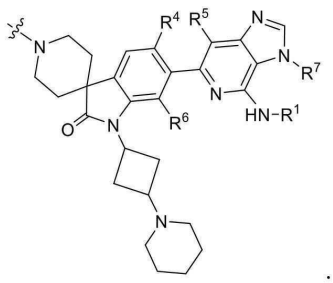
[0240] 상기 식에서, R^1-R^9 및 X는 상기 정의된 바와 같고, 물결선은 링커 모이어티(L)에 대한 커플링 자리(site)를 나타낸다.

[0241] 어떤 구현예에서, X는 -NH-이고, 화학식 (A)는 화학식 (A1)로 표현된다:

[0242] 

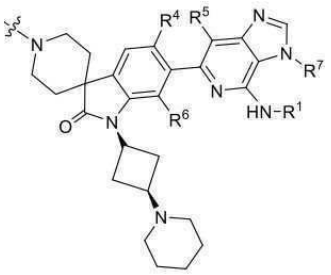
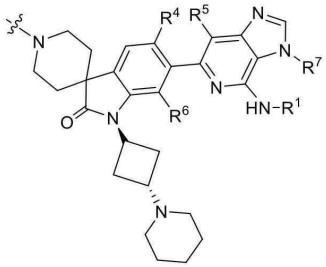
[0243] 화학식 (A1)

[0244] 보다 구체적인 구현예에서, R^2 및 R^3은 옥소를 형성하고, R^8 및 R^9는 이들이 결합된 질소와 함께 피페리딘일을 형성하고, HPK1 바인더 모이어티는 화학식 (A2)의 구조를 갖는다:

[0245] 

[0246] 화학식 (A2)

[0247] 보다 더 구체적인 구현예에서, 화학식 (A2)의 화합물은 하기 부분입체이성질체 구조 중 하나를 가질 수 있다:

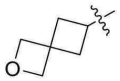
[0248]  ; 또는  .

[0249] 다른 보다 구체적인 구현예에서, R^8 및 R^9는 각각 C_{1-3} 알킬이다.

[0250] 또다른 보다 구체적인 구현예에서, X는 -O-이다.

[0251] 다양한 구현예에서, R^1은 할로로 임의로 치환되는 페닐, 할로로 임의로 치환되는 피리딘일, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 4-6원 헤테로사이클릴이다.

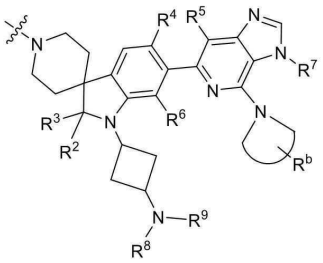
[0252] 보다 구체적인 구현예에서, R^1은 2-플루오로페닐, 3-플루오로피리니-4-일, 사이클로프로필 또는 옥산-4-일이다.

[0253] 다른 보다 구체적인 구현예에서, R^1은  이다.

[0254] 다른 추가 구현예에서, R^1은 할로 or CN으로 임의로 치환되는 C_{3-6} 사이클로알킬이다. 보다 구체적인 구현예에서, R^1은 할로 or CN으로 임의로 치환되는 사이클로부틸이다. 보다 더 구체적인 구현예에서, R^1은 이다.

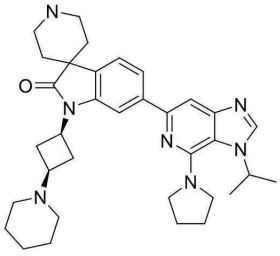
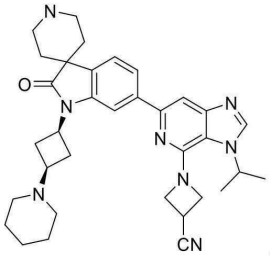
[0255] 다른 구현예에서, R^1은 C_{1-6} 알킬이다. 보다 구체적인 구현예에서, R^1은 이소프로필이다.

[0256] 또다른 구현예에서, X는 -N(R^{11})-이고, R^{11} 및 R^1은 이들이 연결된 질소 원자와 함께, 할로 또는 CN으로 임의로 치환되는 4-12원 헤테로사이클을 형성할 수 있고, HPK1 바인더 모이어티는 화학식 (A3)으로 표현된다:

[0257] 

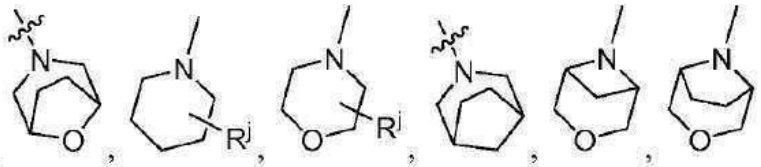
[0258] 화학식 (A3)

[0259] 보다 구체적인 구현예에서, 화학식 (A3)은 하기 구조를 갖는다:

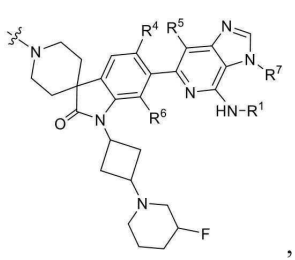
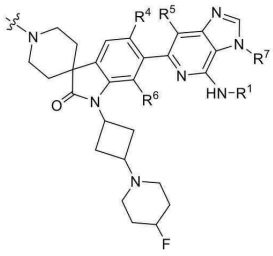
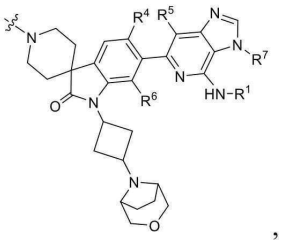
[0260]  또는  .

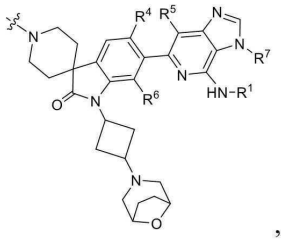
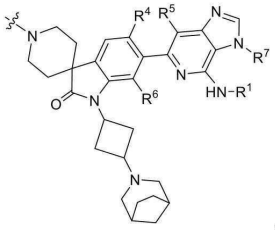
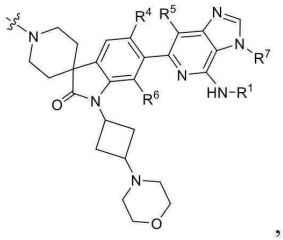
[0261] 화학식 (A1)의 보다 구체적인 구현예에서, R^2 및 R^3은 옥소를 형성하고, R^8 및 R^9는 이들이 결합된 질소와 함께

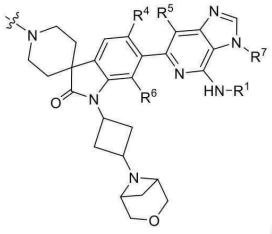
하기 헤테로사이클 고리들 중 하나를 형성하고:

[0262]  , R^j는 H 또는 할로이다.

[0263] 보다 구체적인 구현예에서, HPK1 바인더 모이어티는 하기 구조 중 하나를 갖는다:

[0264]  ,  ,  ,

[0265]  ,  ,  , 또는

[0266]  ,

[0267] 상기 식에서,

[0268] R^1은 할로로 임의로 치환되는 페닐, 할로로 임의로 치환되는 피리딘일, C_{3-6} 사이클로알킬, 또는 4-6원 헤테로사이클릴이고;

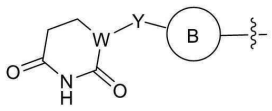
[0269] R^4, R^5, R^6 및 R^7은 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이다.

[0270] 보다 구체적인 구현예에서, R^1은 사이클로프로필이고, R^4, R^5, 및 R^6은 수소이고, R^7은 사이클로프로필이다.

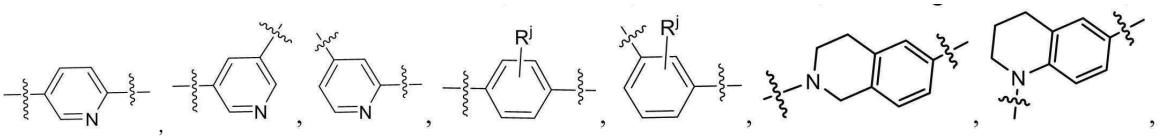
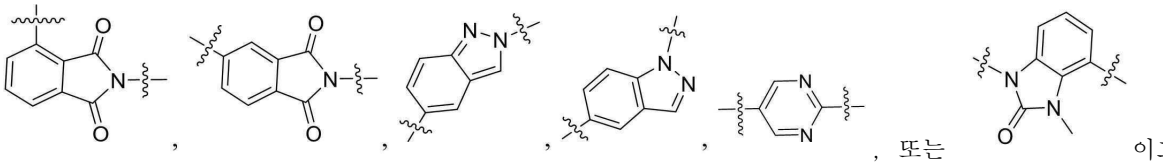
[0271] <u>리가아제 하네스 모이어티 (Ligase Harness Moieties: LHM)</u>

[0272] 화학식 (I)의 이작용성 화합물의 LHM은 E3 리가아제의 CRBN을 표적화한다. 일단 이작용성 화합물에 의해 활용되면(harness), E3 리가아제는 HPK1의 유비퀴틴화 및 후속 프로테아좀 분해를 유도할 수 있다.

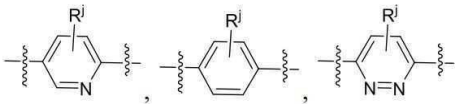
[0273] 화학식 (I)의 LHM 모이어티는 화학식 (B)로 표현되는 바와 같은 링 구조에 커플링된 글루타이미드 또는 우라실 모이어티를 전형적으로 포함한다:

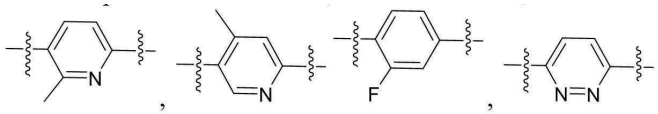
[0274] 

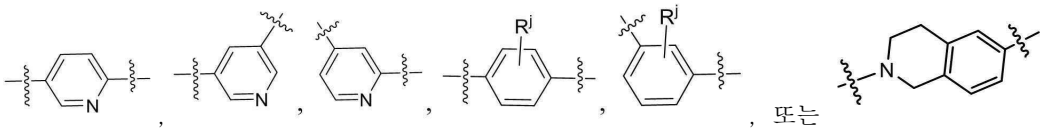
[0275] 상기 식에서 W, Y 및 B는 본원에 정의된 바와 같다.

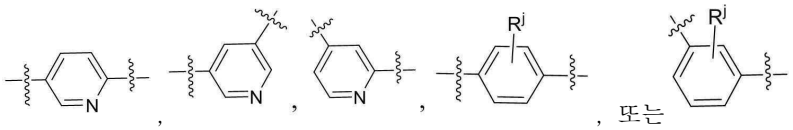
[0276] 어느 구현예에서, W는 -CH-이고, Y는 직접 결합이고; B 고리는  ,  , 또는 이고, R^j는 H 또는 C_{1-3}알킬이다.

[0277]

[0278] 다른 구현예에서, W가 -CH-일 때, Y가 직접 결합이고; B 고리는  이고, R^j는 H, C_{1-3}알킬 또는 할로이다.

[0279] 보다 구체적인 구현예에서, W가 -CH-일 때, Y가 직접 결합이고; B 고리는  이고, R^j는 H, C_{1-3}알킬 또는 할로이다.

[0280] 다른 구현예에서, W가 -N-이고, Y가 직접 결합이고; B 고리는  이고, R^j는 H 또는 C_{1-3}알킬이다.

[0281] 또다른 구현예에서, W가 -CH-이고, Y가 -NHC(O)-이고, B 고리는  이고, R^j는 H 또는 C_{1-3}알킬이다.

[0282] 링커

[0283] 화학식 (I)의 각각의 이작용성 화합물은 HPK1 바인더 모이어티를 LHM에 커플링하는 2가 모이어티인 링커 (L)을 포함한다. 링커 모이어티의 구조 (예를 들어, 길이 또는 강성(rigidity))는 분해 과정의 효율성 또는 선택성에 영향을 줄 수 있다.

[0284] 링커는 화학식 (A) 및 (B) 및 이들 각각의 하위구조의 물결선으로 표시된 결합을 포함하여, HPK1 바인더 모이어티 및 LHM에 대한 각각의 부착 지점 사이에 연속적인 시퀀스(sequence)의 공유 결합을 포함한다.

[0285] 전형적으로, 링커 모이어티는 복수의 2가 분절(segment) (즉, L_1, L_2, L_3, L_4 및 L_5)을 포함하고, 이들은 링커의 전체 길이 및 강성에 공동으로 기여할 뿐 아니라, HPK1 바인더 모이어티 및 LHM에 대한 각각의 부착 지점을 제공한다. 다양한 구현예에서, 링커 분절 L_1, L_2, L_3, L_4 및 L_5는 각각 독립적으로 다음과 같다:

[0286] i) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 C_{3-12} 사이클로알킬;

[0287] ii) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 C_{6-12} 아릴;

[0288] iii) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 4-12원 헤테로사이클릴;

[0289] iv) 1-3개의 R^b로 임의로 치환되는 5-12원 헤테로아릴;

[0290] v) 직접 결합;

[0291] vi) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{1-12} 알킬렌 사슬;

[0292] vii) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{2-12} 알켄일렌 사슬;

[0293] viii) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{2-12} 알킨일렌 사슬;

[0294] ix) -C(O)-, -C(O)O-, -O-, -N(R^c)-, -S-, -C(S)-, -C(S)-O-, -$S(O)_2$-, -S(O)=N-, -$S(O)_2$NH-, -C(O)-N(R^c)-, -C=N-, -O-C(O)-N(R^c)-, -O-C(O)-O-, -$(CH_2)_m$-C(O)-, 또는 -NH-$(CH_2)_m$-C(O)-(m은 0, 1, 2 또는 3);

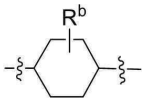
[0295] 여기에서 R^d, R^c 및 R^d는 본원에서 정의된 바와 같다.

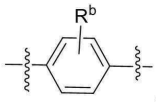
[0296] 달리 명시되지 않고 원자가가 충족되는 경우, 본원에 설명된 2가 모이어티 (예를 들어, L^1 또는 L^2)는 이들이 표현된 방향에 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들면, 주어진 L^1에 대해, 예를 들어, -C(O)-NH-의 경우, 연결이 원자가 규칙을 위반하지 않는 한, 분자의 잔부에 연결되는 방식은 어느 한 방향일 수 있다: 즉, -C(O)-NH- 또는 -NH-C(O)-.

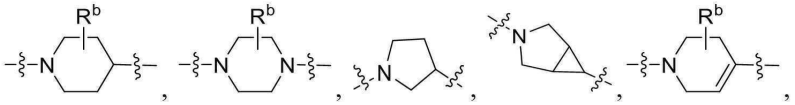
[0297] 하나 이상의 링커 분절은 직접 결합일 수 있다. 예를 들어, -L_2-L_3-L_4-로 표시되는 링커 분절의 시퀀스에서, L_3이 직접 결합인 경우, L_2 및 L_4가 서로 직접 부착되기 때문에 이는 사실상 존재하지 않는다.

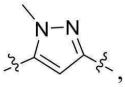
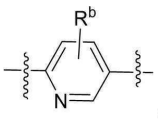
[0298] 다른 구현예에서, 링커는 링커 강성을 증가시키는 경향이 있는, 하나 이상의 고리를 갖는다. 사슬 결합 및 고리(들)의 조합은 이작용성 기의 상대적인 배향 또는 이들 사이의 거리를 조정하는 데 사용될 수 있다.

[0299] 보다 구체적인 구현예에서, 각각의 L_1, L_2, L_3, L_4 및 L_5는 독립적으로:

[0300] i)  ,

[0301] ii)  ,

[0302] iii)  ,

[0303] iv)  , 또는  ,

[0304] v) 직접 결합,

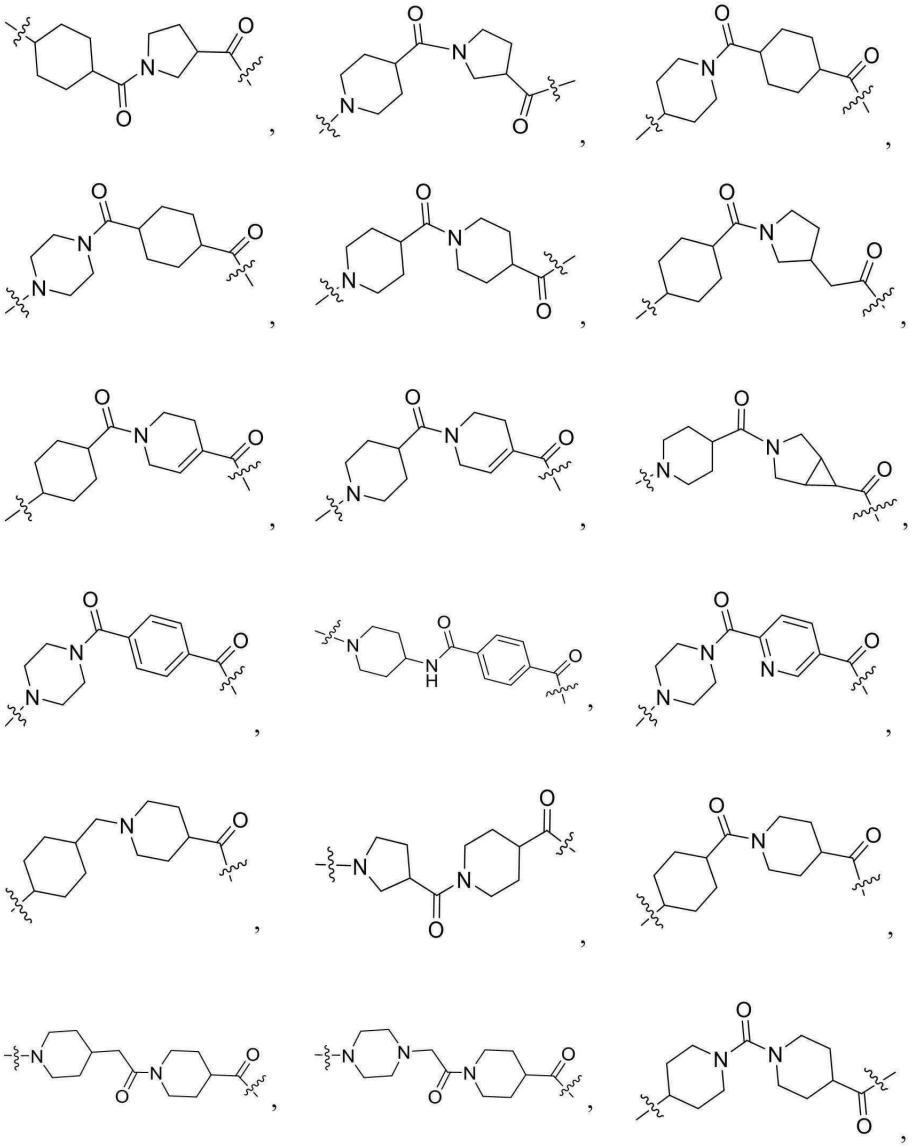
[0305] vi) C_{1-3} 알킬렌 사슬, 또는

[0306] vii) -C(O)-, -O-, -C(O)-N(R^c)-, -$(CH_2)_m$-C(O)-, 또는 -NH-$(CH_2)_m$-C(O)-이고, m은 0, 1, 2 또는 3이고,

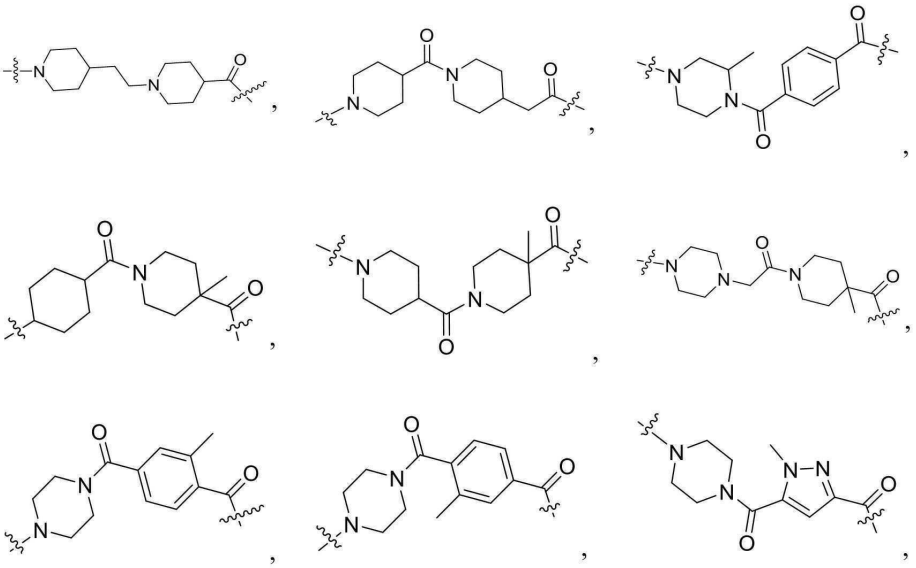
[0307] R^b는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고, R^c는 H 또는 C_{1-3} 알킬이다.

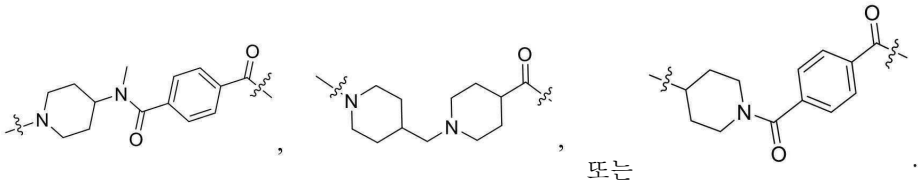
[0308] 보다 구체적인 구현예에서, L이 L_1에 의해 B 고리에 연결되고, L_1은 직접 결합, -C(O)-, -N(R^c)- (R^c는 H 또는 메틸), -O-, $-CH_2-$, 또는 $-NH-CH_2-C(O)-$이다.

[0309] 추가 구현예에서, L이 L_1에 의해 B 고리에 연결될 때, $-L_2-L_3-L_4-L_5-$가 하기 구조 중 하나 또는 이의 입체이성질체를 갖는다:

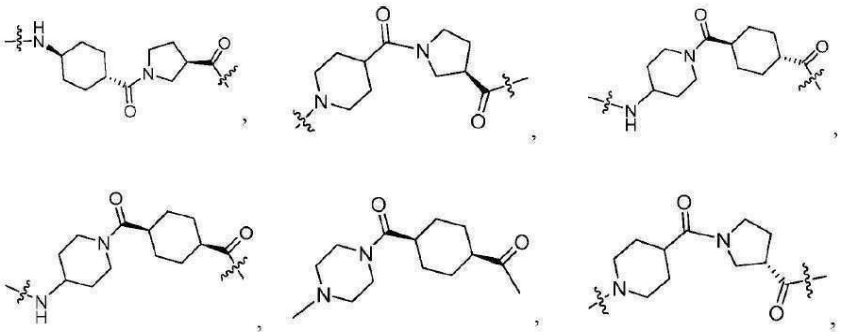


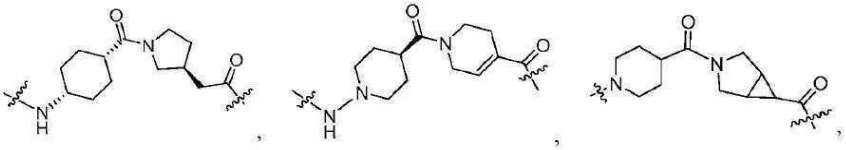
[0310]

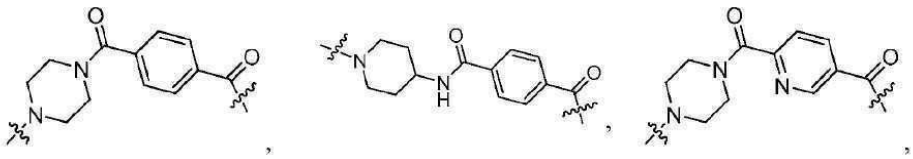
[0311] 

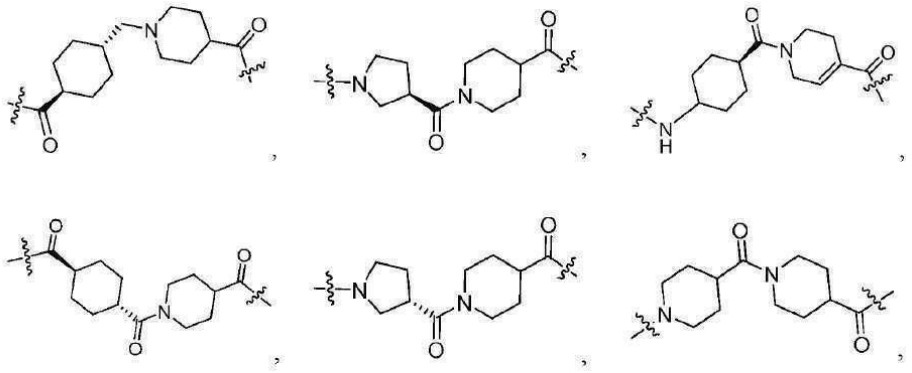
[0312]  또는

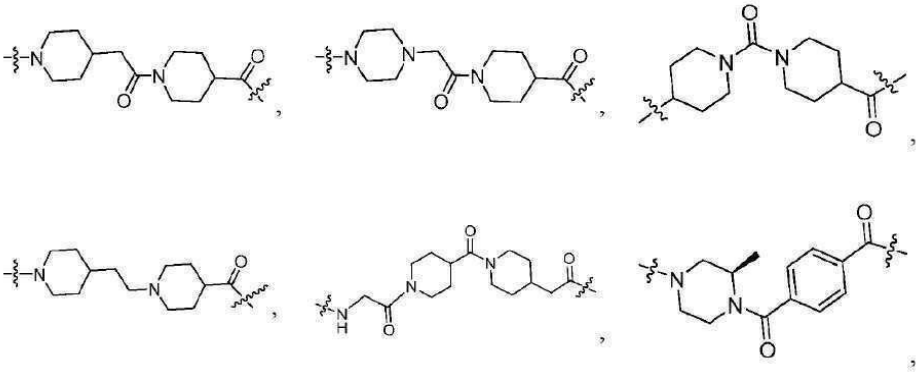
[0313] 다른 구현예에서, 링커는 하나 이상의 입체중심에서 구체적인 입체화학 배치를 가질 수 있다. 따라서, 보다 구체적인 구현예에서, L은 하기 구조 중 하나를 갖는다:

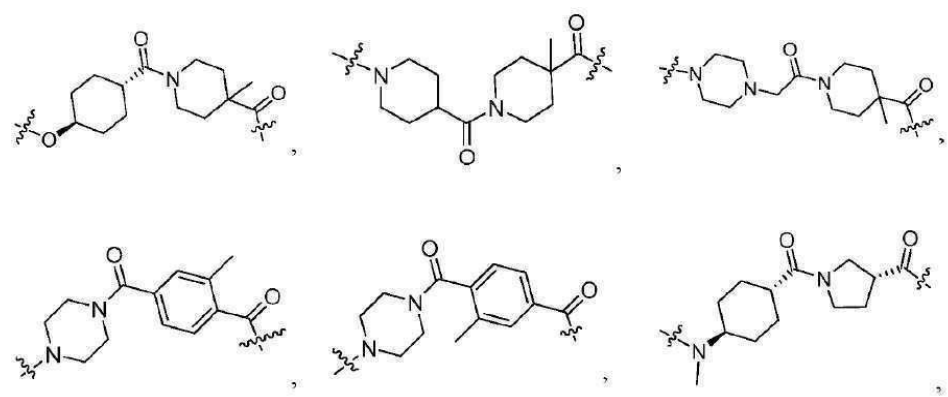
[0314] 

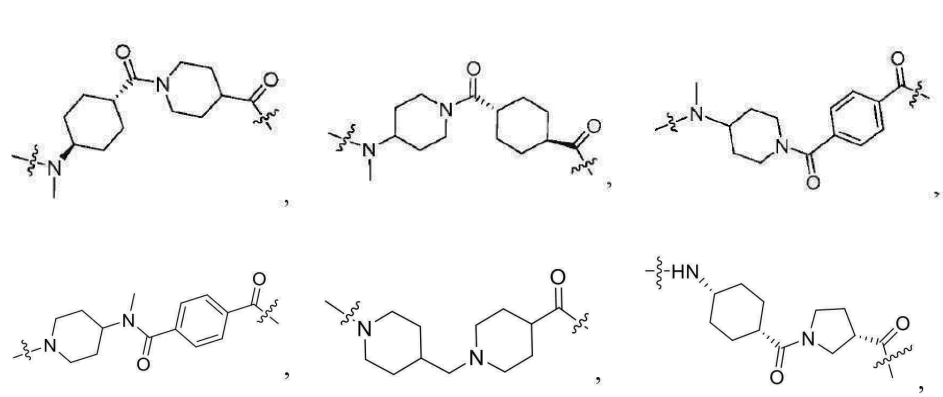
[0315] 

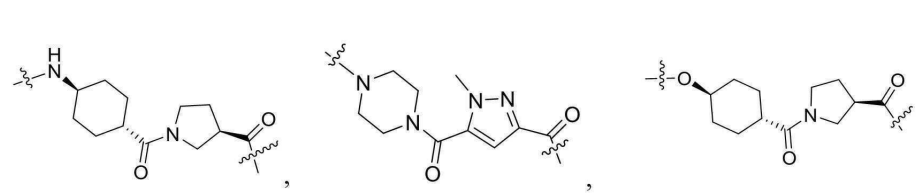
[0316] 

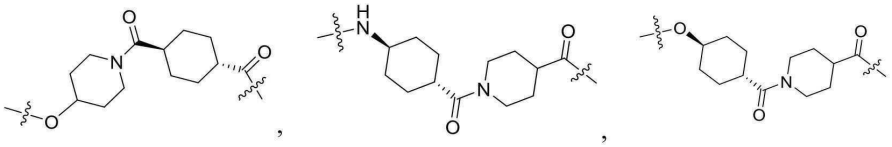
[0317] 

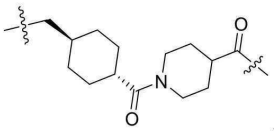
[0318] 

[0319] 

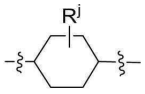
[0320] 

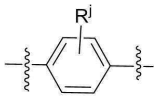
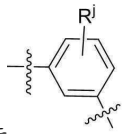
[0321] 

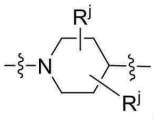
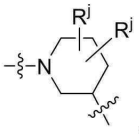
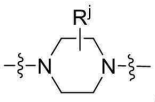
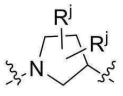
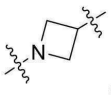
[0322] 

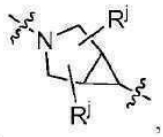
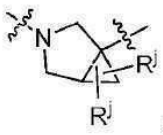
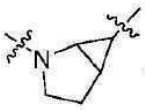
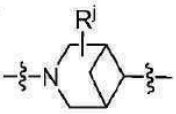
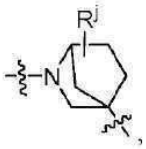
[0323] 

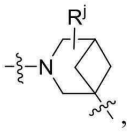
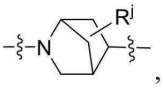
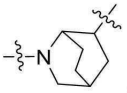
[0324] 다른 보다 구체적인 구현예에서, L은 -L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-이고, 각각의 L_1, L_2, L_3, L_4 및 L_5는 독립적으로:

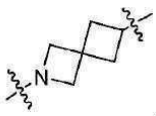
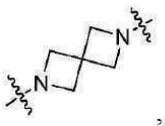
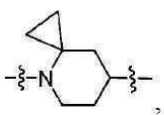
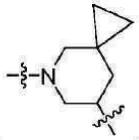
[0325] i)  또는 ,

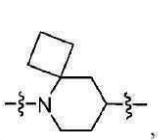
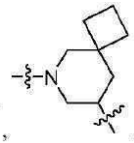
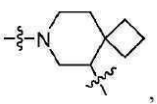
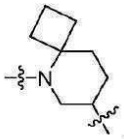
[0326] ii)  또는  ,

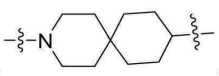
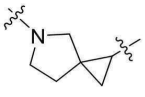
[0327] iii)  ,  ,  ,  , 또는  ,

[0328] iv)  ,  ;  ,  ,  ,

[0329]  ,  , ,  , 또는 ,

[0330] v)  ,  ,  ,  ,

[0331]  ,  ,  ,  ,

[0332] ,  , 또는  ;

[0333] vi) 직접 결합;

[0334] vii) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{1-3} 알킬렌 사슬;

[0335] viii) 1-3개의 R^d로 임의로 치환되는 C_{2-12} 알킨일렌 사슬; 또는

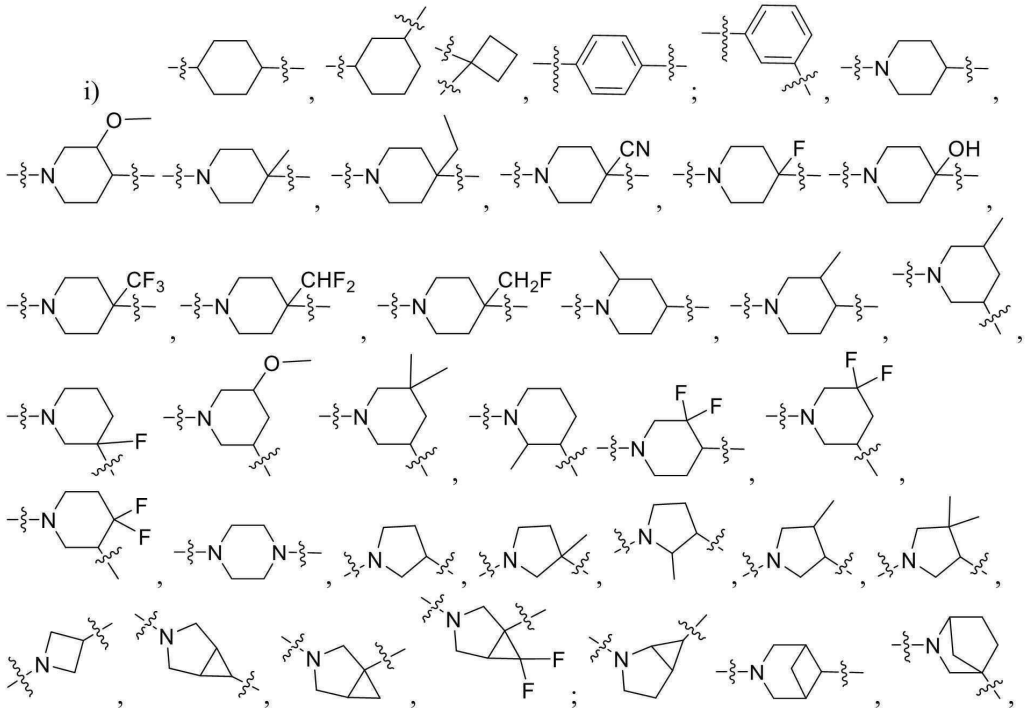
[0336] ix) $-S(O)_2-$, $-N(R^c)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(O)-N(R^c)-$, $-(CH_2)_m-C(O)-$, 또는 $-NH-(CH_2)_m-C(O)-$이고, m은 0, 1, 2 또는 3이고,

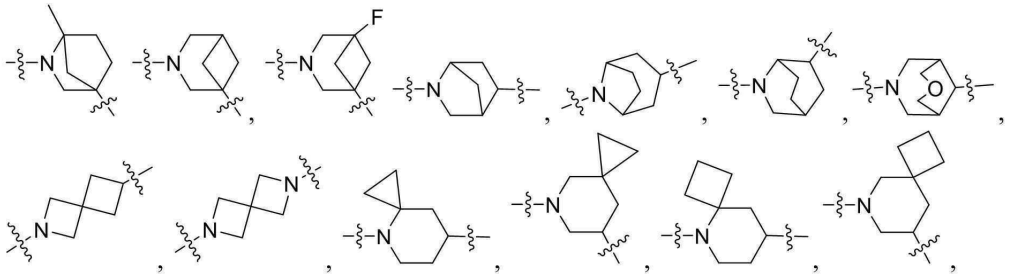
[0337] 각각의 R^j는 독립적으로 H, 할로, 하이드록시, C_{1-3} 알콕시, CN, C_{1-6} 알킬, 또는 할로알킬이고;

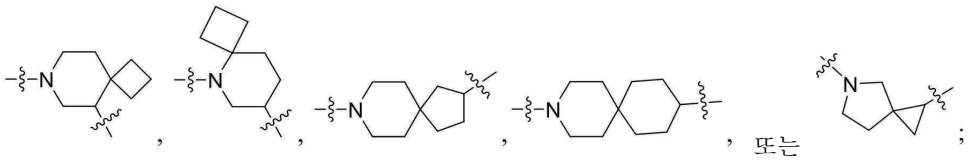
[0338] R^d는 할로 또는 C_{1-3} 알킬이고; 및

[0339] R^c는 H 또는 C_{1-3} 알킬이다.

[0340] 보다 구체적인 구현예에서, 각각의 L_1, L_2, L_3, L_4 및 L_5는 서로 동일 또는 상이하고, 독립적으로:

[0341] i) 

[0342] 

[0343] 

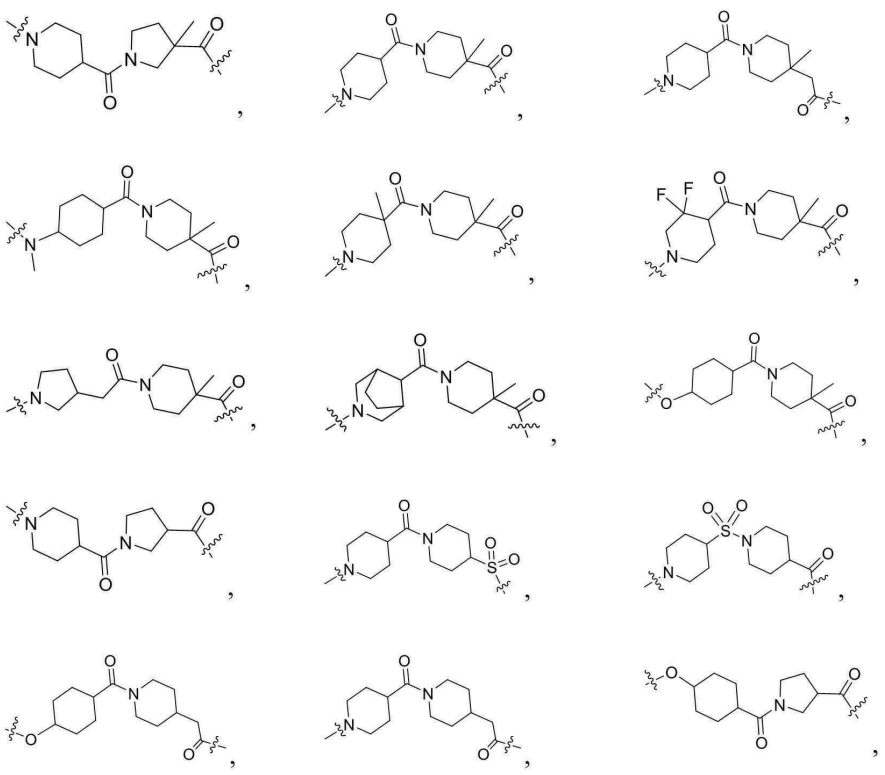
[0344] ii) 직접 결합;

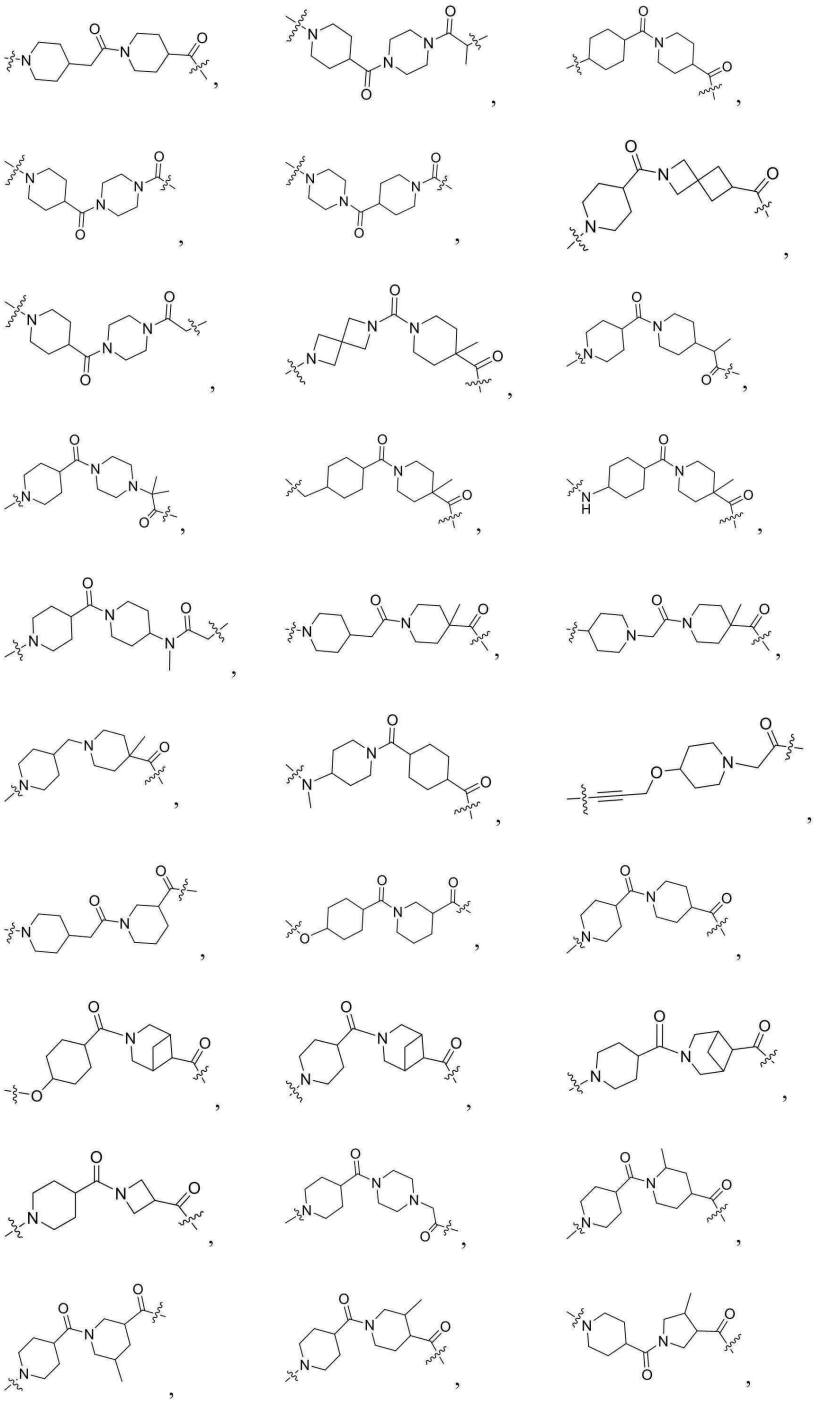
[0345] iii) $-(CH_2)-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$,

[0346] iv) $-C\equiv C-$; 또는

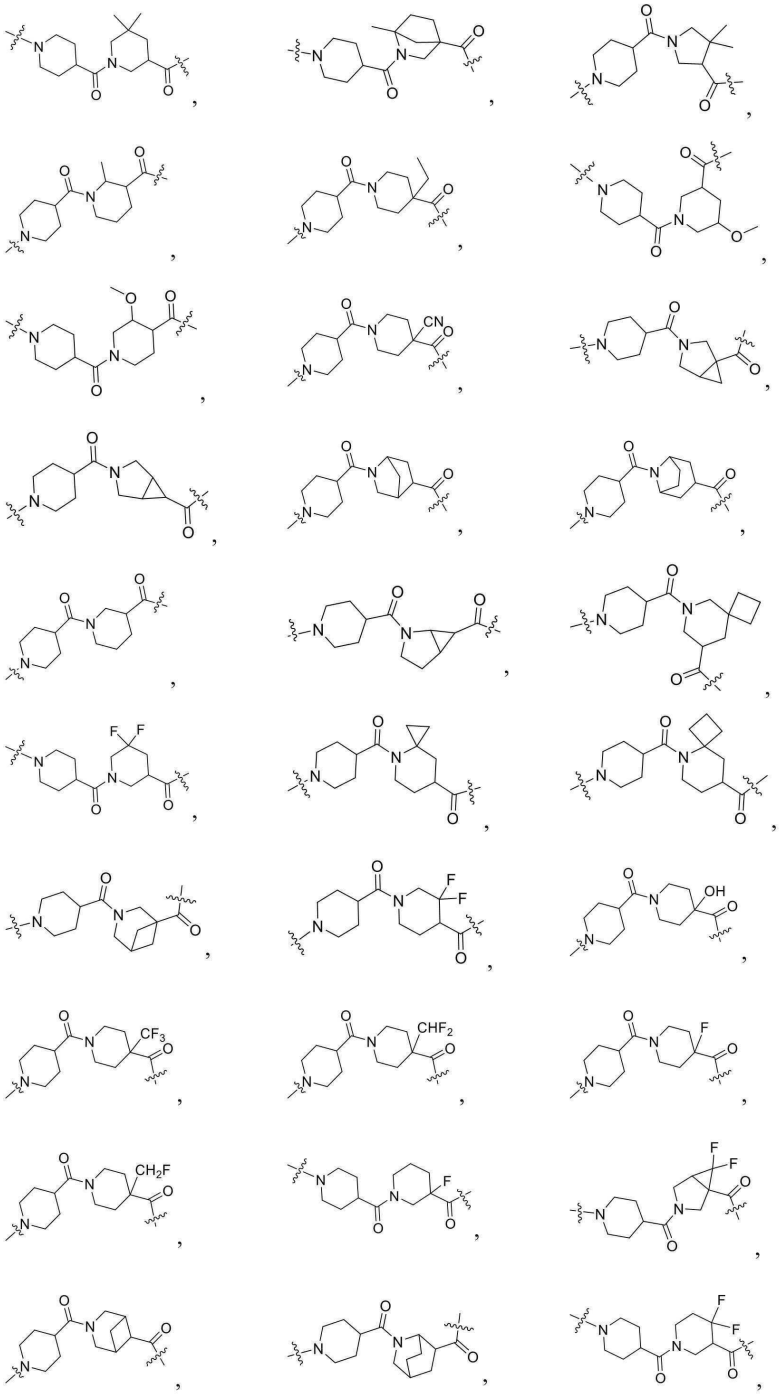
[0347] v) $-S(O)_2-$, $-N(CH_3)-$, -C(O)-, -O-, $-C(O)-N(CH_3)-$, $-(CH_2)-C(O)-$, 또는 $-NH-(CH_2)_m-C(O)-$이고, m은 0, 1, 2 또는 3이다.

[0348] 보다 구체적인 구현예에서, L은 하기 구조 중 하나 또는 이의 입체이성질체를 갖는다:

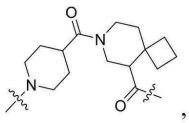
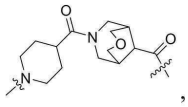
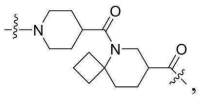
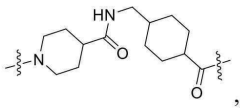
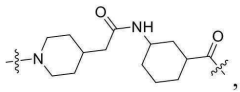
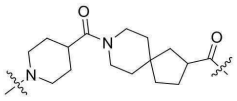
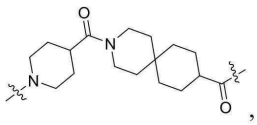
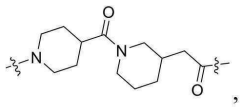
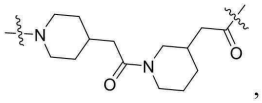
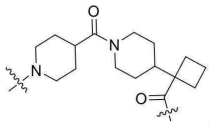
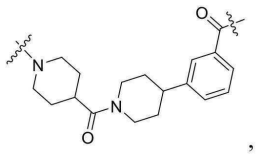
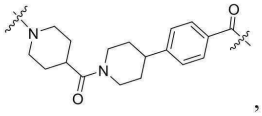
[0349] 



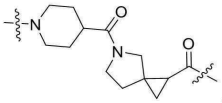
[0350]



[0351]

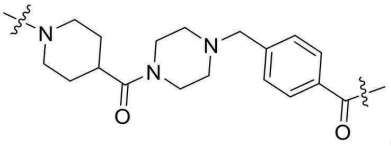

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

[0352]


.

[0353] 또는

[0354] 추가의 구체적인 구현예에서, L은-L_1-L_2-L_3-L_4-L_5-L_6-이고 하기 구조를 갖는다:


.

[0355]

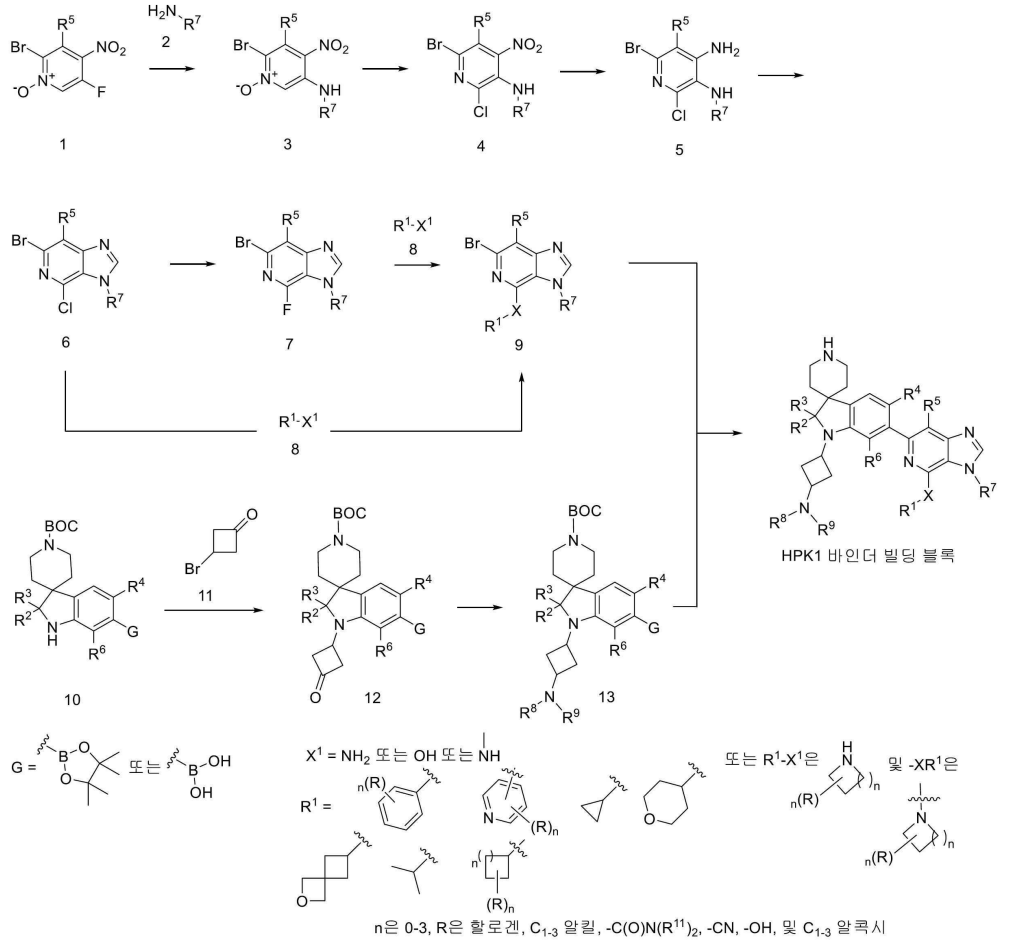
[0356] 화학식 (I)의 화합물의 구축

[0357] 화학식 (I)의 화합물의 합성 또는 구축은 일반적으로 HPK1 바인더 및 LHM 모이어티의 빌딩 블록을 별도로 제조하고, 이어서 각각의 빌딩 블록을 공유 결합 형성을 통해 연결함을 포함하는 다수의 단계로 수행될 수 있다. 일반적으로 말해서, 빌딩 블록 중 어느 하나 또는 둘 다는 하나 이상의 링커 전구체를 이용하여 제조될 수 있다. 링커 전구체는 하나 이상의 링커 분절 (L_s)을 포함하고 추가 커플링을 위하여 말단 반응성 기를 갖는다. 두 개의 빌딩 블록은 최종적으로 (추가 링커 분절의 형성을 통해) 커플링되어 화학식 (I)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0358] 하기 도식은 빌딩 블록을 제조하는 일반적인 접근법을 보여준다. 구체적인 예 (실시예 1-303)는 본원에 설명된 일반 도식에 따라서 합성되고 이들 각각의 생리화학적 특성에 의해 특성화되었다.

[0359] 일반 도식

[0360] 반응 도식 A



[0361]

[0362] 단계 1 - 화학식 (3)의 화합물의 제조

[0363] 화학식 (3)의 화합물은 화합물 (1) 및 (2)를 결합하여 제조될 수 있다. 화합물 (1) 및 (2)는 상업적으로 이용 가능하거나 당 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물 (1) 및 (2)는 THF와 같은 적절한 용매 중에서 혼합될 수 있다. 0 ℃ 내지 100 ℃의 온도에서 10 분 내지 24 시간 동안 또는 반응이 종료될 때까지 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시킨다. 화학식 (3)의 화합물은 여과 또는 침전에 의해 얻어질 수 있다.

[0364] 단계 2 - 화학식 (4)의 화합물의 제조

[0365] 화학식 (4)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 화학식 (3)의 화합물의 염소화에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (3)의 화합물은 톨루엔과 같은 적절한 용매 중에서 $POCl_3$와 혼합될 수 있다. 0 ℃ 내지 100 ℃의 온도에서 10 분 내지 24 시간 동안 또는 반응이 종료될 때까지 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시킨다. 그 후 용매는 감압 하에서 제거될 수 있다. 화학식 (4)의 화합물을 추출하기 위하여, 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매를 첨가하고, 이어서 물 및 염수로 세척할 수 있다. 유기상을 농축하여 화학식 (4)의 화합물을 얻을 수 있다. 화학식 (4)의 화합물은 실리카 겔 상 크로마토그래피, 연화(trituration), 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법으로 정제될 수 있다.

[0366] 단계 3 - 화학식 (5)의 화합물의 제조

[0367] 화학식 (5)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 화학식 (4)의 화합물의 환원에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (4)의 화합물은 THF, MeOH, 또는 물과 같은 적절한 용매, 또는 THF, MeOH, 및 물과 같은 용매의 혼합물 중에서 아연 분진(dust) 및 암모늄 클로라이드와 혼합될 수 있다. 0 ℃ 내지 100 ℃의 온도에서 1 시간 내지 24 시간 동안 또는 반응이 종료될 때까지 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 베드를 통해 여과시킨다. 화학식 (5)의 화합물을 추출하기 위하여, 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매를 첨가하고, 이어서 물 및 염수로 세척할 수 있다. 유기상을 농축하여 화학식 (5)의 화합물을 얻을 수 있다. 화학식 (5)의 화합물은 실리카 겔 상

크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법으로 정제될 수 있다.

[0368] 단계 4 - 화학식 (6)의 화합물의 제조

[0369] 화학식 (6)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 화학식 (5)의 화합물의 고리화에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (5)의 화합물은 트리메틸 오르토포르메이트 및 포름산과 혼합될 수 있다. 0 ℃ 내지 100 ℃의 온도에서 1 시간 내지 24 시간 동안 또는 반응이 종료될 때까지 교반한 후, 남아있는 용매를 증류를 통해 제거한다. 화학식 (6)의 화합물을 추출하기 위하여, 디클로로메탄과 같은 유기 용매를 첨가하고, 이어서 물 및 염수로 세척할 수 있다. 유기상을 농축하여 화학식 (6)의 화합물을 얻을 수 있다. 화학식 (6)의 화합물은 실리카 겔 상 크로마토그래피, 연화, 침전, 결정화, 또는 메틸 t-부틸 에테르를 포함하되 이에 제한되지 않는 에테르와 같은 유기 용매를 이용한 세척과 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0370] 단계 5 - 화학식 (7)의 화합물의 제조

[0371] 화학식 (7)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 화학식 (6)의 화합물의 불소화에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (6)의 화합물은 DMF와 같은 용매 중에서 세슘 플루오라이드와 혼합될 수 있다. 실온 내지 110 ℃의 온도에서 1 시간 내지 24 시간 동안 또는 반응이 종료될 때까지 교반한 후, 반응물은 얼음물을 첨가하거나 또는 반응 혼합물을 얼음물에 첨가하여 0 ℃ 내지 실온으로 냉각된다. 화학식 (7)의 화합물을 추출하기 위하여, 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매를 첨가하고, 이어서 물 및 염수로 세척할 수 있다. 유기상을 농축하여 화학식 (7)의 화합물을 얻을 수 있다. 화학식 (7)의 화합물은 실리카 겔 상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법으로 정제될 수 있다.

[0372] 단계 6 - 화학식 (9)의 화합물의 제조

[0373] 화학식 (9)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 화학식 (6) 및 (8)의 화합물을 결합하거나 화학식 (7) 및 (8)의 화합물을 결합하여 제조될 수 있다. 화학식 (8)의 화합물은 상업적으로 이용가능하거나 당 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (8)의 화합물은 소듐 하이드라이드와 같은 염기의 존재 하에 NMP 또는 DMA와 같은 적절한 용매 중에서 화학식 (6) 또는 (7) 중 하나의 화합물과 혼합될 수 있다. 실온 내지 100 ℃의 온도에서 1 시간 내지 24 시간 동안 또는 반응이 종료될 때까지 교반한 후, 반응물은 물에 첨가되고 10% 시트르산과 같은 산으로 처리될 수 있다. 화학식 (9)의 화합물은 여과 또는 침전에 의해 얻어질 수 있다.

[0374] 단계 7 - 화학식 (12)의 화합물의 제조

[0375] 화학식 (12)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 화학식 (10) 및 (11)의 화합물을 결합하여 제조될 수 있다. 화학식 (10) 및 (11)의 화합물은 상업적으로 이용가능하거나 당 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (10) 및 (11)의 화합물은 탄산칼륨과 같은 염기의 존재 하에 DMF와 같은 적절한 용매 중에서 혼합될 수 있다. 실온 내지 50 ℃의 온도에서 1 시간 내지 24 시간 동안 또는 반응이 종료될 때까지 교반한 후, 반응물은 실온으로 냉각된다. 화학식 (12)의 화합물을 추출하기 위하여, 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매를 첨가하고, 이어서 물 및 염수로 세척할 수 있다. 유기상을 농축하여 화학식 (12)의 화합물을 얻을 수 있다. 화학식 (12)의 화합물은 실리카 겔 상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법으로 정제될 수 있다.

[0376] 단계 8 - 화학식 (13)의 화합물의 제조

[0377] 화학식 (13)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 화학식 (12)의 화합물의 환원성 아민화에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (12)의 화합물 및 상업적으로 이용가능하거나 당 분야에 공지된 방법에 의해 합성되는 아민은 아세트산과 같은 산, 또는 염화아연과 같은 루이스 산의 존재 하에, 디클로로에탄 또는 메탄올과 같은 적절한 용매 중에서 소듐 트리아세톡시 보로하이드라이드 또는 소듐 시아노보로하이드라이드와 같은 환원제와 혼합될 수 있다. 0 ℃ 내지 실온의 온도에서 1 시간 내지 24 시간 동안 또는 반응이 종료될 때까지 교반한 후, 반응물은 포화 중탄산나트륨 수용액과 같은 수용액에 첨가될 수 있다. 화학식 (13)의 화합물을 추출하기 위하여, 메틸렌 클로라이드와 같은 유기 용매를 첨가하고, 이어서 물 및 염수로 세척할 수 있다. 화학식 (13)의 화합물은 실리카 겔 상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법으로 정제될 수 있다.

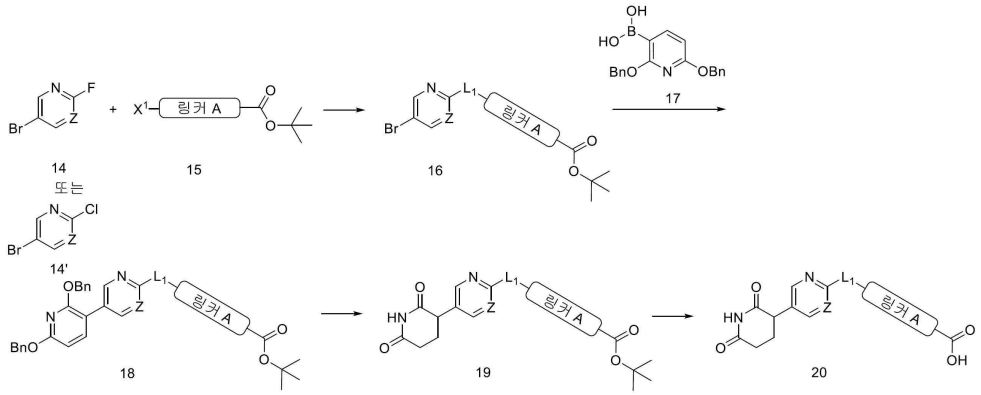
[0378] 단계 9 - HPK1 바인더 빌딩 블록의 제조

[0379] HPK1 바인더 빌딩 블록은 당 분야에 공지된 방법으로 화학식 (9)의 화합물 및 화학식 (13)의 화합물을 결합하여 제조할 수 있다. 화학식 (9) 및 (13)의 화합물은 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐과 같은 촉매 및 탄산세슘,

탄산나트륨, 또는 삼염기성 인산칼륨과 같은 염기의 존재 하에 디메톡시에탄 및 물의 혼합물, 또는 DMAc 및 물의 혼합물과 같은 적절한 용매 중에서 혼합될 수 있다. 50 ℃ 내지 150 ℃의 온도에서 1시간 내지 24 시간 사이 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시킨다. 조생성물은 여과되고 감압 하에서 농축될 수 있다. 화합물을 추출하기 위하여, 메틸렌 클로라이드와 같은 유기 용매를 첨가하고, 이어서 물 및 염수로 세척할 수 있다. 유기상은 농축될 수 있고 생성된 생성물은 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제될 수 있다. 생성된 HPK1 바인더 빌딩 블록은 예컨대 반응 도식 C에 도시된 바와 같이 추가로 화학적 가공될 수 있다.

[0380] 반응 도식 B1

[0381] 피리딘/피리미딘



[0382] Z = CH 또는 N X^1 = NH, NH_2 또는 OH, 및 L_1 = N, NH 또는 O

[0383] 단계 1 - 화학식 (16)의 화합물의 제조

[0384] 화학식 (16)의 화합물은 화학식 (14)(또는 14') 및 (15)의 화합물을 결합하여 제조될 수 있다. 화학식 (14)(또는 14') 및 (15)의 화합물은 상업적으로 이용가능하거나 당 분야에 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (14)(또는 14') 및 (15)의 화합물은 소듐 하이드라이드와 같은 적절한 염기와 함께 DMA와 같은 적절한 용매 중에서 혼합될 수 있다. 0 ℃ 내지 100 ℃의 온도에서 10 분 내지 24 시간 동안 또는 반응이 종료될 때까지 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시킨다. 화학식 (16)의 화합물은 여과 또는 침전에 의해 얻을 수 있고 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0385] 단계 2 - 화학식 (18)의 화합물의 제조

[0386] 화학식 (18)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 화학식 (16)의 화합물과 화합물 (17)을 결합하여 제조될 수 있다. 화학식 (16)의 화합물과 화합물 (17)은 Pd(dppf)Cl_2-DCM과 같은 촉매 및 탄산세슘, 탄산나트륨 또는 삼염기성 인산칼륨과 같은 염기의 존재하에 디옥산 및 물의 혼합물과 같은 적절한 용매 중에서 혼합될 수 있다. 100 ℃의 온도에서 1 내지 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시킨다. 조생성물은 여과되고 감압 하에서 농축될 수 있다. 화합물을 추출하기 위하여, 메틸렌 클로라이드와 같은 유기 용매를 첨가하고, 이어서 물 및 염수로 세척할 수 있다. 유기상을 농축하여 화학식 (18)의 화합물을 얻을 수 있고 이는 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0387] 단계 3 - 화학식 (19)의 화합물의 제조

[0388] 화학식 (19)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 화학식 (18)의 화합물을 MeOH 및 THF의 1:1 혼합물에 용해시킬 수 있고, Pd/C와 같은 촉매를 첨가하고, 2 내지 24 시간 동안 수소 분위기 하에서 교반할 수 있다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하여 화학식 (19)의 화합물을 얻을 수 있고 이는 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제될 수 있다.

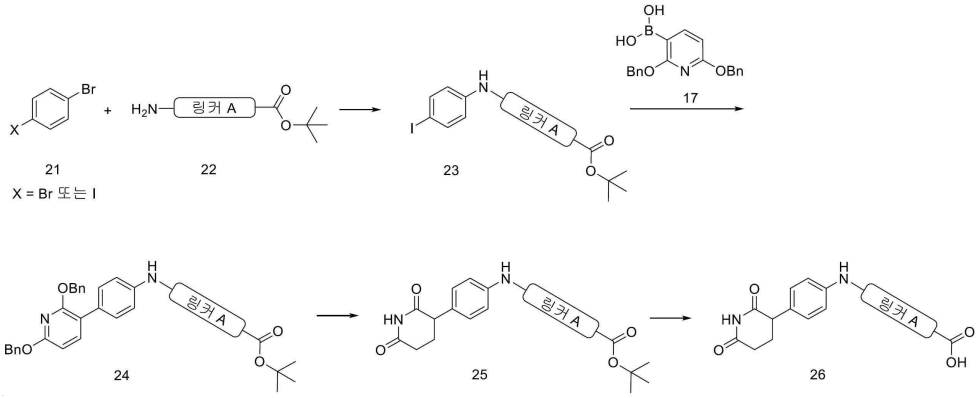
[0389] 단계 4 - 화학식 (20)의 화합물의 제조

[0390] 화학식 (20)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 화학식 (19)의 화합물을 DCM과 같은 적절

한 용매에 용해하고 TFA와 같은 산으로 처리하고, 2 내지 24 시간 동안 실온에서 교반할 수 있다. 조반응물을 농축하여 화학식 (20)의 화합물을 염으로서 얻을 수 있고, 이는 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0391] 반응 도식 B2

[0392] 아미노 페닐

[0393] 

[0394] 단계 1 - 화학식 (23)의 화합물의 제조

[0395] 화학식 (23)의 화합물은 화학식 (21) 및 (22)의 화합물을 결합하여 제조될 수 있다. 화학식 (21) 및 (22)의 화합물은 잔트포스 Pd G3과 같은 적절한 촉매 및 $CsCO_3$과 같은 염기로 디옥산과 같은 적절한 용매 중에서 결합될 수 있다. 약 100 ℃의 온도에서 10 분 내지 24 시간 동안 또는 반응이 종료될 때까지 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시킨다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하여 화학식 (23)의 화합물을 얻을 수 있고 이는 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0396] 단계 2 - 화학식 (24)의 화합물의 제조

[0397] 화학식 (24)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 화학식 (23)의 화합물과 화합물 (17)을 결합하여 제조될 수 있다. 화학식 (23)의 화합물과 화합물 (17)은 $Pd(dppf)Cl_2$-DCM과 같은 촉매 및 탄산세슘, 탄산나트륨 또는 삼염기성 인산칼륨과 같은 염기의 존재하에 디옥산 및 물의 혼합물과 같은 적절한 용매 중에서 혼합될 수 있다. 100 ℃의 온도에서 1 내지 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시킨다. 조생성물은 여과되고 감압 하에서 농축될 수 있다. 화합물을 추출하기 위하여, 메틸렌 클로라이드와 같은 유기 용매를 첨가하고, 이어서 물 및 염수로 세척할 수 있다. 화학식 (24)의 화합물은 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 얻을 수 있다.

[0398] 단계 3 - 화학식 (25)의 화합물의 제조

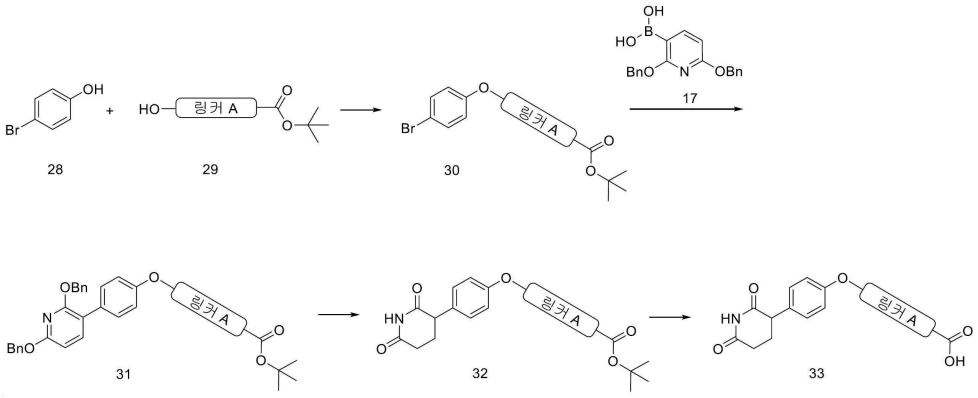
[0399] 화학식 (25)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 화학식 (24)의 화합물을 MeOH 및 THF의 1:1 혼합물에 용해시킬 수 있고, Pd/C와 같은 촉매를 첨가하고, 2 내지 24 시간 동안 수소 분위기 하에서 교반할 수 있다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하여 화학식 (25)의 화합물을 얻을 수 있고 이는 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0400] 단계 4 - 화학식 (26)의 화합물의 제조

[0401] 화학식 (26)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 화학식 (25)의 화합물을 DCM과 같은 적절한 용매에 용해하고 TFA와 같은 산으로 처리하고, 2 내지 24 시간 동안 실온에서 교반할 수 있다. 조반응물을 농축하여 화학식 (26)의 화합물을 염으로서 얻을 수 있고, 이는 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0402] 반응 도식 B3

[0403] 페닐 에테르

[0404] 

[0405] 단계 1 - 화학식 (30)의 화합물의 제조

[0406] 화학식 (30)의 화합물은 화학식 (28) 및 (29)의 화합물을 결합하여 제조될 수 있다. 화학식 (28) 및 (29)의 화합물은 상업적으로 이용가능하거나 당 분야에 공지된 미쓰노부 커플링 방법에 의해 제조될 수 있다. 화학식 (28) 및 (29)의 화합물은 DIAD 및 트리페닐포스핀과 같은 적절한 시약 및 TEA와 같은 염기로 THF와 같은 적절한 용매 중에서 0 ℃에서 결합될 수 있다. 실온에서 10 분 내지 24 시간 동안 또는 반응이 종료될 때까지 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시킨다. 조반응물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제하여 화학식 (30)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0407] 단계 2 - 화학식 (31)의 화합물의 제조

[0408] 화학식 (31)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 화학식 (30)의 화합물과 화합물 (17)을 결합하여 제조될 수 있다. 화학식 (30)의 화합물과 화합물 (17)은 $Pd(dppf)Cl_2$-DCM과 같은 촉매 및 탄산세슘, 탄산나트륨 또는 삼염기성 인산칼륨과 같은 염기의 존재하에 디옥산 및 물의 혼합물과 같은 적절한 용매 중에서 혼합될 수 있다. 100 ℃의 온도에서 1 내지 3 시간 동안 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시킨다. 조생성물은 여과되고 감압 하에서 농축될 수 있다. 화합물을 추출하기 위하여, 메틸렌 클로라이드와 같은 유기 용매를 첨가하고, 이어서 물 및 염수로 세척할 수 있다. 유기상을 농축할 수 있고, 생성된 생성물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제하여 화학식 (31)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0409] 단계 3 - 화학식 (32)의 화합물의 제조

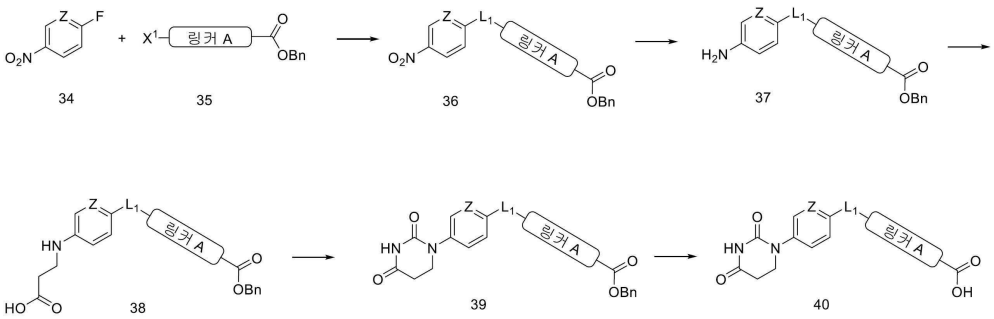
[0410] 화학식 (32)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 화학식 (31)의 화합물을 MeOH 및 THF의 1:1 혼합물에 용해시킬 수 있고, Pd/C와 같은 촉매를 첨가하고, 2 내지 24 시간 동안 수소 분위기 하에서 교반할 수 있다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하여 화학식 (32)의 화합물을 얻을 수 있고 이는 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0411] 단계 4 - 화학식 (33)의 화합물의 제조

[0412] 화학식 (33)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 화학식 (32)의 화합물을 DCM과 같은 적절한 용매에 용해하고 TFA와 같은 산으로 처리하고, 2 내지 24 시간 동안 실온에서 교반할 수 있다. 조반응물을 농축하여 화학식 (33)의 화합물을 염으로서 얻을 수 있고, 이는 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0413] 반응 도식 B4

[0414] 디하이드로우라실



[0415] Z = N 또는 CH X^1 = NH, NH_2 또는 OH, 및 L_1 = N, NH 또는 O

[0416] 단계 1 - 화학식 (36)의 화합물의 제조

[0417] 화학식 (36)의 화합물은 상업적으로 이용가능하거나 당 분야에 공지된 커플링 방법으로 제조할 수 있는 화학식 (34) 및 (35)의 화합물을 결합하여 제조될 수 있다. 화학식 (34) 및 (35)의 화합물은 탄산세슘과 같은 적절한 염기와 함께 DMF와 같은 적절한 용매 중에서 혼합될 수 있다. 약 90 ℃의 온도에서 10 분 내지 24 시간 동안 또는 반응이 종료될 때까지 교반한 후, 반응물을 실온으로 냉각시킨다. 화합물을 추출하기 위하여, 메틸렌 클로라이드와 같은 유기 용매를 첨가하고, 이어서 물 및 염수로 세척할 수 있다. 유기상을 농축할 수 있고, 생성된 생성물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제할 수 있다.

[0418] 단계 2 - 화학식 (37)의 화합물의 제조

[0419] 화학식 (37)의 화합물은 당 분야에 공지된 환원 방법으로 제조할 수 있다. 화학식 (36)의 화합물을 EtOH와 같은 적절한 용매 중에서 Fe 분진, 아세트산 및 물과 조합할 수 있다. 약 50 ℃의 온도에서 2 시간 내지 4 시간 동안 교반한 후, 조반응물을 여과하여 화학식 (37)의 화합물을 얻을 수 있고 이는 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제하여 화학식 (37)의 화합물을 제공할 수 있다.

[0420] 단계 3 - 화학식 (38)의 화합물의 제조

[0421] 화학식 (38)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 얻을 수 있다. 화학식 (37)의 화합물을 디옥산과 같은 적절한 용매 중에서 아크릴산과 조합하고 90 ℃에서 2 시간 내지 24 시간 동안 교반할 수 있다. 조반응물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제하여 화학식 (38)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0422] 단계 4 - 화학식 (39)의 화합물의 제조

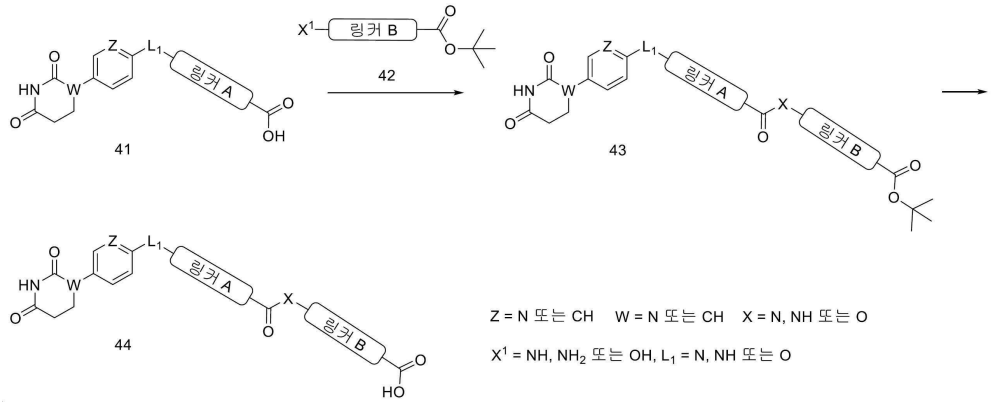
[0423] 화학식 (39)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 얻을 수 있다. 화학식 (38)의 화합물을 요소 및 아세트산과 조합하고 약 90 ℃에서 12 시간 내지 48 시간 동안 교반할 수 있다. 화합물을 추출하기 위하여, 메틸렌 클로라이드와 같은 유기 용매를 첨가하고, 이어서 물 및 염수로 세척할 수 있다. 유기상을 농축할 수 있고, 생성된 생성물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제하여 화학식 (39)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0424] 단계 5 - 화학식 (40)의 화합물의 제조

[0425] 화학식 (40)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 화학식 (39)의 화합물을 THF와 같은 무수 용매 중에 용해시킬 수 있고, Pd/C와 같은 촉매를 첨가하고, 2 내지 24 시간 동안 수소 분위기 하에서 교반할 수 있다. 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축하여 화학식 (40)의 화합물을 얻을 수 있고 이는 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0426] 반응 도식 B5

[0427] 제2 링커 고리 아미드 커플링



[0428]

[0429] 단계 1 - 화학식 (43)의 화합물의 제조

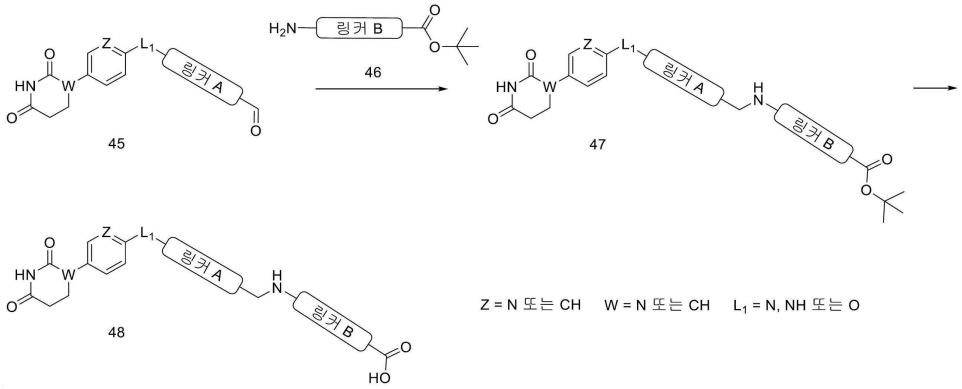
[0430] 화학식 (43)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 화학식 (41) 및 (42)의 화합물을 결합하여 제조될 수 있다. 화학식 (41) 및 (42)의 화합물은 BOP와 같은 커플링 시약 및 DIEA와 같은 염기로 DMF와 같은 적절한 용매 중에서 결합될 수 있다. 실온에서 2 시간 내지 24 시간 동안 교반한 후, 화학식 (43)의 화합물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제할 수 있다.

[0431] 단계 2 - 화학식 (44)의 화합물의 제조

[0432] 화학식 (44)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 화학식 (43)의 화합물을 DCM과 같은 용매에 용해하고 TFA와 같은 적절한 산으로 처리할 수 있다. 2 내지 24 시간 동안 실온에서 교반한 후 반응물을 농축하여 화학식 (44)의 화합물을 염으로서 얻을 수 있고, 이는 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0433] 반응 도식 B6

[0434] 제2 링커 고리 환원적 아민화



[0435]

[0436] 단계 1 - 화학식 (47)의 화합물의 제조

[0437] 화학식 (47)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 화학식 (45) 및 (46)의 화합물을 결합하여 제조될 수 있다. 화학식 (45) 및 (46)의 화합물은 $NaCNBH_3$ 및 아세트산으로 MeOH와 같은 적절한 용매 중에서 결합될 수 있다. 실온에서 2 시간 내지 24 시간 동안 교반한 후, 조반응물을 염수에 희석하고 DCM과 같은 용매로 추출할 수 있다. 화학식 (47)의 화합물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제할 수 있다.

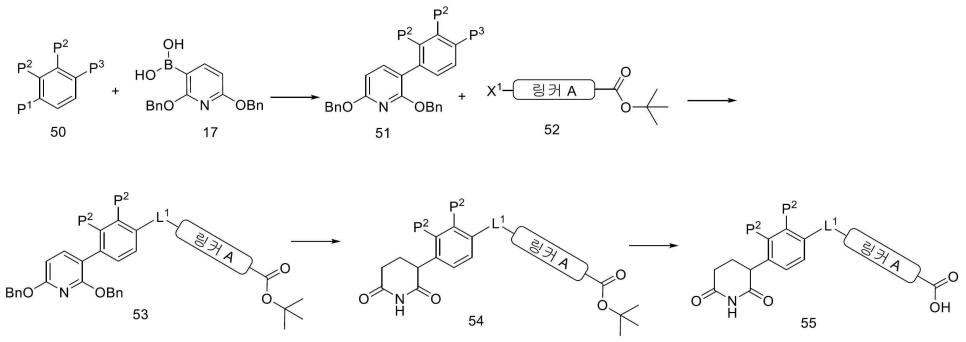
[0438] 단계 2 - 화학식 (48)의 화합물의 제조

[0439] 화학식 (48)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 화학식 (47)의 화합물을 DCM과 같은 용매에 용해하고 TFA와 같은 적절한 산으로 처리할 수 있다. 2 내지 24 시간 동안 실온에서 교반한 후 반응물을 농축하여 화학식 (48)의 화합물을 염으로서 얻을 수 있고, 이는 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래

피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 당 분야에 공지된 임의의 적절한 방법에 의해 정제될 수 있다.

[0440] 반응 도식 B7

[0441] 추가적 아미노 페닐기

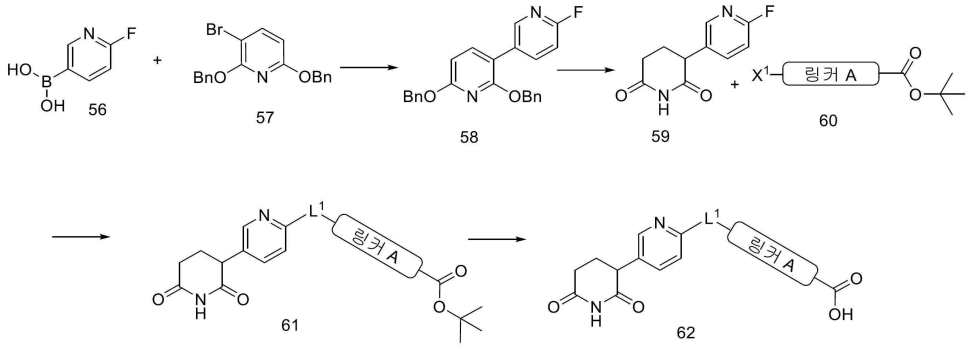


[0442] P^1 = I 또는 Br, 및 P^2 = H 또는 F 또는 메틸, 및 P^3 = Br 또는 Cl, 및 X^1 = NH 또는 NH_2, 및 L_1 = N 또는 NH

[0443] 화학식 (55)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (51)의 화합물은 표준 스즈키-미야우라 조건을 이용하여 화학식 (50) 및 (17)의 화합물을 수성 탄산칼륨과 같은 염기 및 $Pd(dppf)Cl_2$와 같은 촉매의 존재하에 디옥산과 같은 적절한 용매 중에서, 전형적으로 열적 가열 또는 마이크로파 조사와 함께 커플링하여 제조할 수 있다. 화학식 (53)의 화합물은 전형적인 버치왈드-하트위그(Buchwald-Hartwig) 아민화 조건을 이용하여 화학식 (51) 및 (52)의 화합물을 탄산세슘과 같은 염기 및 1,3-비스[2,6-비스(펜탄-3-일)페닐]-2H-이미다졸; 3-클로로피리딘; 염화팔라듐과 같은 촉매의 존재하에 디옥산과 같은 적절한 용매 중에서, 전형적으로 열적 가열 또는 마이크로파 조사와 함께 커플링하여 제조할 수 있다. 화학식 (54)의 화합물은 화학식 (53)의 화합물을 1기압 이상의 수소 기체 하에 탄소 상 팔라듐과 같은 촉매의 존재하에 THF 및 이소프로필알코올의 혼합물과 같은 적절한 용매 중에서 교반하는 것과 같은 수소화분해/수소화 조건으로 처리하여 접근할 수 있다. 화학식 (55)의 화합물은 화학식 (54)의 화합물을 HFIP와 같은 적절한 용매 중에서 TFA와 같은 산으로 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 (55)의 화합물 및 이의 전구체는 당 분야에 공지된 적절한 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있고, 예컨대 반응 혼합물을 수상 및 유기 용매 사이에서 분배한 뒤 관련 층의 여과 또는 농축에 의해 목표 생성물을 분리하는 것에 의할 수 있다. 조생성물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 기법으로 정제할 수 있다.

[0444] 반응 도식 B8

[0445] 추가적 피리딘



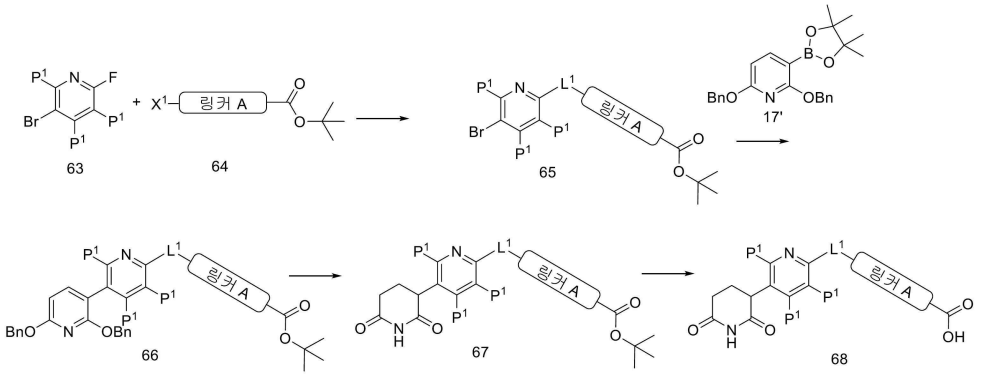
[0446] X^1 = NH 또는 NH_2, 및 L_1 = N 또는 NH

[0447] 화학식 (62)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (58)의 화합물은 표준 스즈키-미야우라 조건을 이용하여 화학식 (56) 및 (57)의 화합물을 수성 인산칼륨과 같은 염기 및 $Pd(dppf)Cl_2$와 같은 촉매의 존재하에 디옥산과 같은 적절한 용매 중에서, 전형적으로 열적 가열 또는 마이크로파 조사와 함께 커플링하여 제조할 수 있다. 화학식 (59)의 화합물은 화학식 (58)의 화합물을 1기압 이상의 수소 기체 하에 탄소 상 팔라듐 및 $Pd(OH)_2$와 같은 촉매의 존재하에 THF와 같은 적절한 용매 중에서 교반하는 것과 같은 수소화분해/수소화 조건으로 처리하여 접근할 수 있다. 화학식 (61)의 화합물은 SNAr 조건 하에서 화학식 (59) 및

(60)의 화합물의 혼합물을 DMSO와 같은 적절한 용매 중에서 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 가열하여 제조할 수 있다. 화학식 (62)의 화합물은 화학식 (61)의 화합물을 DCM/디옥산 혼합물과 같은 적절한 용매 중에서 HCl과 같은 산으로 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 (62)의 화합물 및 이의 전구체는 당 분야에 공지된 적절한 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있고, 예컨대 반응 혼합물을 수상 및 유기 용매 사이에서 분배한 뒤 관련 층의 여과 또는 농축에 의해 목표 생성물을 분리하는 것에 의할 수 있다. 조생성물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 기법으로 추가 정제할 수 있다.

[0448] 반응 도식 B9

[0449] 추가적 피리딘

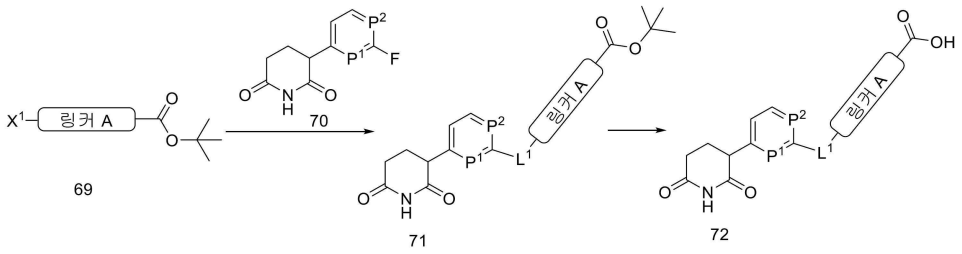


[0450] P^1 = H 또는 메틸, 및 X^1 = NH 또는 NH_2, 및 L_1 = N 또는 NH

[0451] 화학식 (68)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (65)의 화합물은 SNAr 조건 하에서 화학식 (63) 및 (64)의 화합물의 혼합물을 DMSO와 같은 적절한 용매 중에서 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 가열하여 제조할 수 있다. 화학식 (66)의 화합물은 표준 스즈키-미야우라 조건에 의해 화학식 (65) 및 (17')의 화합물을 수성 탄산세슘과 같은 염기 및 Pd(dppf)Cl_2-DCM과 같은 촉매의 존재하에 디옥산과 같은 적절한 용매 중에서, 전형적으로 열적 가열 또는 마이크로파 조사와 함께 커플링하여 접근할 수 있다. 화학식 (67)의 화합물은 화학식 (66)의 화합물을 1기압 이상의 수소 기체 하에 탄소 상 팔라듐과 같은 촉매의 존재하에 THF 및 EtOH의 혼합물과 같은 적절한 용매 중에서 교반하는 것과 같은 수소화분해/수소화 조건으로 처리하여 접근할 수 있다. 화학식 (68)의 화합물은 화학식 (67)의 화합물을 DCM/디옥산 혼합물과 같은 적절한 용매 중에서 HCl과 같은 산으로 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 (68)의 화합물 및 이의 전구체는 당 분야에 공지된 적절한 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있고, 예컨대 반응 혼합물을 수상 및 유기 용매 사이에서 분배한 뒤 관련 층의 여과 또는 농축에 의해 목표 생성물을 분리하는 것에 의할 수 있다. 조생성물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 기법으로 추가 정제할 수 있다.

[0452] 반응 도식 B10

[0453] 추가적 피리딘



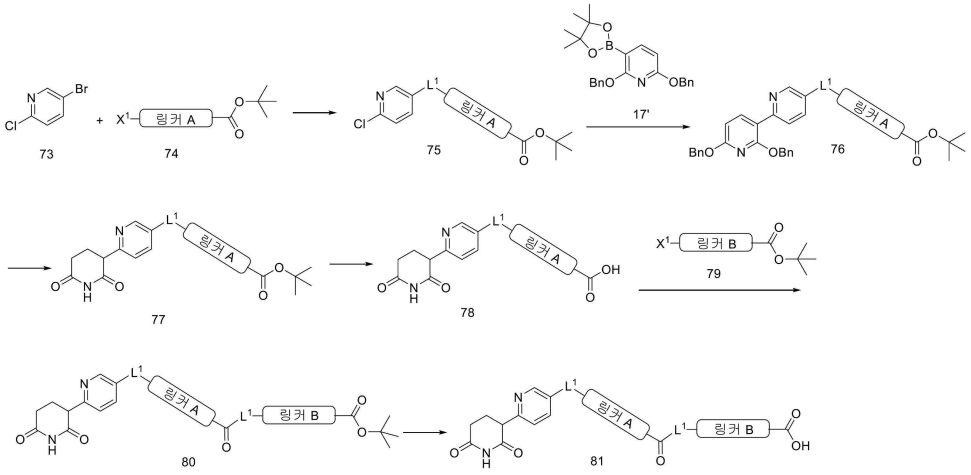
[0454] P^1 = CH 및 P^2 = N, 또는 P^1 = N 및 P^2 = CH, 및 X^1 = NH 또는 NH_2, 및 L_1 = N 또는 NH

[0455] 화학식 (72)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (71)의 화합물은 SNAr 조건 하에서 화학식 (69) 및 (70)의 화합물의 혼합물을 DMSO와 같은 적절한 용매 중에서 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 가열하여 제조할 수 있다. 화학식 (72)의 화합물은 화학식 (71)의 화합물을 DCM/디옥산 혼합물과 같은 적절한 용매 중에서 HCl과 같은 산으로 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 (72)의 화합물 및 이의 전구체는 당 분야에 공지된 적절한 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있고, 예컨대 반응 혼합물을 수상 및 유기 용매 사이에서

분배한 뒤 관련 층의 여과 또는 농축에 의해 목표 생성물을 분리하는 것에 의할 수 있다. 조생성물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 기법으로 추가 정제할 수 있다.

[0456] 반응 도식 B11

[0457] 추가적 피리딘

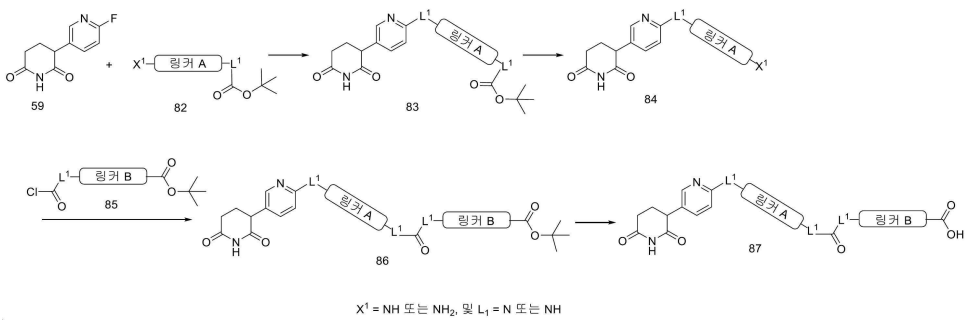


[0458] X^1 = NH 또는 NH_2, 및 L_1 = N 또는 NH

[0459] 화학식 (81)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (75)의 화합물은 전형적인 버치왈드-하트위그(Buchwald-Hartwig) 아민화 조건에 의해 화학식 (73) 및 (74)의 화합물을 소듐 tert-부톡사이드와 같은 염기, 잔트포스와 같은 리간드 및 $Pd_2(dba)_3$과 같은 촉매의 존재하에 디옥산과 같은 적절한 용매 중에서, 전형적으로 열적 가열 또는 마이크로파 조사와 함께 커플링하여 접근할 수 있다. 화학식 (76)의 화합물은 표준 스즈키-미야우라 조건에 의해 화학식 (75) 및 (17')의 화합물을 탄산칼륨과 같은 염기 및 $Pd(PPh_3)_4$와 같은 촉매의 존재하에 THF/물 혼합물과 같은 적절한 용매 중에서, 전형적으로 열적 가열 또는 마이크로파 조사와 함께 커플링하여 제조할 수 있다. 화학식 (77)의 화합물은 화학식 (76)의 화합물을 1기압 이상의 수소 기체 하에 탄소 상 팔라듐과 같은 촉매의 존재하에 THF와 같은 적절한 용매 중에서 교반하는 것과 같은 수소화분해/수소화 조건으로 처리하여 접근할 수 있다. 화학식 (78)의 화합물은 화학식 (77)의 화합물을 디옥산과 같은 적절한 용매 중에서 HCl과 같은 산으로 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 (80)의 화합물은 화학식 (78) 및 (79)의 화합물을 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 BOP와 같은 표준 아미드 결합 형성 조건 하에 DMF와 같은 적절한 용매 중에서 커플링하여 제조할 수 있다. 화학식 (81)의 화합물은 화학식 (80)의 화합물을 HFIP와 같은 적절한 용매 중에서 TFA와 같은 산으로 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 (81)의 화합물 및 이의 전구체는 당 분야에 공지된 적절한 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있고, 예컨대 반응 혼합물을 수상 및 유기 용매 사이에서 분배한 뒤 관련 층의 여과 또는 농축에 의해 목표 생성물을 분리하는 것에 의할 수 있다. 조생성물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 기법으로 추가 정제할 수 있다.

[0460] 반응 도식 B12

[0461] 요소



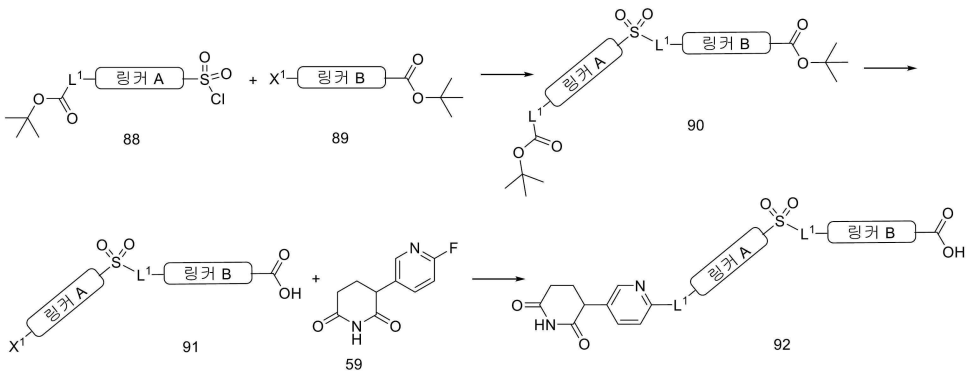
[0462] X^1 = NH 또는 NH_2, 및 L_1 = N 또는 NH

[0463] 화학식 (87)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (83)의 화합물은 SNAr 조건 하에서 화학식 (59) 및 (82)의 화합물의 혼합물을 DMSO와 같은 적절한 용매 중에서 트리에틸아민과 같은

염기의 존재하에 가열하여 제조할 수 있다. 화학식 (84)의 화합물은 화학식 (83)의 화합물을 DCM과 같은 적절한 용매 중에서 TFA와 같은 산으로 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 (86)의 화합물은 화학식 (84)의 화합물을 화학식 (85)의 화합물과 촉매 및 피리딘과 같은 염기 및 DCM과 같은 용매의 존재하에, 전형적으로 가열과 함께 반응시켜 제조할 수 있다. 화학식 (87)의 화합물은 화학식 (86)의 화합물을 DCM과 같은 적절한 용매 중에서 TFA와 같은 산으로 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 (87)의 화합물 및 이의 전구체는 당 분야에 공지된 적절한 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있고, 예컨대 반응 혼합물을 수상 및 유기 용매 사이에서 분배한 뒤 관련 층의 여과 또는 농축에 의해 목표 생성물을 분리하는 것에 의할 수 있다. 조생성물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 기법으로 추가 정제할 수 있다.

[0464] 반응 도식 B13

[0465] 설폰아미드

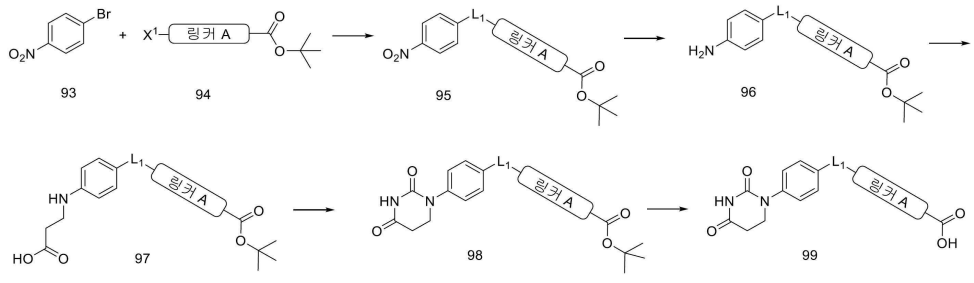


[0466] X^1 = NH 또는 NH_2, 및 L_1 = N 또는 NH

[0467] 화학식 (92)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (90)의 화합물은 화학식 (88)의 화합물을 화학식 (89)의 화합물과 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 DCM과 같은 적절한 용매 중에서 반응시켜 제조할 수 있다. 화학식 (91)의 화합물은 화학식 (90)의 화합물을 DCM과 같은 적절한 용매 중에서 TFA와 같은 산으로 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 (92)의 화합물은 SNAr 조건 하에서 화학식 (59) 및 (91)의 화합물의 혼합물을 DMSO와 같은 적절한 용매 중에서 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 가열하여 제조할 수 있다. 화학식 (92)의 화합물 및 이의 전구체는 당 분야에 공지된 적절한 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있고, 예컨대 반응 혼합물을 수상 및 유기 용매 사이에서 분배한 뒤 관련 층의 여과 또는 농축에 의해 목표 생성물을 분리하는 것에 의할 수 있다. 조생성물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 기법으로 추가 정제할 수 있다.

[0468] 반응 도식 B14

[0469] 추가적 페닐 디하이드로우라실



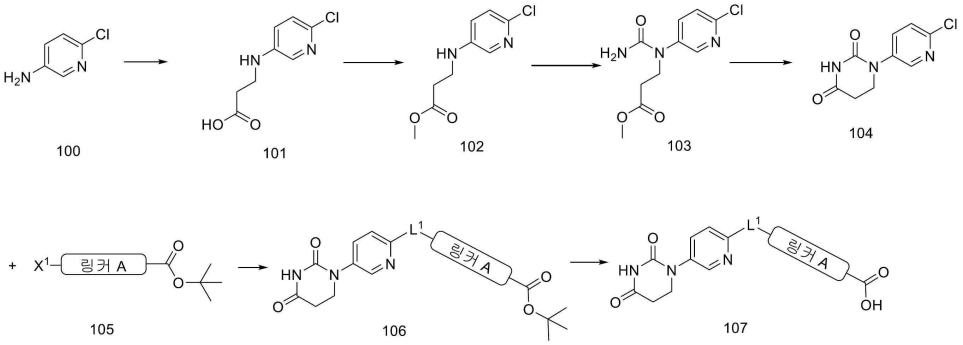
[0470] X^1 =NH 또는 NH_2, 및 L_1 = N 또는 NH

[0471] 화학식 (99)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (95)의 화합물은 전형적인 버치왈드-하트위그(Buchwald-Hartwig) 아민화 조건을 이용하여 화학식 (93) 및 (94)의 화합물을 탄산세슘과 같은 염기 및 1,3-비스[2,6-비스(펜탄-3-일)페닐]-2H-이미다졸; 3-클로로피리딘; 염화팔라듐과 같은 촉매의 존재하에 디옥산과 같은 적절한 용매 중에서, 전형적으로 열적 가열 또는 마이크로파 조사와 함께 커플링하여 제조할 수 있다. 화학식 (96)의 화합물은 화학식 (95)의 화합물을 아연 분말 및 염화암모늄 수용액과 같은 환원

조건으로 THF와 같은 적절한 용매 중에서 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 (97)의 화합물은 화학식 (96)의 화합물을 톨루엔과 같은 적절한 용매 중에서, 전형적으로 가열과 함께 아크릴산으로 처리하여 접근할 수 있다. 화학식 (98)의 화합물은 화학식 (97)의 화합물을 환류중인 아세트산 중에서 요소로 처리하여 얻을 수 있다. 화학식 (99)의 화합물은 화학식 (98)의 화합물을 HFIP와 같은 적절한 용매 중에서 TFA와 같은 산으로 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 (99)의 화합물 및 이의 전구체는 당 분야에 공지된 적절한 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있고, 예컨대 반응 혼합물을 수상 및 유기 용매 사이에서 분배한 뒤 관련 층의 여과 또는 농축에 의해 목표 생성물을 분리하는 것에 의할 수 있다. 조생성물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 기법으로 추가 정제할 수 있다.

[0472] 반응 도식 B15

[0473] 추가적 피리딜 디하이드로우라실

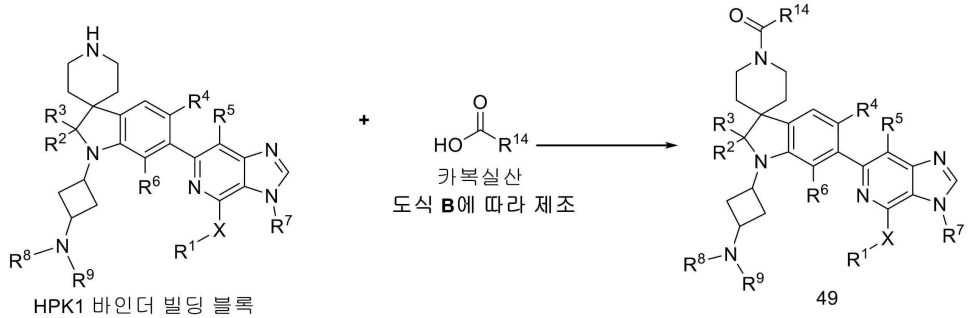


[0474] X^1 =NH 또는 NH_2, 및 L_1 = N 또는 NH

[0475] 화학식 (107)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법으로 제조될 수 있다. 예를 들어, 화학식 (101)의 화합물은 화학식 (100)의 화합물을 톨루엔과 같은 적절한 용매 중에서, 전형적으로 가열과 함께 아크릴산으로 처리하여 접근할 수 있다. 화학식 (102)의 화합물은 화학식 (101)의 화합물을 용매로서 메탄올 중에서 $SOCl_2$로 처리하여 얻을 수 있다. 화학식 (103)의 화합물은 화학식 (102)의 화합물을 아세트산/DCM 혼합물과 같은 적절한 용매 중에서 포타슘 시아네이트로 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 (104)의 화합물은 화학식 (103)의 화합물을 THF와 같은 적절한 용매 중에서 포타슘 실라놀레이트와 같은 염기로 처리하여 얻을 수 있다. 화학식 (106)의 화합물은 전형적인 버치왈드-하트위그(Buchwald-Hartwig) 아민화 조건을 이용하여 화학식 (104) 및 (105)의 화합물을 탄산세슘과 같은 염기 및 1,3-비스[2,6-비스(펜탄-3-일)페닐]-2H-이미다졸; 3-클로로피리딘; 염화팔라듐과 같은 촉매의 존재하에 디옥산과 같은 적절한 용매 중에서, 전형적으로 열적 가열 또는 마이크로파 조사와 함께 커플링하여 제조할 수 있다. 화학식 (107)의 화합물은 화학식 (106)의 화합물을 디옥산과 같은 적절한 용매 중에서 HCl과 같은 산으로 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 (107)의 화합물 및 이의 전구체는 당 분야에 공지된 적절한 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있고, 예컨대 반응 혼합물을 수상 및 유기 용매 사이에서 분배한 뒤 관련 층의 여과 또는 농축에 의해 목표 생성물을 분리하는 것에 의할 수 있다. 조생성물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 기법으로 추가 정제할 수 있다.

[0476] 반응 도식 C1

[0477] 최종 화합물

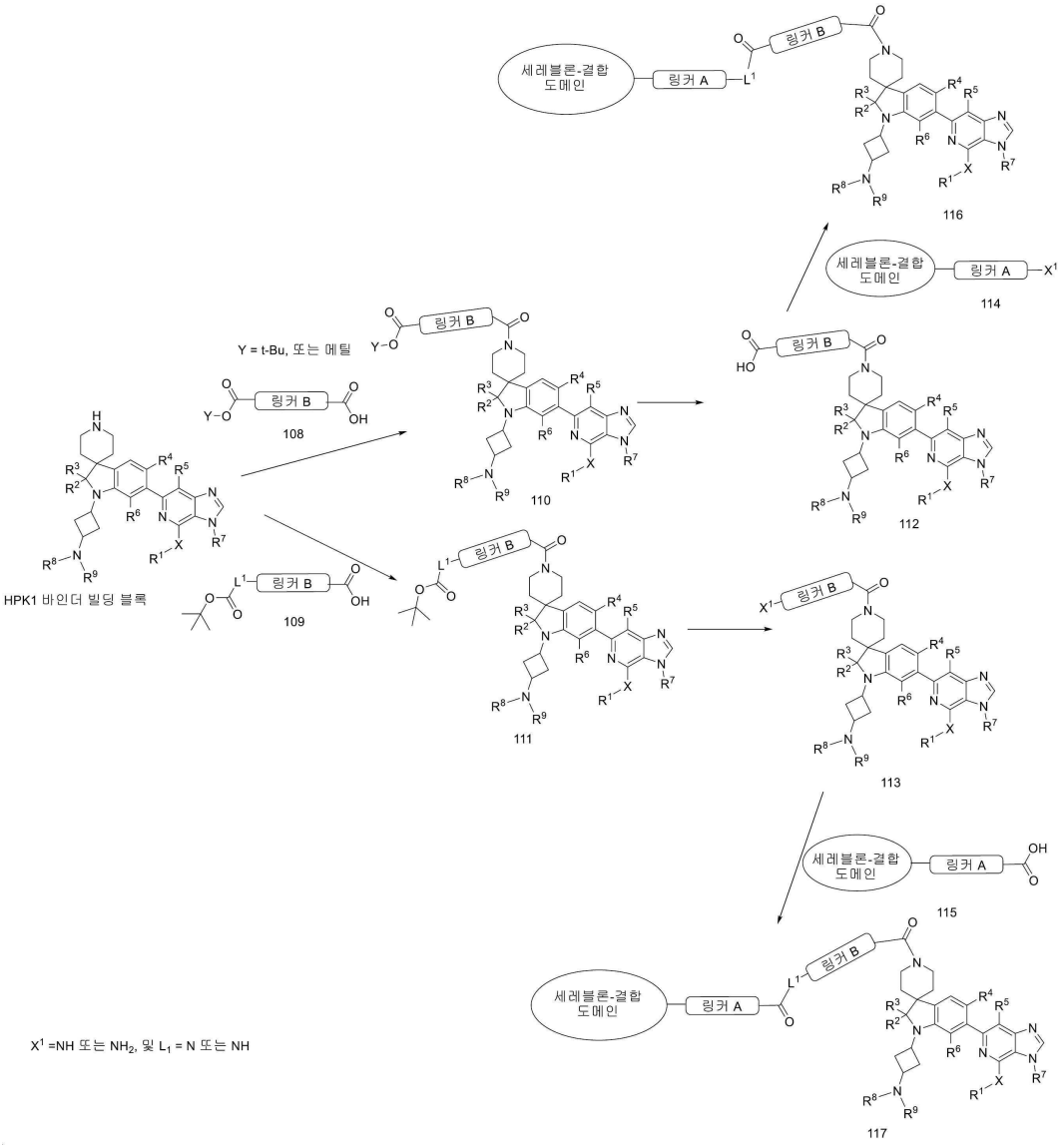


[0478]

[0479] 반응 도식 A에 따라 제조된 HPK1 바인더 빌딩 블록은 아민 모이어티 또는 카복실 모이어티와 같은 적어도 하나의 반응성 자리를 전형적으로 갖고, 이는 도식 B에 기술한 모이어티에 추가로 커플링될 수 있다. 한 특정 예에서(반응 도식 C1에 도시한 구조), HPK1 바인더 빌딩 블록(반응 도식 A에 따라 제조)의 유리 피페리딘 NH기는 당분야에 공지된 조건 하에서 반응 도식 B에 따라 제조된 카복실산과 커플링되어 화학식 49의 화합물을 생성할 수 있다. 예를 들어, HPK1 바인더 빌딩 블록 아민은 BOP, EDCI, 또는 HATU와 같은 시약의 존재하에 DMF와 같은 용매 중에서 HOBT와 같은 첨가제를 임의로 포함하여, 그리고 때때로 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 카복실산과 결합될 수 있다. 반응 혼합물을 15 분 내지 48 시간 동안 실온에서 전형적으로 교반하고, 생성물을 플래시 크로마토그래피 또는 분취용 HPLC와 같은 정제 방법으로 분리한다. 어떤 경우에는 정제 방법에 앞서 EtOAc 또는 DCM과 같은 유기 용매에 의한 희석, 물 또는 염화나트륨, 중탄산나트륨 또는 염화수소의 수용액에 의한 세척, 황산나트륨 상의 건조, 여과 및 농축을 포함하는 임의의 워크업(workup)이 선행된다.

[0480] 반응 도식 C2

[0481] 최종 화합물, 모듈식 접근법



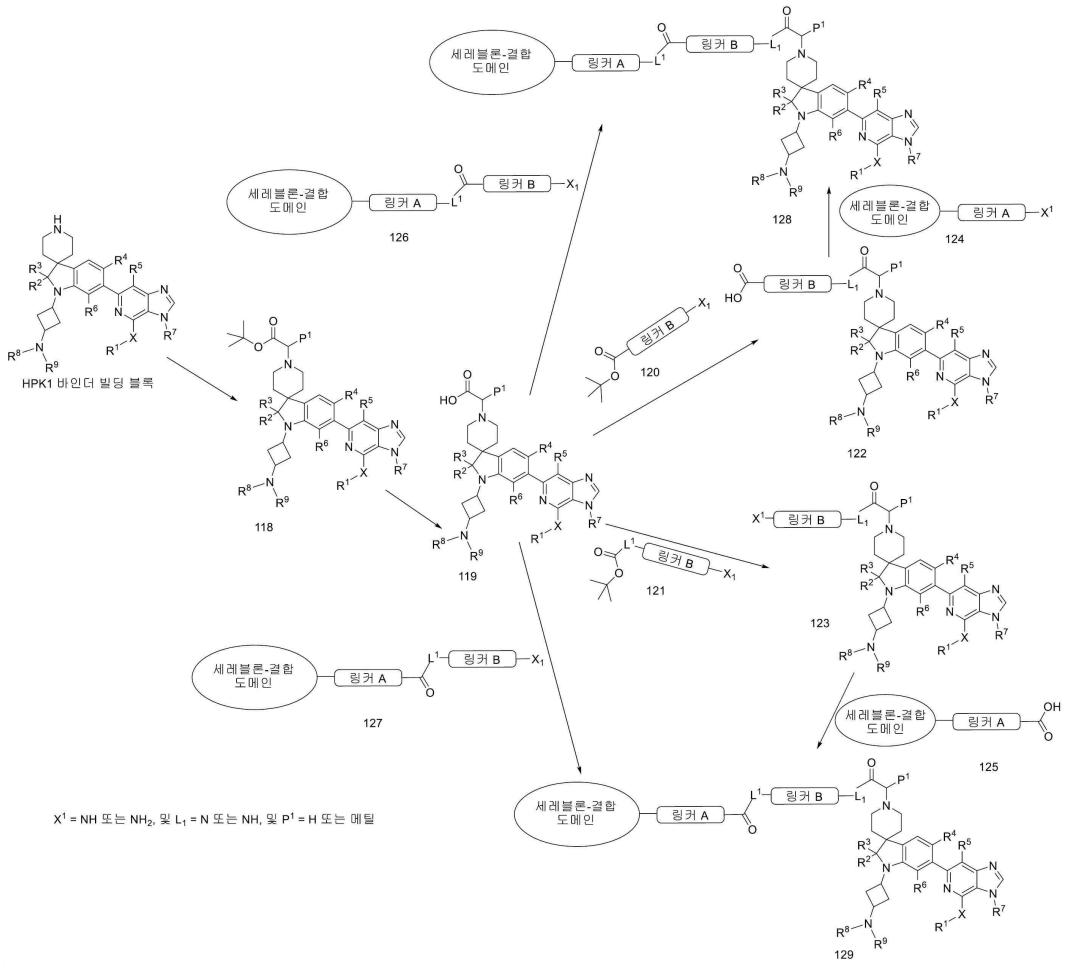
[0482]

[0483] 최종 화합물 조립에 대한 모듈식 접근법도 당 분야에 공지된 방법을 이용하여 가능하다. 예를 들어, HPK1 바인더 빌딩 블록을 HATU와 같은 표준 아미드 결합 형성 조건 하에서 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 DMF와 같은 적절한 용매 중에서 화학식 (108) 및 (109)의 화합물과 커플링하여 화학식 (110) 및 (111)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (110)의 화합물은 DCM과 같은 적절한 용매 중에서 TFA와 같은 산성 가수분해 조건(Y=t-Bu일 때)으로, 또는 물/THF 혼합물과 같은 적절한 용매 중에서 LiOH와 같은 염기성 조건(Y=메틸일 때)으로 화학식 (108)의 화합물을 처리하여 제조할 수 있다. 최종 화합물은 HATU와 같은 표준 아미드 결합 형성 조건 하에서 DIPEA와 같

은 염기의 존재하에 DMF와 같은 적절한 용매 중에서 화학식 (113)의 화합물을 화학식 (115)의 화합물과 커플링하여 화학식 (117)의 화합물을 얻거나 화학식 (112)의 화합물을 화학식 (114)의 화합물과 커플링하여 화학식 (116)의 화합물을 얻음으로써 제조할 수 있다. 화학식 (116) 및 (117)의 화합물 및 이의 전구체는 당 분야에 공지된 적절한 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있고, 예컨대 반응 혼합물을 수상 및 유기 용매 사이에서 분배한 뒤 관련 층의 여과 또는 농축에 의해 목표 생성물을 분리하는 것에 의할 수 있다. 조생성물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 기법으로 추가 정제할 수 있다.

[0484] 반응 도식 C3

[0485] 알킬화 최종 화합물



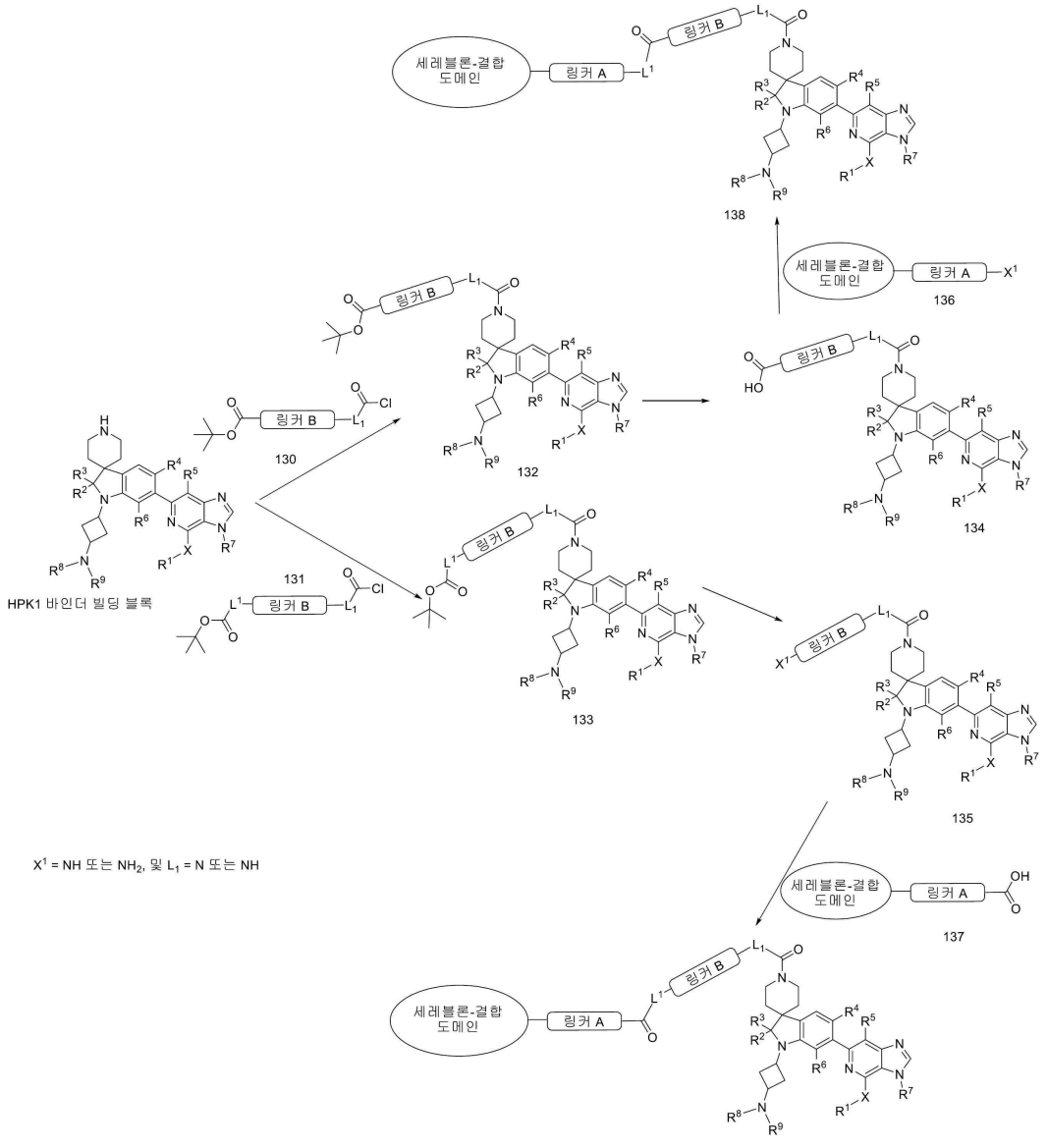
[0486]

[0487] 화학식 (128) 및 (129)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, HPK1 바인더 빌딩 블록을 tert-부틸 브로모아세테이트 또는 tert-부틸 2-브로모프로파노에이트로 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에 DCM과 같은 적절한 용매의 존재하에 알킬화하여 화학식 (118)의 화합물을 제공할 수 있다. 화학식 (119)의 화합물은 화학식 (118)의 화합물을 HCl과 같은 산으로 디옥산 및 빙초산의 혼합물과 같은 적절한 용매 중에서 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 (122) 및 (123)의 화합물은 화학식 (119)의 화합물을 화학식 (120) 및 (121)의 화합물과 BOP와 같은 표준 아미드 결합 형성 조건 하에서 DIPEA와 같은 염기 및 DMF와 같은 적절한 용매의 존재하에 먼저 커플링한 뒤, TFA와 같은 산으로 DCM과 같은 적절한 용매 중에서 처리함으로써 접근할 수 있다. 화학식 (128) 및 (129)의 화합물은 BOP와 같은 표준 아미드 결합 형성 조건 하에서 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 DMF와 같은 적절한 용매 중에서 화학식 (123) 및 (125)의 화합물을 또는 화학식 (122) 및 (124)의 화합물을 커플링하여 제조할 수 있다. 대안으로, 화학식 (119)의 화합물은 BOP와 같은 표준 아미드 결합 형성 조건 하에서 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 DMF와 같은 적절한 용매 중에서 화학식 (126) 또는 (127)의 화합물에 커플링하여 화학식 (128) 및 (129)의 화합물로 직접 전환될 수 있다. 화학식 (128) 및 (129)의 화합물 및 이의 전구체는 당 분야에 공지된 적절한 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있고, 예컨대 반응 혼합물을 수상 및 유기 용매 사이에서 분배한 뒤 관련 층의 여과 또는 농축에 의해 목표 생성물을 분리하는 것에 의할 수 있다. 조생성물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 기법으로 추가 정제

할 수 있다.

[0488] 반응 도식 C4

[0489] 요소 함유 최종 화합물

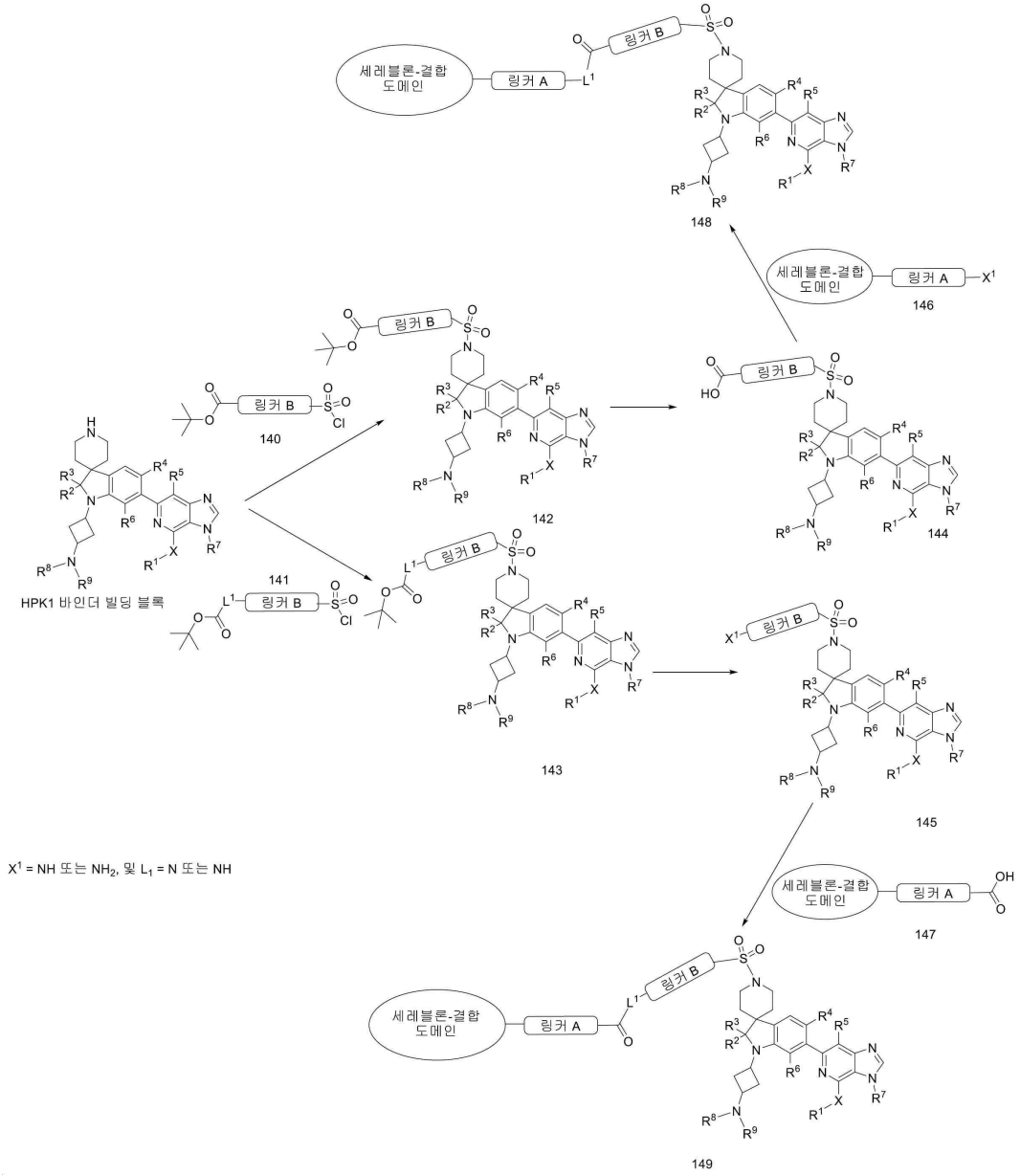


[0490]

[0491] 화학식 (138) 및 (139)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, HPK1 바인더 빌딩 블록을 트리에틸아민과 같은 염기의 존재하에 DCM과 같은 적절한 용매 중에서, 전형적으로 가열과 함께 화학식 (130) 및 (131)의 화합물로 처리할 수 있다. 화학식 (134) 및 (135)의 화합물은 화학식 (132) 및 (133)의 화합물을 TFA와 같은 산으로 DCM과 같은 적절한 용매 중에서 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 (138) 및 (139)의 화합물은 화학식 (134)의 화합물을 화학식 (136)의 화합물과 그리고 화학식 (135)의 화합물을 화학식 (137)의 화합물과 BOP와 같은 표준 아미드 결합 형성 조건 하에서 DIPEA와 같은 염기 및 DMF와 같은 적절한 용매의 존재하에 커플링함으로써 접근할 수 있다. 화학식 (138) 및 (139)의 화합물 및 이의 전구체는 당 분야에 공지된 적절한 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있고, 예컨대 반응 혼합물을 수상 및 유기 용매 사이에서 분배한 뒤 관련 층의 여과 또는 농축에 의해 목표 생성물을 분리하는 것에 의할 수 있다. 조생성물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 기법으로 추가 정제할 수 있다.

[0492] 반응 도식 C5

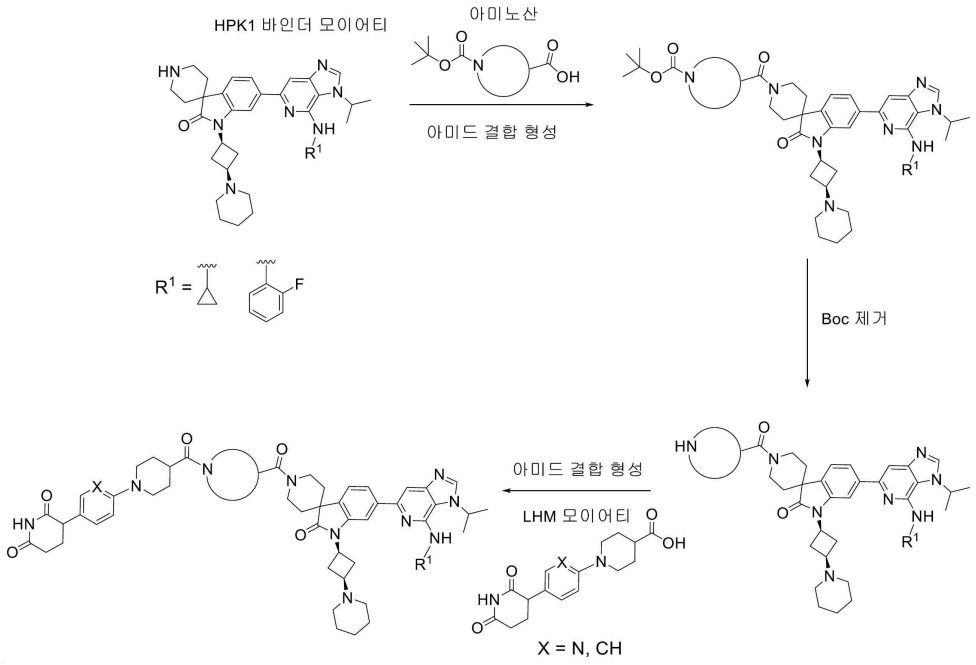
[0493] 설폰아미드 함유 최종 화합물



[0494]

[0495] 화학식 (148) 및 (149)의 화합물은 당 분야에 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 예를 들어, HPK1 바인더 빌딩 블록을 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 DMF와 같은 적절한 용매 중에서 화학식 (140) 및 (141)의 화합물로 처리할 수 있다. 화학식 (144) 및 (145)의 화합물은 화학식 (142) 및 (143)의 화합물을 HCl과 같은 산으로 DCM/디옥산의 혼합물과 같은 적절한 용매 중에서 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 (148) 및 (149)의 화합물은 화학식 (144)의 화합물을 화학식 (146)의 화합물과 그리고 화학식 (145)의 화합물을 화학식 (147)의 화합물과 BOP와 같은 표준 아미드 결합 형성 조건 하에서 DIPEA와 같은 염기 및 DMF와 같은 적절한 용매의 존재하에 커플링함으로써 접근할 수 있다. 화학식 (148) 및 (149)의 화합물 및 이의 전구체는 당 분야에 공지된 적절한 방법에 의해 분리 및 정제될 수 있고, 예컨대 반응 혼합물을 수상 및 유기 용매 사이에서 분배한 뒤 관련 층의 여과 또는 농축에 의해 목표 생성물을 분리하는 것에 의할 수 있다. 조생성물을 실리카 겔 상 크로마토그래피, 역상 크로마토그래피, 연화, 침전, 또는 결정화와 같은 기법으로 추가 정제할 수 있다.

[0496] 반응 도식 AA



[0497]

[0498] 단계 1. HPK1 바인더 모이어티와 Boc-아미노산 간 아미드 결합 형성

[0499] NMP 중 바코드된(barcoded) Boc-아미노산 스톡(0.1 M, eq = 10 umol)을 Hamilton Storage Q20 유닛으로부터 입수하여 1.3m Hamilton Robotics Vantage 시스템의 덱(deck) 상에 놓았다. HPK1 바인더 모이어티를 V 바닥 20 mL 바이알 내 NMP 중에 용해하고(0.1M) 1.3m Vantage의 덱 상에 바이알 랙(rack)으로 놓았다. Boc-아미노산 스톡으로부터 100 μL를 96 딥(deep) 웰 플레이트의 대응 웰로 이동시킨 후, DIEA(0.2 M, 2 eq), DIC(0.1 M, 1 eq) 및 HOBT(0.1 M, 1 eq)를 각각 첨가하였다. 활성화를 위해 플레이트를 10 분 동안 600 rpm에서 흔들었다. HPK1 바인더 스톡으로부터 100 uL를 앞선 96 딥 웰 플레이트의 대응 웰로 이동시키고, 아미드 결합 형성을 위해 플레이트를 밀봉하고 600 rpm에서 밤새 흔들었다.

[0500] 단계 2. 탈보호

[0501] 단계 1에서 얻은 조생성물을 40℃에서 6 시간 동안 가열과 함께 Genevac HT12 기기 내에서 진공 하에 건조한 뒤, 각 웰에 50% TFA/DCM 혼합물 500 μL를 첨가하였다. 플레이트를 600 rpm에서 60 분 동안 흔든 다음, 40℃에서 밤새 가열과 함께 Genevac HT12 기기 내에서 진공 하에 건조하였다. DMF를 각 웰에 첨가하고(300 μL) 조혼합물로부터 잔류 TFA를 제거하는 것을 보조하기 위해 증발을 6 시간 동안 반복하였다.

[0502] 단계 3. LHM 모이어티와의 최종 아미드 결합

[0503] 앞선 단계의 조혼합물을 NMP 중 7% DIEA 200 μL에 용해하고 1.3m Vantage 시스템의 덱 상에 다시 놓았다. LHM 모이어티를 V 바닥 20 mL 바이알 내에 NMP 중 20% DIEA(0.14 M)으로 용해하고 1.3m Vantage 시스템의 덱 상에 바이알 랙으로 놓았다. DIC(0.4 M, 1 eq) 및 HOBT(0.4 M, 1 eq) 혼합물을 V 바닥 20 mL 바이알로 이동시킨 후 활성화를 위해 바이알 랙을 10 분 동안 600 rpm에서 흔들었다. 생성된 활성화 혼합물 120 μL를 대응 웰로 이동시키고, 아미드 결합 형성을 위해 플레이트를 밀봉하고 600 rpm에서 밤새 흔들었다. 조혼합물을 역상 HPLC 정제에 그대로 투입하였다.

[0504] 정의

[0505] 하기의 설명은 예시적인 방법, 파라미터 등을 설명한다. 그러나, 이러한 설명은 본 개시의 범위에 대한 제한으로서 의도된 것이 아니고 대신에 예시적인 구현예의 설명으로서 제공되는 것이 인식되어야 한다.

[0506] 두 개의 문자 또는 기호 사이에 있지 않은 대시 ("-")는 치환기에 대한 부착 지점을 나타내기 위하여 사용된다. 예를 들면, -C(O)NH_2는 탄소 원자를 통하여 부착된다. 화학 기의 앞 또는 끝에서 대시는 편의의 문제이고; 화학 기는 이의 보통의 의미를 잃지 않고 하나 이상의 대시를 사용하거나 사용하지 않고 표현될 수 있다. 구조 내의 선을 통과하여 그려지는 물결선은 기의 부착 지점을 나타낸다. 화학적으로 또는 구조적으로 요구되지 않는

한, 화학 기가 작성되거나 명명된 순서에 의해 방향성이 표시되거나 암시되지 않는다.

[0507] 접두사 "C_{u-v}"는 다음의 기가 u 내지 v개의 탄소 원자를 갖는 것을 나타낸다. 예를 들면, "C_{1-6} 알킬"은 알킬 기가 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 것을 나타낸다.

[0508] 본원에서 "약"의 값 또는 파라미터에 대한 언급은 그 값 또는 파라미터 그 자체에 관한 구현예를 포함 (및 설명)한다. 특정 구현예에서, 용어 "약"은 표시된 양의 ± 10%를 포함한다. 다른 구현예에서, 용어 "약"은 표시된 양의 ± 5%를 포함한다. 특정한 다른 구현예에서, 용어 "약"은 표시된 양의 ± 1%를 포함한다. 또한, 용어 "약 X"에는 "X"에 대한 설명이 포함된다. 또한, 단수형 "하나의" 및 "그"는 문맥이 명백하게 달리 지시하지 않는 한 복수의 언급을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "그 화합물"에 대한 언급은 복수의 이러한 화합물을 포함하고 "그 분석"에 대한 언급은 당 분야의 통상의 기술자들에게 공지된 하나 이상의 분석 및 이의 등가물에 대한 언급을 포함한다.

[0509] "알킬"은 불포화를 포함하지 않는 비분지형 또는 분지형 포화 탄화수소 사슬을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 알킬은 1 내지 20 개의 탄소 원자 (즉, C_{1-20} 알킬), 1 내지 12 개의 탄소 원자 (즉, C_{1-12} 알킬), 1 내지 8 개의 탄소 원자 (즉, C_{1-8} 알킬), 1 내지 6 개의 탄소 원자 (즉, C_{1-6} 알킬), 또는 1 내지 4 개의 탄소 원자 (즉, C_{1-4} 알킬)를 갖는다. 알킬 기의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 펜틸, 2-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 헥실, 2-헥실, 3-헥실, 및 3-메틸펜틸을 포함한다. 특정 개수의 탄소를 갖는 알킬 잔기가 화학 명칭으로 명명되거나 분자식으로 식별되는 경우, 해당 개수의 탄소를 갖는 모든 위치 이성질체(positional isomers)가 포함될 수 있고; 따라서, 예를 들면, "부틸"은 n-부틸 (즉, $-(CH_2)_3CH_3$), sec-부틸 (즉, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 이소부틸 (즉, $-CH_2CH(CH_3)_2$) 및 tert-부틸 (즉, $-C(CH_3)_3$)을 포함하고; "프로필"은 n-프로필 (즉, $-(CH_2)_2CH_3$) 및 이소프로필 (즉, $-CH(CH_3)_2$)을 포함한다.

[0510] "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 불포화를 포함하지 않고 1 내지 20개의 탄소 원자, 또는 보다 일반적으로 1 내지 12 개의 탄소 원자 (C_{1-12} 알킬렌), 또는 1 내지 8 개의 탄소 원자 (C_{1-8} 알킬렌), 또는 1 내지 3 개의 탄소 원자 (C_{1-3} 알킬렌) 예를 들어, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, n-부틸렌 등을 갖는, 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는 비분지형 또는 분지형 2가의 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알킬렌 사슬은 사슬 내의 하나의 탄소를 통하거나 또는 사슬 내의 임의의 두 개의 탄소를 통하여 분자의 나머지 및 라디칼 기에 부착될 수 있다.

[0511] "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합을 포함하고 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_{2-20} 알케닐), 또는 보다 일반적으로 2 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C_{2-12} 알케닐), 2 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C_{2-8} 알케닐), 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_{2-6} 알케닐), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 (즉, C_{2-4} 알케닐)를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 알케닐 기의 예는 에테닐, 프로페닐, (1,2-부타디엔일 및 1,3-부타디엔일을 포함하는) 부타디엔일을 포함한다.

[0512] "알케닐렌" 및 "알케닐렌 사슬"은 적어도 하나의 이중 결합을 포함하고, 2 내지 20개의 탄소 원자, 또는 보다 일반적으로 2 내지 12개의 탄소 원자, 또는 2 내지 8개의 탄소 원자, 예를 들어, 에테닐렌, 프로페닐렌, n-부테닐렌, 등을 갖는, 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는 비분지형 또는 분지형 2가의 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알케닐렌 사슬은 단일 결합을 통하여 분자의 나머지에, 그리고 이중 결합 또는 단일 결합을 통하여 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지 및 라디칼 기에 대한 알케닐렌 사슬의 부착 지점은 하나의 탄소 또는 사슬 내의 임의의 2개의 탄소를 통하여 이루어질 수 있다.

[0513] "알킨일"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합을 포함하고 2 내지 20개의 탄소 원자 (즉, C_{2-20} 알킨일), 또는 보다 일반적으로 2 내지 12개의 탄소 원자 (즉, C_{2-12} 알킨일), 또는 보다 일반적으로 2 내지 8개의 탄소 원자 (즉, C_{2-8} 알킨일), 2 내지 6개의 탄소 원자 (즉, C_{2-6} 알킨일), 또는 2 내지 4개의 탄소 원자 (즉, C_{2-4} 알킨일)를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 용어 "알킨일"은 또한 하나의 삼중 결합 및 하나의 이중 결합을 갖는 이러한 기를 포함한다.

[0514] "알킨일렌" 및 "알킨일렌 사슬"은 적어도 하나의 삼중 결합을 포함하고 2 내지 20개의 탄소 원자, 또는 보다 일반적으로 2 내지 12개의 탄소 원자, 또는 2 내지 8개의 탄소 원자를 갖는, 분자의 나머지를 라디칼 기에 연결하는 비분지형 또는 분지형 2가의 탄화수소 사슬을 지칭한다. 알킨일렌 사슬은 단일 결합을 통하여 분자의 나머

지에, 그리고 이중 결합 또는 단일 결합을 통하여 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지 및 라디칼 기에 대한 알킨일렌 사슬의 부착 지점은 하나의 탄소 또는 사슬 내의 임의의 2개의 탄소를 통하여 이루어질 수 있다.

[0515] "알콕시"는 "알킬-O-" 기를 지칭한다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, tert-부톡시, sec-부톡시, n-펜톡시, n-헥속시, 및 1,2-디메틸부톡시를 포함한다.

[0516] "할로알콕시"는 하나 이상의 수소 원자가 할로겐으로 대체된, 위에 정의된 바와 같은 알콕시 기를 지칭한다.

[0517] "알킬티오"는 "알킬-S-" 기를 지칭한다.

[0518] "아미노"는 $-NR^yR^y$ 기를 지칭하고, 각각의 R^y는 독립적으로 수소, 알킬, 알켄일, 알킨일, 아릴, 헤테로사이클릴, 사이클로알킬 또는 헤테로아릴로 구성된 군로부터 선택되고, 이들 각각은 본원에 정의된 바와 같이, 임의로 치환되는다.

[0519] "아릴"은 단일 고리 (예를 들어, 모노사이클릭) 또는 융합 시스템을 포함하는 다수의 고리 (예를 들어, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭)를 갖는 방향족 카보사이클릭 기를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 아릴은 6 내지 20 개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{6-20} 아릴), 6 내지 15 개의 탄소 고리 원자 (즉, C_{6-15} 아릴), 또는 6 내지 10 개의 탄소 고리 원자 (즉, C_{6-10} 아릴)를 갖는다. 아릴 기의 예는 페닐, 나프틸, 플루오렌일, 및 안트릴을 포함한다. 그러나, 아릴은 어떤 식으로든 아래에 정의된 헤테로아릴을 포함하거나 이와 중첩되지 않는다. 하나 이상의 아릴 기가 헤테로아릴과 융합되는 경우, 생성된 고리 시스템은 헤테로아릴이다. 하나 이상의 아릴 기가 헤테로사이클릴과 융합되는 경우, 생성된 고리 시스템은 헤테로사이클릴이다.

[0520] "시아노"는 -CN 기를 지칭한다.

[0521] "케토" 또는 "옥소"는 =O 기를 지칭한다.

[0522] "카바모일"은 $-O-C(O)NR^yR^z$ 기를 지칭하는 "O-카바모일" 기 및 $-NR^yC(O)OR^z$ 기를 지칭하는 "N-카바모일" 둘 다를 지칭하고, R^y 및 R^z는 독립적으로 수소, 알킬, 아릴, 할로알킬, 또는 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다.

[0523] "카복실" 또는 "카복실산"은 -C(O)OH를 지칭한다.

[0524] "에스테르"는 -OC(O)R 및 -C(O)OR 둘 다를 지칭하고, R은 치환기이고; 이들 각각은 본원에 정의된 바와 같이, 임의로 치환될 수 있다.

[0525] "사이클로알킬"은 단일 고리, 또는 융합, 가교, 및 스피로 고리 시스템을 포함하는 다수의 고리를 갖는 포화되거나 부분적으로 불포화된 사이클릭 알킬 기를 지칭한다. 용어 "사이클로알킬"은 사이클로알켄일 기 (즉, 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 사이클릭 기)를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 사이클로알킬은 3 내지 15개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-20} 사이클로알킬), 3 내지 12개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-12} 사이클로알킬), 3 내지 10개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-10} 사이클로알킬), 3 내지 8개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-8} 사이클로알킬), 또는 3 내지 6개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-6} 사이클로알킬)를 갖는다. 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 및 바이사이클로[2.2.2]옥탄-1-일을 포함한다. 사이클로알킬은 단일 고리 원자에 의해 (예를 들어, 치환기로서) 또는 2개의 고리 원자에 의해 (예를 들어, 링커로서) 분자의 잔부에 부착될 수 있다.

[0526] "에틸렌 글리콜 유닛"은 반복되어 더 긴 사슬로 연장될 수 있는, $-CH_2CH_2O-$의 구조를 갖는 2가 모노머를 지칭한다. 링커 분절은 최대 12 개의 에틸렌 글리콜 유닛, 또는 보다 일반적으로 최대 6 개의 에틸렌 글리콜 유닛을 가질 수 있다.

[0527] "프로필렌 글리콜 유닛"은 반복되어 더 긴 사슬로 연장될 수 있는, $-CH(CH_3)-CH_2O-$의 구조를 갖는 2가 모노머를 지칭한다. 링커 분절은 최대 12 개의 프로필렌 글리콜 유닛, 또는 보다 일반적으로 최대 6 개의 프로필렌 글리콜 유닛을 가질 수 있다.

[0528] "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도를 포함한다.

[0529] "할로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 할로겐으로 대체된, 위에 정의된 바와 같은 비분지형 또는 분지형 알킬

기를 지칭한다. 예를 들면, 잔부가 하나 초과의 할로겐으로 치환되면, 이는 부착된 할로겐 모이어티의 개수에 상응하는 접두사를 사용하여 지칭될 수 있다. 디할로알킬 및 트리할로알킬은 동일한 할로겐일 수 있지만 반드시 그러한 것은 아닌, 2개 ("디") 또는 3개 ("트리")의 할로 기로 치환된 알킬을 지칭한다. 할로알킬의 예는 디플루오로메틸 ($-CHF_2$) 및 트리플루오로메틸 ($-CF_3$)을 포함한다.

[0530] "헤테로알킬"은 하나 이상의 탄소 원자 (및 임의의 결합된 수소 원자)가 각각 독립적으로 동일하거나 상이한 N, O, S, 등과 같은 헤테로 원자로 대체되는 알킬 기를 지칭한다. 용어 "헤테로알킬"은 탄소 및 헤테로원자를 갖는 비분지형 또는 분지형 포화된 사슬을 포함한다. 예시로, 1, 2 또는 3 개의 탄소 원자는 독립적으로 동일하거나 상이한 헤테로원자로 대체될 수 있다. 헤테로원자 기는 비제한적으로, $-N(R)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, 등을 포함하고, R은 H, 알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다. 헤테로알킬 기의 예는 $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-SCH_3$, $-CH_2SCH_3$, $-NRCH_3$, 및 $-CH_2NRCH_3$를 포함하고, R은 수소, 알킬, 아릴, 아릴알킬, 헤테로알킬, 또는 헤테로아릴이고, 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 헤테로알킬은 1 내지 10 개의 탄소 원자, 1 내지 8 개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4 개의 탄소 원자; 및 1 내지 3 개의 헤테로원자, 1 내지 2 개의 헤테로원자, 또는 1 개의 헤테로원자를 포함한다.

[0531] "헤테로아릴"은 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 고리 헤테로원자를 갖는, 단일 고리, 다수의 고리, 또는 다수의 융합된 고리를 갖는 5 내지 15원의, 또는 보다 일반적으로, 5 내지 12원의 방향족 기를 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같이, 헤테로아릴은 3 내지 12 개의 고리 탄소 원자 (즉, C_{3-12} 헤테로아릴), 또는 3 내지 8 개의 탄소 고리 원자 (즉, C_{3-8} 헤테로아릴); 및 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 1 내지 5 개의 헤테로원자, 1 내지 4 개의 헤테로원자, 1 내지 3 개의 고리 헤테로원자, 1 내지 2 개의 고리 헤테로원자, 또는 1 개의 고리 헤테로원자를 포함한다. 헤테로아릴 기의 예는 피리미딘일, 퓨린일, 피리딜, 피리다진일, 벤조티아졸일, 및 피라졸일을 포함한다. 융합된-헤테로아릴 고리의 예는 비제한적으로, 벤조[d]티아졸일, 퀴놀린일, 이소퀴놀린일, 벤조[b]티오펜일, 인다졸일, 벤조[d]이미다졸일, 피라졸로[1,5-a]피리딘일, 및 이미다조[1,5-a]피리딘일을 포함하고, 헤테로아릴은 융합된 시스템의 어느 한 고리를 통해 결합될 수 있다. 단일 또는 다수의 융합된 고리를 갖는, 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 임의의 방향족 고리는 (즉, 융합된 고리 중 임의의 하나를 통한) 분자의 잔부에 대한 부착에 관계없이 헤테로아릴로 간주된다. 헤테로아릴은 아릴(헤테로원자를 갖지 않음) 또는 헤테로사이클릴(적어도 하나의 비-방향족 고리를 가짐)을 포섭하거나 이와 중첩되지 않는다. 헤테로아릴은 단일 고리 원자에 의해 (예를 들어, 치환기로서) 또는 2개의 고리 원자에 의해 (예를 들어, 링커로서) 분자의 잔부에 부착될 수 있다.

[0532] "헤테로사이클릴"은 독립적으로 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 1 내지 3 개의 고리 헤테로원자를 갖는, 3 내지 15원의, 또는 보다 일반적으로, 5 내지 12 원의, 포화되거나 불포화된 사이클릭 알킬 기를 지칭한다. 용어 "헤테로사이클릴"은 헤테로사이클로알켄일 기 (즉, 적어도 하나의 이중 결합을 갖는 헤테로사이클릴 기), 바이사이클릭 헤테로사이클릴 기, 가교된-헤테로사이클릴 기, 융합된-헤테로사이클릴 기, 및 스피로-헤테로사이클릴 기를 포함한다. 헤테로사이클릴은 단일 고리, 또는 다수의 고리가 융합되거나, 가교되거나, 스피로일 수 있는 다수의 고리일 수 있다. 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 임의의 비-방향족 고리는 부착에 관계없이 (즉, 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통하여 결합될 수 있음), 헤테로사이클릴로 간주된다. 더욱이, 용어 헤테로사이클릴은 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 임의의 비-방향족 고리를 포함하는 것으로 의도되고, 고리는 분자의 잔부에 대한 부착에 관계없이, 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 헤테로사이클릴은 독립적으로 질소, 황 또는 산소로부터 선택되는 1 내지 5 개의 고리 헤테로원자, 1 내지 4 개의 고리 헤테로원자, 1 내지 3 개의 고리 헤테로원자, 1 내지 2 개의 고리 헤테로원자, 또는 1 개의 고리 헤테로원자를 갖고, 3 내지 15개의 고리 원자 (예를 들어, 3 내지 15원 헤테로사이클릴, 3 내지 12원 헤테로사이클릴, 4 내지 10원 헤테로사이클릴, 4 내지 8원 헤테로사이클릴 또는 4 내지 6원 헤테로사이클릴)를 갖는다. 헤테로사이클릴은 하나 이상의 옥소 및/또는 티옥소 기를 포함할 수 있다. 헤테로사이클릴 기의 예는 피롤리딘일, 피페리딘일, 피페라진일, 옥세탄일, 디옥솔란일, 아제티딘일, 아제티딘일, 모르폴린일, 티오모르폴린일, 4 내지 7원 설탐, 4 내지 7원 사이클릭 카바메이트, 4 내지 7원 사이클릭 카보네이트, 4 내지 7원 사이클릭 설파이드 및 모르폴린일을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 헤테로사이클릴은 각각의 헤테로원자가 독립적으로 질소, 산소, 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 갖는 하나 이상의 (예를 들어, 1 또는 2 개의) 4 내지 10원 사이클릭 모이어티로 4 내지 10원 사이클릭 모이어티가 헤테로사이클릴의 2개의 비-인접 원자에서 연결된, 가교된 구조 (즉, "가교된 헤테로사이클릴)를 포함할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이,

가교된-헤테로사이클릴은 바이사이클릭 및 트리사이클릭 고리 시스템을 포함한다. 또한 본원에 사용된, 용어 "스피로-헤테로사이클릴"은 3 내지 10원 헤테로사이클릴이 하나 이상의 추가적인 고리를 갖는 고리 시스템을 지칭하고, 상기 하나 이상의 추가적인 고리는 3 내지 10원 사이클로알킬 또는 3 내지 10원 헤테로사이클릴이고, 하나 이상의 추가적인 고리의 단일 원자는 또한 3 내지 10원 헤테로사이클릴의 원자이다. 스피로-헤테로사이클릴 고리의 예는 2-옥사-7-아자스피로[3.5]노난일, 2-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄일, 및 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵탄일과 같은, 바이사이클릭 및 트리사이클릭 고리 시스템을 포함한다. 융합된-헤테로사이클릴 고리의 예는 비제한적으로, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린일, 1-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린일, 1-옥소-1,2-디하이드로이소퀴놀린일, 4,5,6,7-테트라하이드로티에노[2,3-c]피리딘일, 인돌린일, 및 이소인돌린일을 포함하고, 상기 헤테로사이클릴은 융합된 시스템의 어느 한 고리를 통해 결합될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 바이사이클릭 헤테로사이클릴 기는 두 개의 지점에서 또 다른 사이클릭 기에 부착된 헤테로사이클릴 기이고, 다른 사이클릭 기는 그 자체가 헤테로사이클릭 기, 또는 카보사이클릭 기일 수 있다. 헤테로아릴은 단일 고리 원자에 의해 (예를 들어, 치환기로서) 또는 2개의 고리 원자에 의해 (예를 들어, 링커로서) 분자의 잔부에 부착될 수 있다.

[0533] "융합된"은 인접한 고리에 연결되고 공유 결합을 형성하는 두 개의 인접한 고리 원자를 공유하는 고리를 지칭한다.

[0534] "가교된"은 고리 상 비-인접 원자가 알킬렌일 기, 하나 또는 두 개의 헤테로원자를 포함하는 알킬렌일기, 또는 단일 헤테로원자와 같은 2가의 치환기로 연결되는 고리 융합을 지칭한다. 퀴누클리딘일 및 아다만틸은 가교된 고리 시스템의 예이다.

[0535] "스피로"는 동일한 탄소 원자에서 두 개의 결합에 의해 연결되는 고리 치환기를 지칭한다. 스피로 기의 예는 1,1-디에틸사이클로펜탄, 디메틸-디옥솔란, 및 4-벤질-4-메틸피페리딘을 포함하고, 상기 사이클로펜탄 및 피페리딘은, 각각, 스피로 치환기이다.

[0536] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 -OH 기를 지칭한다. "하이드록시알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 하이드록실로 대체되는, 위에 정의된 바와 같은 비분지형 또는 분지형 알킬 기를 지칭한다.

[0537] "나이트로"는 $-NO_2$ 기를 지칭한다.

[0538] "이미노"는 $C=N-R^y$, 또는 $=N-C(O)R^y$와 같은 C=N 이중 결합을 포함하는 기를 지칭하고, R^y는 수소, 알킬, 아릴, 시아노, 할로알킬, 또는 헤테로아릴로 구성된 군으로부터 선택되고; 이들 각각은 임의로 치환될 수 있다. 이미노는 각각 탄소 및 질소에서 분자의 잔부에 부착하여 링커 분절이 될 수 있다.

[0539] "설포닐"은 $-S(O)_2R$ 기를 지칭하고, R은 치환기, 또는 정의된 기이다.

[0540] "알킬설포닐"은 $-S(O)_2R$ 기를 지칭하고, R은 치환기, 또는 정의된 기이다.

[0541] "알킬설피닐"은 -S(O)R 기를 지칭하고, R은 치환기, 또는 정의된 기이다.

[0542] "티오시아네이트"는 -SCN이다.

[0543] "티올"은 -SR 기를 지칭하고, R은 치환기, 또는 정의된 기이다.

[0544] "티옥소" 또는 "티온"은 (=S) 또는 (S) 기를 지칭한다.

[0545] 특정한 일반적으로 사용되는 대안적인 화학 명칭이 사용될 수 있다. 예를 들면, 2가의 "알킬" 기, 2가의 "아릴" 기, 등과 같은 2가 기는 또한 각각 "알킬렌" 기 또는 "알킬렌일" 기, "아릴렌" 기 또는 "아릴렌일" 기로서 지칭될 수 있다. 또한, 달리 명시적으로 나타내지 않는 한, 기들의 조합이 본원에 하나의 모이어티, 예를 들어, 아릴알킬로서 지칭되는 경우, 마지막으로 언급된 기는 모이어티가 분자의 나머지에 부착되는 원자를 포함한다.

[0546] 용어 "임의의" 또는 "임의로"는 후속적으로 설명되는 사건 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있는 것을 의미하고, 그 설명은 언급된 사건 또는 상황이 발생한 경우 및 발생하지 않은 경우를 포함한다. 또한, 용어 "임의로 치환되는"은 지정된 원자 또는 기 상의 임의의 하나 이상의 수소 원자가 수소 이외의 모이어티로 대체되거나 대체되지 않을 수 있음을 지칭한다. "임의로 치환되는"은 0 내지 가능한 치환의 최대 개수일 수 있고, 각각의 발생은 독립적이다. 용어 "치환된"이 사용되는 경우, 그 치환은 표시된 치환기의 치환가능한 수소 원자에

서 이루어질 필요가 있다. 임의의 치환은 (필수적인) 치환과 동일하거나 상이할 수 있다.

[0547] 모이어티가 "임의로 치환"되고, 임의의 "알킬," "알켄일," "알킨일," "할로알킬," "사이클로알킬," "아릴" 또는 "헤테로아릴,"과 같은 일반적인 용어에 대하여 언급이 있는 경우, 상기 일반적인 용어는 (C_{1-3} 알킬), (C_{4-6} 알킬), -O(C_{1-4} 알킬), (C_{3-10} 사이클로알킬), O-(C_{3-10} 사이클로알킬) 등과 같은 임의의 선행의 구체적으로 기재된 용어를 지칭할 수 있다. 예를 들면, "임의의 아릴"은 "아릴" 및 "-O(아릴)" 둘 다뿐만 아니라 페닐 또는 나프틸 등과 같은 아릴의 예를 포함한다. 또한, 용어 "임의의 헤테로사이클릴"은 용어 "헤테로사이클릴" 및 "O-(헤테로사이클릴)" 둘 다뿐만 아니라, 옥세탄일, 테트라하이드로피란일, 모르폴리노, 피페리딘일 등과 같은 헤테로사이클릴의 예를 포함한다. 동일한 방식으로, 용어 "임의의 헤테로아릴"은 용어 "헤테로아릴" 및 "O-(헤테로릴)" 뿐만 아니라, 피리딘 등과 같은 구체적인 헤테로아릴을 포함한다.

[0548] 화학식 (I)의 일부 화합물은 "입체이성질체" 또는 입체이성질체의 혼합물로서 존재할 수 있다. 입체이성질체는 동일한 결합으로 결합되는 동일한 원자로 이루어지지만 상호교환할 수 없는 상이한 삼차원적 구조를 갖는 화합물을 지칭한다. 본 개시의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 하나 이상의 비대칭성 중심을 포함할 수 있고 따라서 거울상이성질체 (그 분자가 서로 겹쳐질 수 없는 거울상인 2개의 입체이성질체), 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학의 측면에서, (R)- 또는 (S)-로서 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태를 생성할 수 있다. 본 개시는 이러한 모든 가능한 이성질체뿐만 아니라, 이들의 라세미 혼합물 (즉, 동량의 (R) 및 (S) 거울상이성질체) 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하는 것을 의미한다. 광학적으로 활성인 (+) 및 (-), (R)- 및 (S)- 이성질체는 카이랄 신톤(synthon) 또는 카이랄 시약을 사용하여 제조되거나, 카이랄 컬럼을 사용하는 HPLC 또는 SFC와 같은 종래의 기술을 사용하여 분리될 수 있다.

[0549] 본 개시는 또한 탄소 원자에 부착된 1 내지 n개의 수소가 중수소로 대체된 화학식 (I)의 화합물의 "중수소화된 유사체"를 포함하고, n은 분자 내 수소의 개수이다. 이러한 화합물은 대사에 대한 증가된 저항을 나타내고 따라서 포유동물, 특히 인간에게 투여되는 경우 화학식 (I)의 임의의 화합물의 반감기를 증가시키는 데 유용하다. 예를 들면, Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12):524-527 (1984)이 참조된다. 이러한 화합물은 예를 들면 하나 이상의 수소가 중수소로 대체된 출발 물질을 사용함으로써, 당 분야에서 잘 알려진 수단에 의해 합성된다.

[0550] 중수소 표지되거나 치환된 본 개시의 치료적 화합물은 분포, 대사 및 배설 (ADME)과 관련하여 개선된 DMPK (약물 대사 및 약동학) 특성을 가질 수 있다. 중수소와 같은 더 무거운 동위원소로의 치환은 더 큰 대사적 안정성, 예를 들면 증가된 생체 내 반감기, 감소된 투여 요구량 및/또는 치료적 지수의 개선으로 인한 특정한 치료적 이점을 제공할 수 있다. ^{18}F 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 유용할 수 있다. 동위원소 표지된 본 개시의 화합물은 일반적으로 동위원소 표지되지 않은 시약을 쉽게 이용가능한 동위원소 표지된 시약으로 대체함으로써 도식 또는 아래에 설명된 실시예 및 제조예에 개시된 절차를 수행하여 제조될 수 있다. 이러한 문맥에서 중수소는 화학식 (I)의 화합물 내의 치환기로서 간주되는 것으로 이해된다.

[0551] 이러한 더 무거운 동위원소, 구체적으로 중수소의 농도는 동위원소 농축 인자(isotropic enrichment factor)에 의해 정의될 수 있다. 본 개시의 화합물에서 특정한 동위원소로 구체적으로 지정되지 않은 임의의 원자는 그 원자의 임의의 안정한 동위원소를 나타내는 것을 의미한다. 달리 언급되지 않는 한, 위치가 "H" 또는 "수소"로서 구체적으로 지정되는 경우, 그 위치는 이의 자연 존재비 동위원소 조성에 있는 수소를 갖는 것으로 이해된다. 따라서, 본 개시의 화합물에서 중수소 (D)로서 구체적으로 지정된 임의의 원자는 중수소를 나타내는 것을 의미한다.

[0552] 많은 경우에, 본 개시의 화합물은 아미노 및/또는 카복실 기 또는 이와 유사한 기의 존재에 의해서 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0553] 또한 본원에 설명된 화합물의 약학적으로 허용가능한 염, 수화물, 또는 용매화물이 제공된다. "약학적으로 허용가능한" 또는 "생리학적으로 허용가능한"은 수의의(veterinary) 또는 인간의 약학적 용도에 적절한 약학적 조성물을 제공하는 데 유용한 화합물, 염, 조성물, 투여 형태 및 다른 물질을 지칭한다.

[0554] 용어 주어진 화합물의 "약학적으로 허용가능한 염"은 주어진 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 유지하고, 생물학적이지 않거나 달리 바람직하지 않지 않은 염을 지칭한다. "약학적으로 허용가능한 염" 또는 "생리학적으로 허용가능한 염"은, 예를 들면, 무기 산과의 염 및 유기 산과의 염을 포함한다. 추가로, 본원에 설명된 화합물이 산 부가 염으로서 얻어지는 경우, 유리 염기는 산 염의 용액을 염기성화하여 수득될 수 있다. 반대로, 생성물이 유리 염기인 경우, 부가 염, 특히 약학적으로 허용가능한 부가 염은 염기 화합물으로부터 산 부가 염을

제조하는 종래의 절차에 따라, 유리 염기를 적절한 유기 용매에 용해시키고 용액을 산으로 처리하여 생성될 수 있다. 당 분야의 통상의 기술자는 무독성의 약학적으로 허용가능한 부가 염을 제조하기 위하여 사용될 수 있는 다양한 합성 방법론을 인식할 것이다. 약학적으로 허용가능한 산 부가 염은 무기 및 유기 산으로부터 제조될 수 있다. 무기 산으로부터 유래된 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산, 등을 포함한다. 유기 산으로부터 유래된 염은 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 석신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔-설폰산, 살리실산, 등을 포함한다. 마찬가지로, 약학적으로 허용가능한 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기로부터 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유래된 염은 단지 예시로, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다. 유기 염기로부터 유래된 염은 비제한적으로, 알킬 아민 (즉, NH_2(알킬)), 디알킬 아민 (즉, HN(알킬)$_2$), 트리알킬 아민 (즉, N(알킬)$_3$), 치환된 알킬 아민 (즉, NH_2(치환된 알킬)), 디(치환된 알킬) 아민 (즉, HN(치환된 알킬)$_2$), 트리(치환된 알킬) 아민 (즉, N(치환된 알킬)$_3$), 알켄일 아민 (즉, NH_2(알켄일)), 디알켄일 아민 (즉, HN(알켄일)$_2$), 트리알켄일 아민 (즉, N(알켄일)$_3$), 치환된 알켄일 아민 (즉, NH_2(치환된 알켄일)), 디(치환된 알켄일) 아민 (즉, HN(치환된 알켄일)$_2$), 트리(치환된 알켄일) 아민 (즉, N(치환된 알켄일)$_3$, 모노-, 디- 또는 트리- 사이클로알킬 아민 (즉, NH_2(사이클로알킬), HN(사이클로알킬)$_2$, N(사이클로알킬)$_3$), 모노-, 디- 또는 트리- 아릴 아민 (즉, NH_2(아릴), HN(아릴)$_2$, N(아릴)$_3$), 또는 혼합된 아민, 등과 같은 1차, 2차 및 3차 아민의 염을 포함한다. 적절한 아민의 구체적인 예는 단지 예시로, 이소프로필아민, 트리메틸 아민, 디에틸 아민, 트리(이소-프로필) 아민, 트리(n-프로필) 아민, 에탄올아민, 2-디메틸아미노에탄올, 피페라진, 피페리딘, 모르폴린, N-에틸피페리딘, 등을 포함한다.

[0555] 용어 "치환된"은 지정된 원자의 정상적인 원자가가 초과되지 않는한, 지정된 원자 또는 기 상 임의의 하나 이상의 수소 원자가 하나 이상의 수소 이외의 치환기로 대체된 것을 의미한다. 하나 이상의 치환기는 비제한적으로, 알킬, 알켄일, 알킨일, 알콕시, 아실, 아미노, 아미도, 아미디노, 아릴, 아지도, 카바모일, 카복실, 카복실 에스테르, 시아노, 구아니디노, 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 헤테로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, 하이드록시, 히드라지노, 이미노, 옥소, 나이트로, 알킬설피닐, 설폰산, 알킬설포닐, 티오시아네이트, 티올, 티온, 또는 이의 조합을 포함한다. 무한히 첨부된 추가 치환기로 치환기를 정의하여 도달되는 폴리머 또는 유사한 불확정적 구조 (예를 들어, 치환된 헤테로알킬 기 등으로 추가로 치환된 치환된 아릴 기로 그 자체가 치환된, 치환된 알킬을 갖는 치환된 아릴)는 본원에 포함되는 것으로 의도되지 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 설명된 화합물에서 순차적인 치환의 최대 개수는 3이다. 예를 들면, 2개의 다른 치환된 아릴 기로 치환된 아릴 기의 순차적인 치환은 ((치환된 아릴)치환된 아릴) 치환된 아릴으로 한정된다. 유사하게, 위의 정의는 허용불가능한 치환 패턴 (예를 들어, 5개의 불소로 치환된 메틸 또는 2개의 인접한 산소 고리 원자를 갖는 헤테로아릴 기)을 포함하는 것으로 의도되지 않는다. 이러한 허용불가능한 치환 패턴은 숙련된 기술자에게 잘 알려져 있다. 화학 기를 변경하기 위하여 사용될 경우, 용어 "치환된"은 본원에 정의된 다른 화학 기를 설명할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 기가 임의로 치환되는 것으로 설명되는 경우, 기의 임의의 치환기는 그 자체로 비치환된다. 예를 들면, 일부 구현예에서, 용어 "치환된 알킬"은 하이드록실, 할로, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 및 헤테로아릴을 포함하는 하나 이상의 치환기를 갖는 알킬 기를 지칭한다. 다른 구현예에서, 상기 하나 이상의 치환기는 할로, 알킬, 할로알킬, 하이드록실, 알콕시, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴으로 추가로 치환될 수 있고, 이들 각각은 치환된다. 다른 구현예에서, 치환기는 할로, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 하이드록실, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 또는 헤테로아릴로 추가로 치환될 수 있고, 이들 각각은 비치환된다. 당 분야 통상의 기술자는 본원의 일반적인 화학식의 화합물의 치환기 및 다른 모이어티가 허용가능하게 안정한 약학적 조성물로 제형화될 수 있는 약학적으로 유용한 화합물을 제공할 수 있도록 충분히 안정한 화합물을 제공하기 위하여 선택되어야 함을 인식할 것이다. 이러한 안정성을 갖는 화합물은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 고려된다. 당 분야 통상의 기술자는 위에 설명된 정의 및 치환기의 임의의 조합이 실시불가능한 종 또는 화합물을 초래하지 않아야 함을 이해하여야 한다.

[0556] 본원에 사용된 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 담체" 또는 "약학적으로 허용가능한 부형제"는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항균 및 항진균제, 등장 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약학적으로 활성인 물질을 위한 이러한 매질 및 제제의 사용은 당 분야에서 잘 알려져 있다. 임의의 종래의 매질 또는 제제가 활성 성분과 양립할 수 없는 경우를 제외하고, 치료적 조성물에서 이의 사용이 고려된다. 보충적인 활성 성분은 또한 조성물에 포함될 수 있다.

[0557] "용매화물"은 용매 및 화합물의 상호작용에 의해 형성된다. 또한 본원에 설명된 화합물의 염의 용매화물이 제

공된다. 또한 본원에 설명된 화합물의 수화물이 제공된다.

[0558] 표적화 HPK1 분해

[0559] 본 개시의 화합물은 HPK1를 분해하는 세포-기반 프로파일링에 의해 입증된다.

[0560] HiBiT HPK1 Jurkat 세포주는 탄탄한 인간 세포의 높은 처리량 포맷으로 HPK1의 총 단백질 수준을 평가하기 위하여 사용되었다. HPK1 CTMs으로 처리 후에 잔류하는 HPK1의 수준은 비히클 처리된 대조군 대비 24 시간에 달성된 D_{max} (최대 분해)로서 보고된다. 생물학적 실시예에서 추가로 설명된 바와 같이, 결과는 HPK1 CTMs가 HPK1를 분해할 수 있음을 나타낸다. 이러한 감소는 병렬 생존력 평가 (CTG)에 의해 측정된 세포독성의 결과가 아니었다. 또한 표 1 및 표 2가 참조된다.

[0561] 화학식 (I)의 이작용성 화합물의 약학적 조성물 및 용도

[0562] 화학식 (I)의 이작용성 화합물은 HPK1을 분해하는 것으로 입증되고, 그러므로 신호전달 또는 스캐폴딩과 같은 HPK1의 기능을 포함하는 질병 징후 또는 장애를 치료하는 데 유용하다.

[0563] 다양한 구현예는 화학식 (I)의 화합물, 또는 그 하위구조 또는 실시예 1-303의 구체적인 화합물 중 임의의 하나, 및 약학적으로 허용가능한 담체의 약학적 조성물을 제공한다.

[0564] 추가 구현예는 증가된 조혈 전구세포 키나아제 1 (HPK1) 활성과 관련된 질병 또는 장애를 치료하거나, T-세포 활성화를 증가시키거나, 암을 치료하거나, 암 세포의 성장 또는 증식을 억제하거나, B형 간염 바이러스 (HBV) 감염을 치료 또는 예방하거나, 또는 인간 면역결핍 바이러스 (HIV) 감염을 치료 또는 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상에 치료적으로 유효한 양의 화학식 (I)의 화합물, 또는 그 하위구조 또는 실시예 1-303의 화합물 중 임의의 하나를 투여함을 포함한다.

[0565] 보다 구체적인 구현예에서, 암은 방광암, 유방암, 결장직장암, 위암, 두경부 편평세포암종, 호지킨 림프종, 메르켈세포암종, 중피종, 흑색종, 비-소세포폐암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 신세포암, 소세포폐암, 이행세포암(transitional cell carcinoma), 및 요로상피암으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0566] 일부 구현예에서, 화학식 (I)의 화합물, 또는 그 하위구조 또는 실시예 1-303의 화합물 중 임의의 하나는 치료적으로 유효한 양의 하나 이상의 추가적 치료제, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 투여될 수 있다.

[0567] 추가 구현예에서, 하나 이상의 추가적 치료제는 유도성 T-세포 공동자극제(ICOS) 작용제, 세포독성 T-림프구 항원 4(CTLA-4)-차단 항체, PD1 및/또는 PD-L1 억제제, 분화 클러스터 47(CD47) 억제제, OX40 작용제, GITR 작용제, CD27 작용제, CD28 작용제, CD40 작용제, CD137 작용제, Toll-유사 수용체 8(TLR8) 작용제, T 세포 면역글로불린 및 뮤신 도메인-3(TIM-3) 억제제, 림프구 활성화 유전자 3(LAG-3) 억제제, CEACAM1 억제제, Ig 및 ITIM 도메인을 갖는 T 세포 면역수용체(TIGIT) 억제제, V-도메인 면역글로불린(Ig)-함유 T 세포 활성화 억제자(VISTA) 억제제, 항-킬러 IgG-유사 수용체(KIR) 억제제, STING 작용제, C-X-C 케모카인 수용체 유형 4(CXCR-4) 억제제, B7-H3 억제제, CD73 억제제, 억제성 RNA, IL2/15/17 융합 단백질, MKNK1/2 억제제, JAK 억제제, 및 PI3K 억제제, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0568] 보다 구체적인 구현예에서, 하나 이상의 추가적 치료제는 리툭산, 독소루비신, 젬시타빈, 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 피딜리주맙, PDR001, TSR-001, 아테졸리주맙, 더발루맙, 아벨루맙, 피딜리주맙, TSR-042, BMS-986016, 룩소리티닙, N-(시아노메틸)-4-[2-(4-모르폴리노아닐리노)피리미딘-4-일]벤즈아미드, XL147, BKM120, GDC-0941, BAY80-6946, PX-866, CH5132799, XL756, BEZ235, 및 GDC-0980, 보르트만닌, LY294002, TGR-1202, AMG-319, GSK2269557, X-339, X-414, RP5090, KAR4141, XL499, OXY111A, IPI-145, IPI-443, GSK2636771, BAY 10824391, 부파리십, BYL719, RG7604, MLN1117, WX-037, AEZS-129, PA799, ZSTK474, AS252424, TGX221, TG100115, IC87114, IPI-549, INCB050465, (S)-2-(1-((9H-퓨린-6-일)아미노)프로필)-5-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온, (S)-2-(1-((9H-퓨린-6-일)아미노)에틸)-6-플루오로-3-페닐퀴나졸린-4(3H)-온, (S)-2-(1-((9H-퓨린-6-일)아미노)에틸)-3-(2,6-디플루오로페닐)퀴나졸린-4(3H)-온, (S)-4-아미노-6-((1-(5-클로로-4-옥소-3-페닐-3,4-디하이드로퀴나졸린-2-일)에틸)아미노)피리미딘-5-카보나이트릴, 및 이필리무맙, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0569] 보다 구체적인 구현예에서, 상기 하나 이상의 추가적 치료제는 이데랄리십, 티라브루티닙, 모멜로티닙, 및 엔토

스플레티넙, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0570] 추가 구현예에서, 하나 이상의 추가적 치료제는 HBV 조합 약물, HBV 백신, HBV DNA 중합효소 억제제, 면역조절제, 톨-유사 수용체(TLR) 조절제, 인터페론 알파 수용체 리간드, 히알루로니다아제 억제제, B형 간염 표면 항원(HBsAg) 억제제, 세포독성 T-림프구-관련 단백질 4(ipi4) 억제제, 사이클로필린 억제제, HBV 바이러스 진입 억제제, 바이러스 mRNA를 표적으로 하는 안티센스 올리고뉴클레오타이드, 짧은 간섭 RNA(siRNA) 및 ddRNAi 엔도뉴클레아제 조절제, 리보뉴클레오타이드 환원효소 억제제, HBV E 항원 억제제, 공유결합 폐환형 DNA(cccDNA) 억제제, 파르네소이드 X 수용체 작용제, HBV 항체, CCR2 케모카인 길항제, 티모신 작용제, 사이토카인, 핵단백질 조절제, 레티노산-유도성 유전자 1 자극제, NOD2 자극제, 포스파티딜이노시톨 3-키나제(PI3K) 억제제, 인돌아민-2,3-이산소화효소(IDO) 경로 억제제, PD-1 억제제, PD-L1 억제제, 재조합형 티모신 알파-1 작용제, 브루톤 티로신 키나아제(BTK) 억제제, KDM 억제제, HBV 복제 억제제, 아르기나아제 억제제, 및 기타 HBV 약물, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0571] 보다 구체적인 구현예에서, 하나 이상의 추가적 치료제는 아데포비르(Hepsera®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트 + 엠트리시타빈(Truvada®), 테노포비르 디소프록실 푸마레이트(Viread®), 엔테카비르(Baraclude®), 라미부딘(Epivir-HBV®), 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 텔비부딘(Tyzeka®), 클레부딘®, 엠트리시타빈(Emtriva®), 페그인터페론 알파-2b(PEG-Intron®), 멀티페론®, 인터페론 알파 1b(Hapgen®), 인터페론 알파-2b(Intron A®), 페길화된 인터페론 알파-2a(Pegasys®), 인터페론 알파-n1(Humoferon®), 리바비린, 인터페론 베타-1a(Avonex®), 비오페론, 인가론, 인무탁(Inferon), 알게론, 로페론-A, 올리고타이드, 주텍트라, 샤페론, 인터페론 알파-2b(Axxo), 알파페론, 인터페론 알파-2b, 페론, 인터페론-알파 2(CJ), 베박(Bevac), 라페로눔(Laferonum), 비펙(Vipeg), 블라우페론-B(Blauferon-B), 블라우페론-A(Blauferon-A), 인터맥스 알파, 리얼디론(Realdiron), 란스티온(Lanstion), 페가페론(Pegaferon), PD페론-B(PDferon-B), 알파인터페로나 2b, 칼페론(Kalferon), 페그나노(Pegnano), 페론슈어(Feronsure), 페기헵(PegiHep), 옵티펙 A(Optipeg A), 리얼파 2B(Realfa 2B), 렐리페론(Reliferon), 페그인터페론 알파-2b, 리페론-EC(Reaferon-EC), 프로퀴페론(Proquiferon), 유니페론(Uniferon), 유리프론(Urifron), 인터페론 알파-2b, 앤터페론(Anterferon), 샨페론(Shanferon), MOR-22, 인터류킨-2(IL-2), 재조합성 인간 인터류킨-2(Shenzhen Neptunus), 레이페론(Layfferon), 카 슈 닝(Ka Shu Ning), 샹 셩 레이 타이(Shang Sheng Lei Tai), 인테펜(Intefen), 시노겐, 푸캉타이(Fukangtai), 알로페론 및 셀모류킨, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0572] 보다 구체적인 구현예에서, 하나 이상의 추가적 치료제는 엔테카비르, 아데포비르, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 텔비부딘 및 라미부딘, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0573] 보다 구체적인 구현예에서, 하나 이상의 추가적 치료제는 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0574] 추가 구현예에서, 하나 이상의 추가적 치료제는 HIV용 조합 약물, HIV 치료용 기타 약물, HIV 프로테아제 억제제, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오사이드 또는 비-뉴클레오타이드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오사이드 또는 뉴클레오타이드 억제제, HIV 인테그라아제 억제제, HIV 비-촉매 자리(또는 알로스테릭) 인테그라아제 억제제, HIV 진입 억제제, HIV 성숙 억제제, 잠복기 역전제, HIV 캡시드를 표적으로 하는 화합물, 면역 기반 치료제, 포스파티딜이노시톨 3-키나아제(PI3K) 억제제, HIV 항체, 이중특이성 항체 및 "항체-유사" 치료적 단백질, HIV p17 기질 단백질 억제제, IL-13 길항제, 펩티딜-프롤릴 시스-트랜스 이성질화효소 A 조절제, 단백질 이황화 이성질화효소 억제제, 보체 C5a 수용체 길항제, DNA 메틸전달효소 억제제, HIV vif 유전자 조절제, Vif 이량체화 길항제, HIV-1 바이러스 감염성 인자 억제제, TAT 단백질 억제제, HIV-1 Nef 조절제, Hck 티로신 키나아제 조절제, 혼합 계통 키나아제-3(MLK-3) 억제제, HIV-1 스플라이싱 억제제, Rev 단백질 억제제, 인테그린 길항제, 핵단백질 억제제, 스플라이싱 인자 조절제, COMM 도메인 함유 단백질 1 조절제, HIV 리보뉴클레아제 H 억제제, 레트로사이클린 조절제, CDK-9 억제제, 수지상 ICAM-3 포획 비인테그린 1 억제제 , HIV GAG 단백질 억제제, HIV POL 단백질 억제제, 보체 인자 H 조절제, 유비퀴틴 리가아제 억제제, 데옥시시티딘 키나아제 억제제, 사이클린 의존성 키나아제 억제제, 전구단백질 전환효소 PC9 자극제, ATP 의존성 RNA 헬리카아제 DDX3X 억

제제, 역전사효소 프라이밍 복합체 억제제, G6PD 및 NADH-산화효소 억제제, 약동학적 증강제, HIV 유전자 치료제 및 HIV 백신, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0575] 보다 구체적인 구현예에서, 하나 이상의 추가적 치료제는 HIV 프로테아제 억제 화합물, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오사이드 억제제, 역전사효소의 HIV 비-뉴클레오타이드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오사이드 억제제, 역전사효소의 HIV 뉴클레오타이드 억제제, HIV 인테그라아제 억제제, gp41 억제제, CXCR4 억제제, gp120 억제제, CCR5 억제제, 캡시드 중합 억제제, 약동학적 증강제 및 기타 HIV 치료용 약물, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0576] 보다 구체적인 구현예에서, 하나 이상의 추가적 치료제는 4'-에틴일-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 빅테그라비르, 아바카비르 설페이트, 테노포비르, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트, 테노포비르 알라페나미드, 및 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0577] 보다 구체적인 구현예에서, 하나 이상의 추가적 치료제는 4'-에틴일-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 빅테그라비르, 테노포비르 알라페나미드, 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트 또는 테노포비르 알라페나미드 헤미푸마레이트, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0578] 보다 구체적인 구현예에서, 하나 이상의 추가적 치료제는 4'-에틴일-2-플루오로-2'-데옥시아데노신, 빅테그라비르 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 테노포비르 디소프록실, 테노포비르 디소프록실 헤미푸마레이트 또는 테노포비르 디소프록실 푸마레이트, 또는 상기 중 임의의 것의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0579] 합성 절차

[0580] 대표적인 LCMS 방법

[0581] 방법 1: ACN-물-0.1%FA-5%B-1.5mL-3분(90-900)+-.1cm

[0582] 기기: 시마즈 LCMS-2020

[0583] 컬럼: SPD-M20A

[0584] 용매 A: 물/0.1%FA

[0585] 용매 B: ACN/0.1%FA

[0586] 유속: 1.5000 mL/분

[0587] 방법 2: ACN-물-5 mM NH_4HCO_3-10%B-1.5-2.0분(90-900)+-.1cm

[0588] 기기: 시마즈 LCMS-2020

[0589] 컬럼: HALO

[0590] 용매 A: 물/5mM NH_4HCO_3

[0591] 용매 B: 아세토나이트릴

[0592] 유속: 1.2000 mL/분

[0593] 방법 3: ACN-물-0.05%TFA-5%B-1.5-2.0분(90-900).1cm

[0594] 기기: 시마즈 LCMS-2020

[0595] 컬럼: SPD-M20A

[0596] 용매 A: 물/0.05% TFA

[0597] 용매 B: 아세토나이트릴/0.05% TFA

[0598] 유속: 1.5000 mL/분

[0599] 방법 4: LCMS2-036-20-80-95-6-1-25-UV-BCM

[0600] 기기: DAD 검출기를 갖춘 다이오넥스 UHPLC Ultimate 3000/Thermo Scientific ISQ EC - 질량 분석기

[0601] 컬럼: Kinetex® 2.6 µm XB-C18 (4.6x50mm), 110A, 컬럼 번호 00B-4496-E0, 내부 컬럼 번호 036

[0602] 용매 A: 0.1 % v/v 포름산의 수용액

[0603] 용매 B: 0.1 % v/v 포름산의 아세토나이트릴 용액

[0604] 구배:

[0605]

시간 [분]	이동상 A [%]	이동상 B [%]	유속 [mL/분]
0.00	80	20	1.0
3.35	20	80	1.0
3.75	20	80	1.0
3.90	5	95	1.0
4.75	5	95	1.0
5.00	80	20	1.0
6.00	80	20	1.0

[0606] 유속: 1,0 [mL/분]

[0607] 런타임: 6.0 [분]

[0608] 방법 5: LCMS-019-5-80-80-7-1-25-UV-Rot

[0609] 기기: DAD 검출기를 갖춘 다이오넥스 UHPLC Ultimate 3000/Thermo Scientific MSQ Plus

[0610] 컬럼: Kinetex® 2.6 µm XB-C18 (4.6x50mm), 110A, 컬럼 번호 00B-4496-E0, 내부 컬럼 번호 019

[0611] 용매 A: 트리플루오로아세트산의 0.1% v/v 수용액

[0612] 용매 B: 트리플루오로아세트산의 0.1% v/v 아세토나이트릴 용액

[0613] 구배:

[0614]

시간 [분]	이동상 C [%]	이동상 D [%]	유속 [mL/분]
0.0	95	5	1.0
1.0	95	5	1.0
4.75	20	80	1.0
5.25	20	80	1.0
6.0	95	5	1.0
7.0	95	5	1.0

[0615] 유속: 1,0 [mL/분]

[0616] 런타임: 7.0 [분]

[0617] 대표적인 HPLC 정제 방법:

[0618] 방법 1: 0-50% 버퍼 B (ACN + 0.1%TFA)

[0619] 기기: DYNAMAX

[0620] 컬럼: Higgins analytical, C18, 30x100mm 컬럼

[0621] 용매 A: 물 + 0.1%TFA (버퍼 A라 칭함)

[0622] 용매 B: ACN + 0.1%TFA (버퍼 B라 칭함)

[0623] 구배: 0-50% 버퍼 B (ACN + 0.1%TFA)

[0624] 유속: 40 mL/분

[0625] 런타임: 30 분

[0626] 방법 2: 20210423-prep2-60800420-PKU01-087 C18 prep

[0627] 기기: 시마즈 모델: CMB-20A, 검출기: SPD-M20A IVDD, 펌프: LC-20AP, 분획 수집기: FRC-10A

[0628] 컬럼: Gemini NX-C18, phenomenex: 00G-4454-P0-AX, 일련 번호:

[0629] pre-컬럼이 장착된 H19-002285, 250 x 21.20 mm, 5μm/110Å:

[0630] SecurityGuardTM PREP 카트리지 Gemini NX-C18, Phenomenex; 카탈로그 번호: AJ0-8370

[0631] 용매 A: 포름산의 0.1 % v/v 수용액

[0632] 용매 B: 포름산의 0.1 % v/v 아세토나이트릴 용액

[0633] 구배:

[0634]

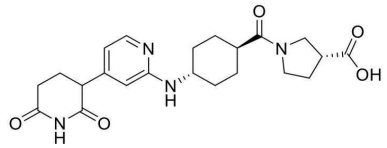
시간	이동상 B [%]
0.01	2
6.00	15
10.00	15
10.20	95
13.00	95
13.20	2
15.00	2

[0635] 유속: 30 [mL/분]

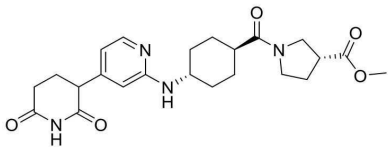
[0636] 런타임: 15 [분]

[0637] 중간체 1

[0638] (3R)-1-((1r,4R)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산

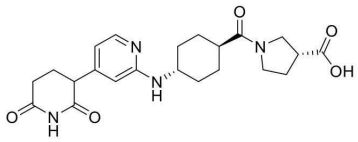
[0639] 

[0640] 단계 1: 메틸 (3R)-1-[(1r,4r)-4-{[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]아미노}사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실레이트

[0641] 

[0642] DMF (5 mL) 중 (1r,4r)-4-{[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]아미노}사이클로헥산-1-카복실산 (300 mg, 0.905 mmol) 및 HATU (516 mg, 1.357 mmol)의 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반한 뒤, 메틸 (3R)-피롤리딘-3-카복실레이트 (116 mg, 0.905 mmol) 및 DIEA (702 mg, 5.430 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 잔사를 역상 플래시 크로마토그래피 [ACN 및 H_2O 이동상]로 정제하여 130 mg의 표제 화합물 (32.45%)을 주황색 고체로서 얻었다. LCMS: ($C_{23}H_{30}N_4O_5$) 목표 질량 = 442.2; 검출: m/z = 443.1 $[M+H]^+$.

[0643] 단계 2: (3R)-1-((1r,4R)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산

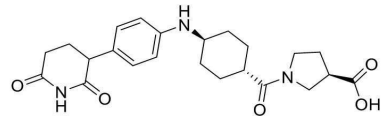


[0644]

[0645] 메틸 (3R)-1-[(1r,4r)-4-{[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]아미노}사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실레이트 (80 mg, 0.181 mmo) 및 HCl (3 mL, 12M)의 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반한 뒤, 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 역상 플래시 크로마토그래피 [ACN 및 H_2O 이동상]으로 정제하여 29 mg의 표제 화합물 (37.44%)을 흰색 고체로서 얻었다. LCMS: ($C_{22}H_{28}N_4O_5$) 목표 질량 = 428.2; 검출: m/z = 429.2 $[M+H]^+$.

[0646] 중간체 2

[0647] (3R)-1-((1r,4R)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산

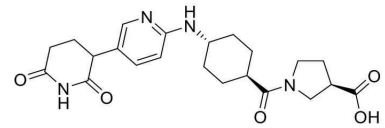


[0648]

[0649] 표제 화합물을 1-((1R,4r)-4-((4-((RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 31)에 대해 사용한 것과 유사한 방법에 의해 제1 단계에서 디브로모벤젠을 메틸 (R)-피롤리딘-3-카복실레이트 하이드로클로라이드와 커플링시켜 합성하였다.

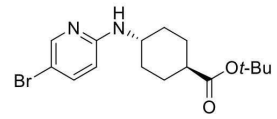
[0650] 중간체 3

[0651] (3R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산



[0652]

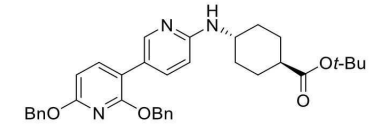
[0653] <u>단계 1: tert-부틸 (1r,4r)-4-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실레이트</u>



[0654]

[0655] 무수 DMSO (12.7 mL) 중 5-브로모-플루오로피리딘 (1.8 g, 10.18 mmol) 및 tert-부틸 (1r,4r)-4-아미노사이클로헥산-1-카복실레이트 (507 mg, 2.54 mmol)의 용액에 탄산 칼륨 (1.1 g, 10.18 mmol) 및 DIPEA (1.8 mL, 10.18 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 130 ℃에서 2 시간 동안 교반한 뒤, 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 합친 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 그대로 다음 단계에서 사용하였다 (황색 오일, 612 mg). LCMS: [$C_{16}H_{23}BrN_2O_2$], 목표 질량 = 354.0, 검출: m/z = 355.2 $[M+H]^+$.

[0656] <u>단계 2: tert-부틸 (1r,4r)-4-((2',6'-비스(벤질옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실레이트</u>

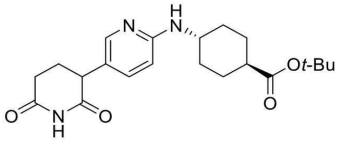


[0657]

[0658] 1,4-디옥산 (2.38 mL) 중 tert-부틸 (1r,4r)-4-((5-브로모피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실레이트

(674 mg, 1.90 mmol) 및 2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일 보론산 (639 mg, 1.90 mmol) 용액에 1N 세슘 카보네이트 수용액 (4.74 mL, 4.74 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 기체로 10 분 동안 탈기시킨 뒤, $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (314 mg, 0.38 mmol)을 첨가하고 바이알(vial)을 밀봉하였다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 0.5 시간 동안 마이크로파 방사선 하에서 교반한 뒤, 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 (10 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 합친 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 HPLC로 정제하여 표제 화합물 772 mg (72% 수율)을 흰색 고체로서 얻었다. LCMS: $[C_{35}H_{39}N_3O_4]$, 목표 질량 = 565.2, 검출: m/z = 566.5 $[M+H]^+$.

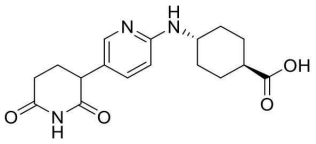
[0659] 단계 3: tert-부틸 (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실레이트



[0660]

[0661] THF (3.4 mL) 및 이소프로판올 (3.4 mL) 혼합물 중 tert-부틸 (1r,4r)-4-((2',6'-비스(벤질옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실레이트 (376 mg, 0.66 mmol) 용액에 Pd/C (71 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 36 시간 동안 H_2 기체 하에서 교반한 뒤 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석시키고 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 그대로 다음 단계에서 사용하였다 (황색 오일, 104 mg). LCMS: $[C_{21}H_{29}N_3O_4]$, 목표 질량 = 387.2, 검출: m/z = 388.2 $[M+H]^+$.

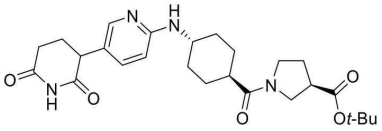
[0662] 단계 4: (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실산



[0663]

[0664] 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산에 대해 설명한 것과 유사한 TFA-매개된 탈보호 조건을 통해 표제 화합물을 얻었다. 조생성물을 그대로 다음 단계에서 사용하였다. (주황색 오일, 305 mg). LCMS: $[C_{17}H_{21}N_3O_4]$, 목표 질량 = 331.1, 검출: m/z = 332.4 $[M+H]^+$.

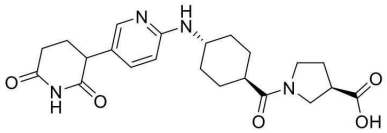
[0665] 단계 5: tert-부틸 (3R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트



[0666]

[0667] BOP 커플링을 사용하고 tert-부틸 (3R)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트와 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. 조생성물을 DCM 중 0-5% MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 86 mg (54% 수율)의 표제 화합물을 옅은 황색 오일로서 제공하였다. LCMS: $[C_{26}H_{36}N_4O_5]$, 목표 질량 = 484.2, 검출: m/z = 485.4 $[M+H]^+$.

[0668] 단계 6: (3R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산

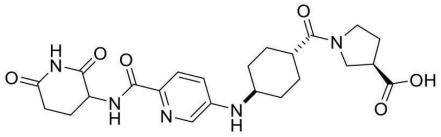


[0669]

[0670] 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산에 대해 설명한 것과 유사한 TFA-매개된 탈보호 조건을 통해 표제 화합물을 얻었다. 조생성물을 그대로 다음 단계에서 사용하였다. (옅은 황색 오일, 53 mg). LCMS: [$C_{22}H_{28}N_4O_5$], 목표 질량 = [428.2.1], 검출: m/z = [429.3] $[M+H]^+$.

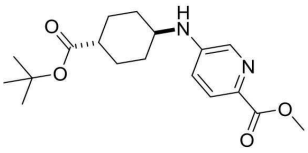
[0671] 중간체 4

[0672] (3R)-1-((1r,4R)-4-((6-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)카바모일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산



[0673]

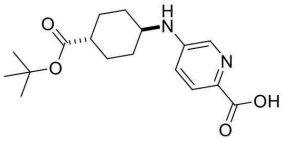
[0674] 단계 1: 메틸 5-(((1r,4r)-4-(tert-부톡시카보닐)사이클로헥실)아미노)피콜리네이트



[0675]

[0676] DMSO (2 mL) 중 tert-부틸 (1r,4r)-4-아미노사이클로헥산-1-카복실레이트 (385 mg, 1.9 mmol) 및 DIPEA (0.68 mL, 0.5 g, 3.87 mmol)의 용액에 메틸 5-플루오로피콜리네이트 (300 mg, 1.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 이때 LCMS에서는 모든 출발 물질이 소모된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물을 첨가하였다. 이 조혼합물을 역상 FC (5-50% MeCN/H2O +0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물 (200 mg, 31% 수율)을 제공하였다. LCMS: [$C_{18}H_{26}N_2O_4$], 목표 질량 = 334.4, 검출: m/z = 335.4 $[M+H]^+$.

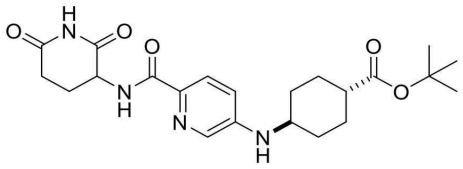
[0677] 단계 2: 5-(((1r,4r)-4-(tert-부톡시카보닐)사이클로헥실)아미노)피콜린산



[0678]

[0679] 메틸 5-(((1r,4r)-4-(tert-부톡시카보닐)사이클로헥실)아미노)피콜리네이트 (200 mg, 0.6 mmol)를 THF (5 mL)에 실온에서 용해시켰다. 이 용액에 1M 수산화 리튬 용액 (3 mL, 3 mmol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 밤새 격렬히 교반하였다. 이때 LCMS에서는 모든 출발 물질이 소모된 것으로 나타났고, 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축시켜 표제 화합물을 리튬염 (80 mg, 41% 수율)으로 제공하였다. LCMS: [$C_{17}H_{24}N_2O_4$], 목표 질량 = 320.4, 검출: m/z = 321.4 $[M+H]^+$.

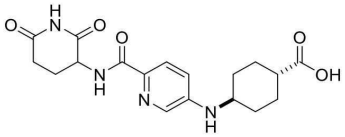
[0680] 단계 3: tert-부틸 (1r,4r)-4-((6-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)카바모일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실레이트



[0681]

[0682] DMF (1 mL) 중 메틸 5-(((1r,4r)-4-(tert-부톡시카보닐)사이클로헥실)아미노)피콜린산 (80 mg, 0.25 mmol) 용액에 HATU (190 mg, 0.49 mmol) 및 DIPEA (0.22 mL, 0.16 g, 1.25 mmol)를 첨가하였다. 3-아미노피페리딘-2,6-디온 (62 mg, 0.37 mmol)을 마지막에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 역상 FC (5-50% MeCN/H2O +0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물 (100 mg, 93% 수율)을 제공하였다. LCMS: [$C_{22}H_{30}N_4O_5$], 목표 질량 = 430.5, 검출: m/z = 431.5 $[M+H]^+$.

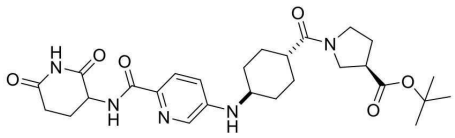
[0683] 단계 4: (1r,4r)-4-((6-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)카바모일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실산



[0684]

[0685] Tert-부틸 (1r,4r)-4-((6-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)카바모일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실레이트 (100 mg, 0.23 mmol)를 HFIP (1.9 mL, 1.3 mmol) 중 5% TFA로 처리하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축시키기 전까지 16 시간 동안 교반하였다. 생성물을 추가 정제 없이 사용하여 표제 화합물 (80 mg, 92% 수율)을 제공하였다. LCMS: [$C_{18}H_{22}N_4O_5$], 목표 질량 = 374.5, 검출: m/z = 375.4 $[M+H]^+$.

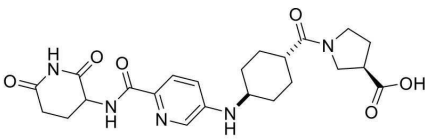
[0686] 단계 5: tert-부틸 (3R)-1-((1r,4R)-4-((6-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)카바모일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트:



[0687]

[0688] (1r,4r)-4-((6-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)카바모일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실산 (80 mg, 0.21 mmol))의 용액에 HATU (162 mg, 0.42 mmol) 및 DIPEA (0.23 mL, 0.17 g, 1.3 mmol)를 첨가하였다. Tert-부틸 (R)-피롤리딘-3-카복실레이트 (55 mg, 0.32 mmol)를 마지막에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 역상 FC (5-50% MeCN/H2O +0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물 (110 mg, 97% 수율)을 제공하였다. LCMS: [$C_{27}H_{37}N_5O_6$], 목표 질량 = 527.6, 검출: m/z = 528.5 $[M+H]^+$.

[0689] 단계 6: tert-부틸 (3R)-1-((1r,4R)-4-((6-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)카바모일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트:



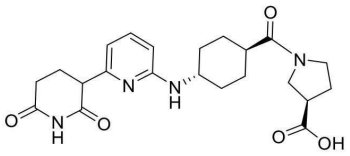
[0690]

[0691] Tert-부틸 (3R)-1-((1r,4R)-4-((6-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)카바모일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트 (110 mg, 0.21 mmol)를 출발 물질로 사용하여 단계 4와 유사한 절차로 제조하였다. 조혼합물을 역상 FC (5-50% MeCN/H2O)로 정제하여 표제 화합물 (96 mg, 97% 수율)을 제공하였다. LCMS: [$C_{23}H_{29}N_5O_6$], 목표 질량 = 471.5, 검출: m/z = 472.4 $[M+H]^+$.

[0692] 중간체 5

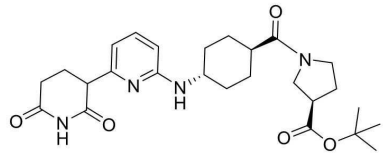
[0693] (3R)-1-((1r,4R)-4-((6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복

실산



[0694]

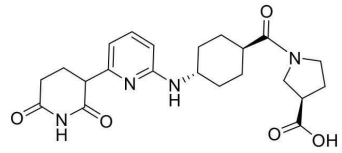
[0695] 단계 1: tert-부틸 (3R)-1-((1r,4R)-4-((6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트:



[0696]

[0697] DMF (1 mL) 중 (1r,4r)-4-((6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실산 (50 mg, 0.15 mmol) 용액에 BOP (100 mg, 0.23 mmol) 및 DIPEA (0.13 mL, 96 mg, 0.74 mmol)를 첨가하였다. Tert-부틸 (R)-피롤리딘-3-카복실레이트 (39 mg, 0.23 mmol)를 마지막에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고 역상 FC (5-50% MeCN/H2O +0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물 (60 mg, 82% 수율)을 제공하였다. LCMS: [$C_{26}H_{36}N_4O_5$], 목표 질량 = 484.6, 검출: m/z = 485.6 $[M+H]^+$.

[0698] 단계 2: (3R)-1-((1r,4R)-4-((6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산:

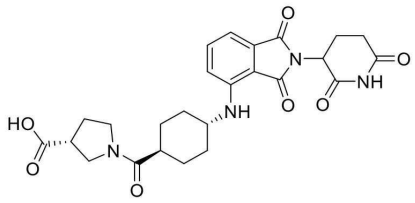


[0699]

[0700] Tert-부틸 (3R)-1-((1r,4R)-4-((6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트 (60 mg, 0.12 mmol)를 HFIP (1.9 mL, 1.3 mmol) 중 5% TFA로 처리하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축시키기 전까지 16 시간 동안 교반하였다. 생성물을 (별도의 언급이 없는 한) 추가 정제 없이 사용하여 표제 화합물 (50 mg, 94% 수율)을 제공하였다. LCMS: [$C_{22}H_{28}N_4O_5$], 목표 질량 = 428.5, 검출: m/z = 429.3 $[M+H]^+$.

[0701] 중간체 6

[0702] (3R)-1-[(1r,4r)-4-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실산

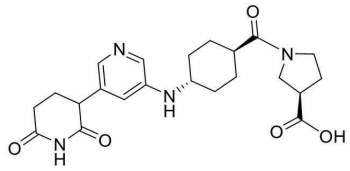


[0703]

[0704] 중간체 17과 유사한 방법을 사용하고, 벤질 2-[(3R)-피롤리딘-3-일]아세테이트 하이드로클로라이드를 벤질 (3R)-피롤리딘-3-카복실레이트 하이드로클로라이드로 치환하여 표제 화합물 (1.060 g, 71% 수율, 황색 고체)을 합성하였다. LCMS: $C_{25}H_{28}N_4O_7$, 목표 질량 = 496.5, 검출: m/z = 497.1 $[M+H]^+$.

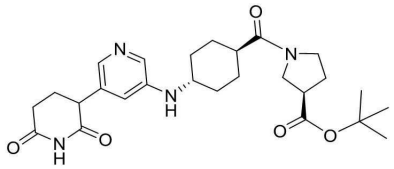
[0705] 중간체 7

[0706] (3R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산



[0707]

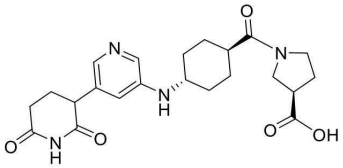
[0708] 단계 1: (3R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산



[0709]

[0710] (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실산 (60 mg, 0.18 mmol) 및 tert-부틸 (R)-피롤리딘-3-카복실레이트 (26 mg, 0.18 mmol)를 출발 물질로 사용하여 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트(off-white) 고체 (70 mg, 80% 수율)로서 분리하였다. LCMS: [$C_{26}H_{36}N_4O_5$], 목표 질량 = 484.5, 검출: m/z = 485.5 $[M+H]^+$.

[0711] 단계 2: (3R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산

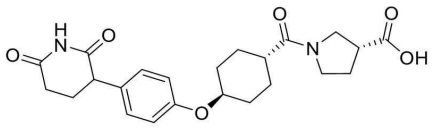


[0712]

[0713] Tert-부틸 (3R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트 (70 mg, 0.14 mmmol)를 출발 물질로 사용하여 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체 (50 mg, 84% 수율)로서 분리하였다. LCMS: [$C_{22}H_{28}N_4O_5$], 목표 질량 = 428.5, 검출: m/z = 429.3 $[M+H]^+$.

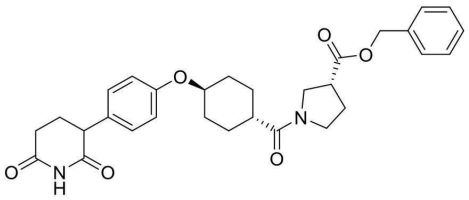
[0714] 중간체 8

[0715] (3R)-1-((1r,4R)-4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산



[0716]

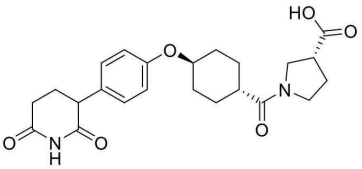
[0717] 단계 1: 벤질 (3R)-1-[(1r,4r)-4-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시]사이클로헥산카보닐] 피롤리딘-3-카복실레이트



[0718]

[0719] DMF (2.5 mL) 중 (1r,4r)-4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 52) (0.49 g, 1.479 mmol) 용액에 HATU (0.675 g, 1.775 mmol) 및 DIPEA (0.5 mL, 2.96 mmol)를 첨가하고 실온에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 그 후 벤질 (3R)-1-(클로로수소화)피롤리딘-3-카복실레이트 (0.429 g, 1.775 mmol) 및 DMF (2.5 mL) 중 DIPEA (0.5 mL, 2.96 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 뒤, 물로 10배로 희석시키고 DCM으로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 포화 NaHCO3 수용액, 염수로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DCM 및 MeOH (0 내지 3 %의 MeOH)의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 0.362 g (46% 수율)의 표제 화합물을 주황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{30}H_{34}N_2O_6$, 목표 질량 = 518.6, 검출: m/z = 519.2 $[M+H]^+$.

[0720] 단계 2: (3R)-1-((1r,4R)-4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산

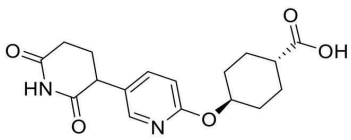


[0721]

[0722] 무수 DCM (12.0 mL) 중 벤질 (3R)-1-[(1r,4r)-4-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시]사이클로헥산카보닐] 피롤리딘-3-카복실레이트 (0.31 g, 0.598 mmol)의 용액에 AcOH 중 HBr 용액 (19.0 mL, 7.77 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공에서 농축시켰다. 잔사를 디에틸 에테르로 침전시키고 여과하여 102 mg (40% 수율)의 표제 화합물을 베이지색 고체로 제공하였다. LCMS: $C_{23}H_{28}N_2O_6$, 목표 질량 = 428.5, 검출: m/z = 429.0 $[M+H]^+$.

[0723] 중간체 9

[0724] (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산



[0725]

[0726] 단계 1: (1r,4r)-4-[(5-브로모피리딘-2-일)옥시]사이클로헥산-1-카복실레이트

[0727] 5-브로모-2-플루오로피리딘 (12.2 g, 69.4 mmol) 및 (1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥산-1-카복실산 (10.0 g, 69.4 mmol) 을 DMA (150.0 mL)에 용해시키고 실온에서 교반하였다. 소듐 하이드라이드 (5.55 g, 138 mmol, 60.0%)를 첨가하고 반응 혼합물을 100 ℃에서 10 시간 동안 교반하였다. 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 (10.0 g, 48.0% 수율)을 얻었다.

[0728] 단계 2: (1r,4r)-4-((2',6'-비스(벤조일옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산

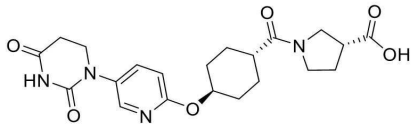
[0729] (1r,4r)-4-[(5-브로모피리딘-2-일)옥시]사이클로헥산-1-카복실레이트 (3.96 g, 13.2 mmol), 2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일 보론산 (5.00 g, 12.0 mmol), Pd(dppf)Cl2-DCM (877 mg, 1.20 mmol), K_2CO_3 (2.48 g, 18.0 mmol) 및 디옥산 (50.0 mL)을 밀봉된 바이알에 합쳤다. 바이알을 질소 기체로 퍼징하고 100 ℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 여과시킨 뒤 실리카 상에 농축시켰다. 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 (4.00 g, 65.4% 수율)을 제공하였다.

[0730] 단계 3: (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산

[0731] (1r,4r)-4-((2',6'-비스(벤조일옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산 (4.00 g, 7.83 mmol)을 THF (60.0 mL)에 용해시켰다. Pd/C (500 mg, 10.0% 순도)를 첨가하고 반응 혼합물을 12 시간 동안 수소 분위기 하에서 교반하였다. 여과 및 농축시킨 뒤 조잔사를 에틸 아세테이트 (15.0 mL)로 연화하여 표제 화합물 (2.60 g, 79.9% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{17}H_{20}N_2O_5$ 목표 질량 = 332.36, 검출: m/z = 333.1 $[M+H]^+$.

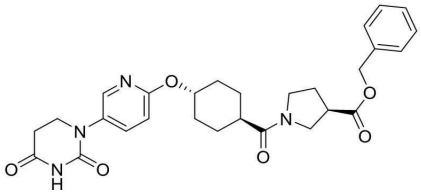
[0732] 중간체 10

[0733] (R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산



[0734]

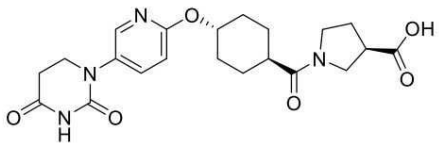
[0735] 단계 1: 벤질 (3R)-1-[(1r,4r)-4-{[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]옥시}사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실레이트



[0736]

[0737] 무수 DMF (8.0 mL) 중 (1r,4r)-4-((5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 53) (0.29 g, 0.87 mmol) 용액에 HATU (0.31 g, 1.31 mmol) 및 DIPEA (0.23 mL, 1.31 mmol)를 25 ℃에서 첨가하고 25 ℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 그 후 무수 DMF (8.0 mL) 중 벤질 (3R)-피롤리딘-3-카복실레이트 하이드로클로라이드 (0.25 g, 1.04 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 건조될 때까지 증발시켰고 잔사를 DCM 및 IPA의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 0.182 g (40% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{28}H_{32}N_4O_6$, 목표 질량 = 520.2, 검출: m/z = 521.1 $[M+H]^+$.

[0738] 단계 2: (R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산

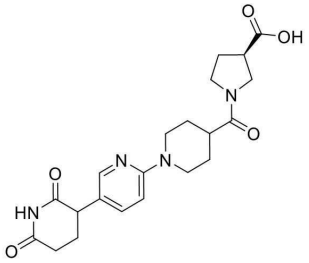


[0739]

[0740] 무수 THF (38.5 mL) 중 벤질 (3R)-1-[(1r,4r)-4-{[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]옥시}사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실레이트 (0.15 g, 0.288 mmol)의 용액에 Pd/C (0.015 g, 0.015 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 밤새 H_2 (1 atm)하에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 케이크를 통하여 여과하고 건조될 때까지 증발시켜 건조하여 86 mg (70% 수율)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{21}H_{26}N_4O_6$, 목표 질량 = 430.2, 검출: m/z = 431.2 $[M+H]^+$.

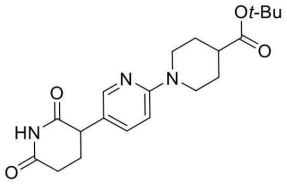
[0741] 중간체 11

[0742] (3R)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실산



[0743]

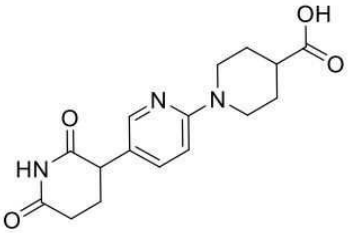
[0744] 단계 1: tert-부틸 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트



[0745]

[0746] DMSO (0.6 mL) 중 3-(6-플루오로피리딘-3-일) 피페리딘-2,6-디온 (200 mg, 0.96 mmol) 및 *tert*-부틸피페리딘-4-카복실레이트 (267 mg, 1.44 mmol) 용액에 DIPEA (0.5 mL, 2.88 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 120 ℃에서 교반한 뒤, 에틸 아세테이트 (10 mL)로 희석시키고 물로 세척하였다 (3 x 5 mL). 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM 중 0-5% MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 232 mg (65% 수율)의 표제 화합물을 주황색 고체로서 제공하였다. LCMS: [$C_{20}H_{27}N_3O_4$], 목표 질량 = 373.2, 검출: m/z = 374.1 $[M+H]^+$.

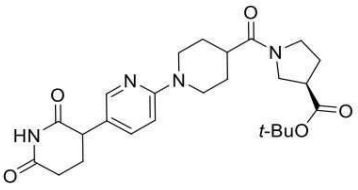
[0747] 단계 2: 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산



[0748]

[0749] HFIP (5.2 mL) 중 *tert-부틸 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트* (196 mg, 0.52 mmol)의 용액에 TFA (0.26 mL, 3.37 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후 감압 하에 농축시킨 후, 디에틸 에테르 (3 x 5 mL)로 재현탁 및 재농축시켰다. 잔사 (황색 오일, 388 mg)를 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: [$C_{16}H_{19}N_3O_4$], 목표 질량 = 317.1, 검출: m/z = 318.1 $[M+H]^+$.

[0750] 단계 3: tert-부틸 (3R)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트

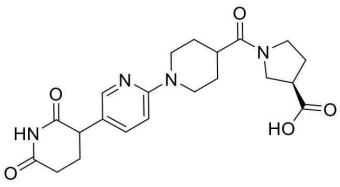


[0751]

[0752] 무수 DMF (10.2 mL) 중 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산 (266 mg, 1.53 mmol)의 용액에 BOP (678 mg, 1.53 mmol)를 첨가하였고, 실온에서 10 분 동안 교반한 뒤, DIPEA (0.89 mL, 5.09 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 뒤, 반응 혼합물을 물로 퀜칭하였고 (100 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 20 mL). 합친 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고 감압 하에

농축시켰다. 잔사를 DCM 중 0-5% MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 272 mg (48% 수율)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: [$C_{25}H_{34}N_4O_5$], 목표 질량 = 470.2, 검출: m/z = 471.4 $[M+H]^+$.

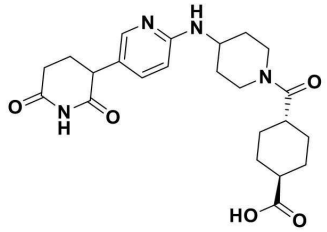
[0753] 단계 4: (3R)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실산

[0754] 

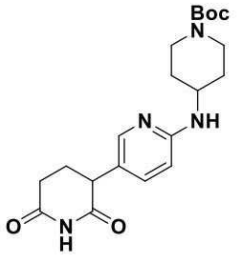
[0755] 단계 2에서 사용한 것와 유사한 방법으로, tert-부틸 (3R)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트의 TFA 탈보호에 의해 표제 화합물을 생성하였다. 조생성물을 그대로 다음 단계에서 사용하였다. (오프화이트 고체, 305 mg). LCMS: [$C_{21}H_{26}N_4O_5$], 목표 질량 = 414.1, 검출: m/z = 415.3 $[M+H]^+$.

[0756] 중간체 12

[0757] (1r,4r)-4-(4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산

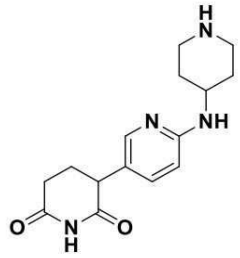
[0758] 

[0759] 단계 1: tert-부틸 4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트

[0760] 

[0761] DMSO 중 3-(6-플루오로-3-피리딜)-2,6-피페리딘디온 (250 mg, 1.20 mmol)의 용액에 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트 (289 mg, 1.44 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.85 mL, 4.87 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 108 시간 동안 120 ℃에서 교반한 뒤, 물 (50 mL) 및 EtOAc (3 x 50 mL)로 워크업(work up)하였다. 합친 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조생성물을 DCM/MeOH, 0-20%의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (흰색 고체, 49 mg, 0.126 mmol, 11% 수율)을 제공하였다. LCMS: [$C_{20}H_{28}N_4O_4$], 목표 질량 = 388.2, 검출: m/z = 389.3 $[M+H]^+$.

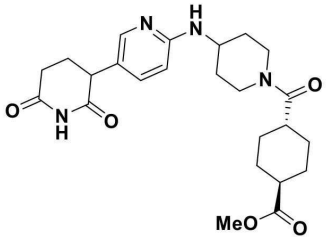
[0762] 단계 2: 3-[6-(4-피페리딜아미노)-3-피리딜]-2,6-피페리딘디온



[0763]

[0764] 디옥산 (0.8 mL, 3.2 mmol) 중 4 N HCl 중 tert-부틸 4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (49 mg, 0.126 mmol)의 용액을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축시켰고 에테르로 3회 증발시켜 표제 화합물 (흰색 고체, 38 mg)을 얻었고 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: [$C_{15}H_{20}N_4O_2$], 목표 질량 = 288.1, 검출: m/z = 288.8 $[M+H]^+$.

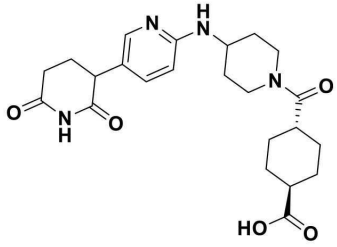
[0765] 단계 3: 메틸 (1r,4r)-4-(4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실레이트



[0766]

[0767] BOP 커플링을 사용하고 중간체 11과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. 유리 염기로서 백색 분말 (46 mg, 0.1008 mmol, 76% 수율)을 제공하였다. LCMS: [$C_{24}H_{32}N_4O_5$], 목표 질량 = 456.5, 검출: m/z = 457.4 $[M+H]^+$.

[0768] 단계 4: (1r,4r)-4-(4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산

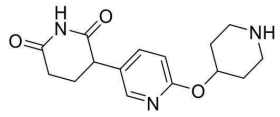


[0769]

[0770] TFA (1.0 mL) 및 H_2O (0.5 mL) 중 메틸 (1r,4r)-4-(4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실레이트 (46 mg, 0.1008 mmol)의 용액을 70 ℃에서 6.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 (점성있는 오일, 69 mg)을 얻었고 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: [$C_{23}H_{30}N_4O_5$], 목표 질량 = 442.2, 검출: m/z = 443.4 $[M+H]^+$.

[0771] 중간체 13

[0772] 3-(6-(피페리딘-4-일옥시)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



[0773]

[0774] 단계 1: tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-2-일)옥시]피페리딘-1-카복실레이트

[0775] 5-브로모-2-플루오로피리딘 (0.58 mL, 1.00 g, 5.68 mmol) 및 tert-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트 (1.14 g, 5.68 mmol)를 NMP (5.00 mL)에 용해시키고 실온에서 교반하였다. 소듐 하이드라이드 (0.27 g, 11.36 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 60 ℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 (0.75 g, 37.0% 수율)을 얻었다.

[0776] 단계 2: tert-부틸 4-{[2',6'-비스(벤질옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일]옥시}피페리딘-1-카복실레이트

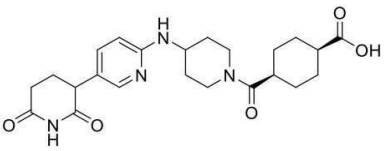
[0777] Tert-부틸 4-[(5-브로모피리딘-2-일)옥시]피페리딘-1-카복실레이트 (750.00 mg, 2.10 mmol), Pd(dppf)Cl2-DCM (342.8 mg, 0.42 mmol), 세슘 카보네이트 1N 용액 (5.25 mL, 5.25 mmol), 2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일 보론산 (703.6 mg, 2.10 mmol) 및 디옥산 (5.00 mL)을 밀봉된 바이알에 합쳤다. 바이알을 질소 기체로 퍼징하고 100 ℃에서 60 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 염수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 여과시킨 뒤 실리카 상에 농축시켰다. 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 (1.05 g, 88% 수율)을 얻었다.

[0778] 단계 3: 3-(6-(피페리딘-4-일옥시)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

[0779] Tert-부틸 4-{[2',6'-비스(벤질옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일]옥시}피페리딘-1-카복실레이트 (1.05 g, mmol)을 MeOH (20.00 mL)에 용해시켰다. 탄소 상 팔라듐 10% (0.20 g, 0.18 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 수소 풍선 하에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과시키고 농축시켰다. 이 물질을 DCM (10.00 mL)에 용해시키고, 디옥산 (3.0 mL) 중 4M HCl로 처리하였고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 표제 화합물을 HCl 염으로서 오프화이트의 결정성 고체 (0.425 g, 84% 수율)로서 제공하였다. LCMS: $C_{15}H_{19}N_3O_3$ 목표 질량: 289.3, 검출: m/z = 290.2 $[M+H]^+$.

[0780] 중간체 14

[0781] (1s,4s)-4-(4-{[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]아미노}피페리딘-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산

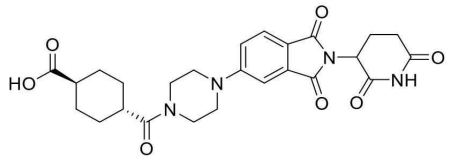


[0782]

[0783] 중간체 12와 유사한 방법을 사용하고, (1r,4r)-4-(메톡시카보닐)-사이클로헥산-1-카복실산을 (1s,4s)-4-(메톡시카보닐)사이클로헥산-1-카복실산으로 치환하여 표제 화합물 16을 합성하였다. 최종 단계는 다음과 같이 진행하였다. 아세트산 (2.50 mL) 중 tert-부틸 (1s,4s)-4-(4-{[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]아미노}피페리딘-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실레이트 (157 mg, 0.32 mmol)의 용액에 디옥산 (1.26 mL, 5.04 mmol) 중 4M HCl을 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 2 시간 동안 교반한 뒤, 용매를 감압 하에 건조될 때까지 증발시켰다. 조화합물을 Et_2O (2x15 mL), 헵탄 (30 mL)으로 연화하였고, 감압 하에 건조시켰다. 그 후 잔사를 물 (10 mL)에 용해시켰고, 얼리고, 밤새 동결건조하였다. 잔사를 prep-HPLC (방법 20210423-prep2-60800420-PKU01-087 C18 prep)로 정제하여 105 mg (75%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{23}H_{30}N_4O_5$, 목표 질량 = 442.5, 검출: m/z = 443.3 $[M+H]^+$.

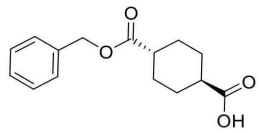
[0784] 중간체 15

[0785] (1r,4r)-4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산



[0786]

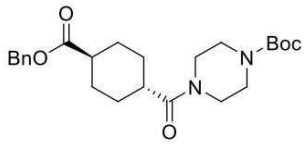
[0787] 단계 1: (1r,4r)-4-[(벤질옥시)카보닐]사이클로헥산-1-카복실산



[0788]

[0789] DMF (50 mL) 중 (1r,4r)-사이클로헥산-1,4-디카복실산 (10 g, 58.079 mmol) 및 K_2CO_3 (24.0 g, 174.2 mmol)의 혼합물에 BnBr (9.93 g, 58.0 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 ℃에서 밤새 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 냉각시켰다. 혼합물을 얼음물에 부었다. 고체를 여과에 의해 수집하였다. 고체를 H_2O/MeOH (1/1)로 세척하여 8 g (조생성물)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다.

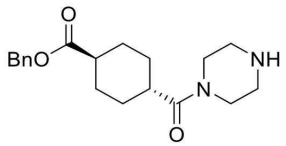
[0790] 단계 2: tert-부틸 4-[(1r,4r)-4-[(벤질옥시)카보닐]사이클로헥산카보닐]피페라진-1-카복실레이트



[0791]

[0792] DMF (10 mL) 중 (1r,4r)-4-[(벤질옥시)카보닐]사이클로헥산-1-카복실산 (5 g, 19.084 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트 (3.54 g, 19.084 mmol)의 혼합물에 TEA (11.56 g, 114.5 mmol)를 실온의 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 위 혼합물에 T_3P (12.13 g, 38.168 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 [CH_3CN 및 H_2O]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1.5 g (16.63%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{24}H_{34}N_2O_5$) 목표 질량 = 431.3; 검출: m/z = 431.2 $[M+H]^+$.

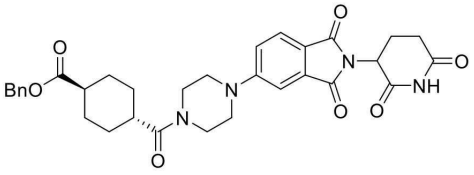
[0793] 단계 3: 벤질 (1r,4r)-4-(피페라진-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실레이트



[0794]

[0795] HCl/디옥산 (20 mL, 4N) 중 tert-부틸 4-[(1r,4r)-4-[(벤질옥시)카보닐]사이클로헥산카보닐]피페라진-1-카복실레이트 (2 g, 4.646 mmol)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 1.5 g (조생성물)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{19}H_{26}N_2O_3$) 목표 질량 = 330.2; 검출: m/z = 331.4 $[M+H]^+$.

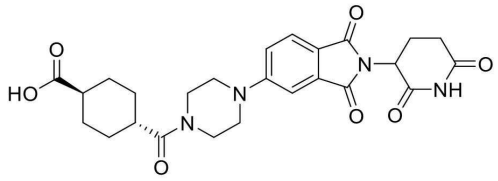
[0796] 단계 4: 벤질 (1r,4r)-4-[4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-카보닐]사이클로헥산-1-카복실레이트



[0797]

[0798] DMSO (10 mL) 중 벤질 (1r,4r)-4-(피페라진-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실레이트 (1.5 g, 4.540 mmol) 및 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온 (1.25 g, 4.540 mmol)의 혼합물에 DIEA (1.76 g, 13.619 mmol, 3 당량)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 ℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 [CH_3CN 및 H_2O]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 600 mg (21.47%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{32}H_{34}N_4O_7$) 목표 질량 = 586.2; 검출: m/z = 587.4 $[M+H]^+$.

[0799] 단계 5: (1r,4r)-4-[4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-카보닐]사이클로헥산-1-카복실산



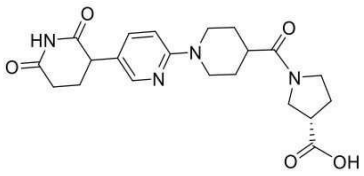
[0800]

[0801] THF (10 mL) 중 벤질 (1r,4r)-4-[4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-카보닐]사이클로헥산-1-카복실레이트 (600 mg, 1.023 mmol)의 혼합물에 Pd/C (300 mg)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 수소 분위기 하에서 교반하였다.

[0802] 고체를 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 [CH_3CN 및 H_2O]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 392.8 mg (75.90%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (방법 1): ($C_{25}H_{28}N_4O_7$) 목표 질량 = 496.2; 검출: m/z = 497.1 $[M+H]^+$.

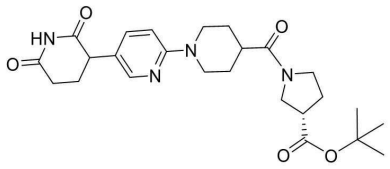
[0803] 중간체 16

[0804] (3S)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실산



[0805]

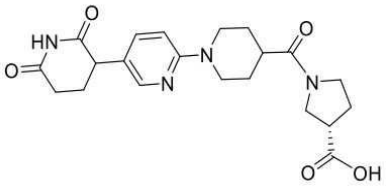
[0806] 단계 1: tert-부틸 (3S)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트



[0807]

[0808] 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산 (60 mg, 0.19 mmol) 및 tert-부틸 (S)-피롤리딘-3-카복실레이트 (32 mg, 0.19 mmol)를 출발 물질로 사용하여 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체 (80 mg, 90% 수율)로서 분리하였다. LCMS: [$C_{25}H_{34}N_4O_5$], 목표 질량 = 470.6, 검출: m/z = 471.5 $[M+H]^+$.

[0809] 단계 2: (3S)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실산:

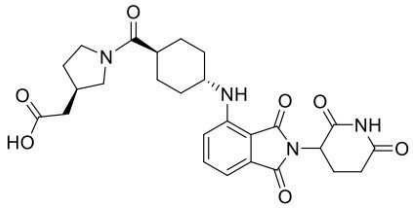


[0810]

[0811] Tert-부틸 (3S)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트 (80 mg, 0.17 mmol)를 출발 물질로 사용하여 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체 (68 mg, 96% 수율)로서 분리하였다. LCMS: [$C_{21}H_{26}N_4O_5$], 목표 질량 = 414.5, 검출: m/z = 415.4 $[M+H]^+$.

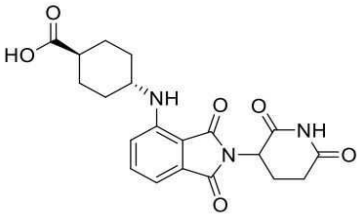
[0812] 중간체 17

[0813] 2-((3R)-1-((1r,4R)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-일)아세트산



[0814]

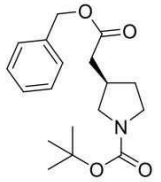
[0815] 단계 1: (1r,4r)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실산



[0816]

[0817] 무수 DMSO (25.0 mL) 중 (1r,4r)-4-아미노사이클로헥산-1-카복실산 (0.74 g, 5.17 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (0.740 g, 5.17 mmol)의 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-플루오로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (1.43 g, 5.17 mmol) 및 포타슘 플루오라이드 (1.20 g, 20.67 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 ℃에서 24 시간 동안 교반한 뒤, 혼합물을 250 mL H_2O에 붓고 EtOAc로 추출하였다 (5x50 mL). 합친 유기 추출물을 50 mL 염수로 추가 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 DCM 및 MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1500 mg (73% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{20}H_{21}N_3O_6$, 목표 질량 = 399.1, 검출: m/z = 400.4 $[M+H]^+$.

[0818] 단계 2: tert-부틸 (3R)-3-[2-(벤질옥시)-2-옥소에틸]피롤리딘-1-카복실레이트

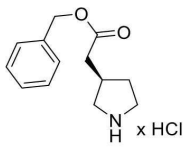


[0819]

[0820] 무수 DMF (10 mL) 중 2-[(3R)-1-[(tert-부톡시)카보닐]피롤리딘-3-일]아세트산 (500 mg, 2.18 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (852 mg, 2.62 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 얼음 배쓰에 두고 0 ℃에서 1 시간 동안 교반한 뒤,

벤질 브로마이드 (410 mg, 2.4 mmol)를 0 ℃에서 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 12 시간 동안 교반한 뒤, 혼합물을 150 mL의 염수에 붓고 EtOAc로 추출하였다 (5x50 mL). 합친 유기층을 50 mL의 염수로 세척하였고, $MgSO_4$로 건조시켰고, 감압 하에 농축시켜 695 mg (100% 수율)의 표제 화합물을 황색 오일로서 얻었으며 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

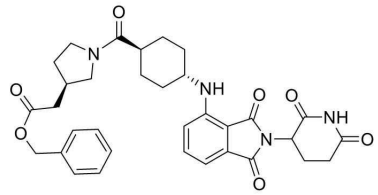
[0821] 단계 3: 벤질 2-[(3R)-피롤리딘-3-일]아세테이트 하이드로클로라이드



[0822]

[0823] 무수 DCM (30 mL) 중 tert-부틸 (3R)-3-[2-(벤질옥시)-2-옥소에틸]피롤리딘-1-카복실레이트 (695 mg, 2.18 mmol)의 용액에 2M HCl (6.51 g, 17.4 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 12 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에서 건조될 때까지 증발시켰다. 조화합물을 Et_2O (2x10 mL)로 세척하고 진공에서 건조시켜 550 mg (99% 수율)의 표제 화합물을 흰색 무정형 고체로서 얻었으며 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: $C_{13}H_{17}NO_2$, 목표 질량 = 219.1, 검출: m/z = 220.5 $[M+H]^+$.

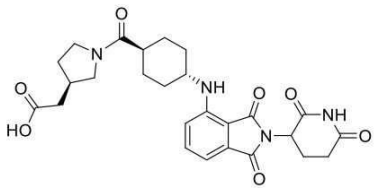
[0824] 단계 4: 벤질 2-((3R)-1-((1r,4R)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-일)아세테이트



[0825]

[0826] 무수 DMF (50 mL) 중 벤질 2-[(3R)-피롤리딘-3-일]아세테이트 하이드로클로라이드 (550 mg, 2.15 mmol)의 용액에 (1r,4r)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실산 (859 mg, 2.15 mmol), HATU (1.23 g, 0.47 mmol) 및 DIPEA (834 mg, 6.45 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 48 시간 동안 교반한 뒤, 혼합물을 800 mL의 염수에 붓고, DCM (4x50 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 헥산 및 EtOAc의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1959 mg (82% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{33}H_{36}N_4O_7$, 목표 질량 = 600.3, 검출: m/z = 601.8 $[M+H]^+$.

[0827] 단계 5: 2-[(3R)-1-[(1r,4r)-4-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-일]아세트산



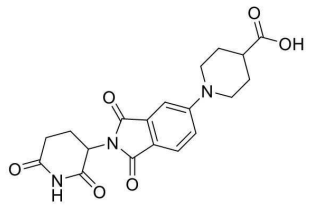
[0828]

[0829] 무수 THF (25 mL) 중 벤질 2-((3R)-1-((1r,4R)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-일)아세테이트 (1.06 g, 1.76 mmol)의 용액에 10 중량% $Pd(OH)_2/C$ (25 mg, 0.176 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 12 시간 동안 교반한 뒤, 10 중량% $Pd(OH)_2/C$ (25 mg, 0.176 mmol)를 25 ℃에서 두 번째 첨가하였다. 반응 혼합물을 또다시 12 시간 동안 25 ℃에서 교반한 뒤 셀라이트를 통하여 여과시키고 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 THF/Et_2O 혼합물로부터 침전시켜 정제하여 524 mg (58 % 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{26}H_{30}N_4O_7$, 목표 질량 =

510.2, 검출: m/z = 511.2 $[M+H]^+$.

[0830] 중간체 18

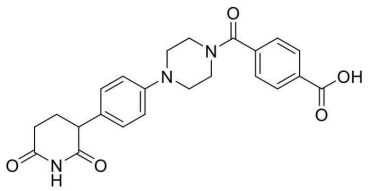
[0831] 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복실산

[0832] 

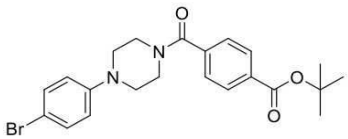
[0833] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌린-1,3-디온 (2.0 g, 5.2 mmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (1.34g, 7.24 mmol)를 DMSO (5.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.00 mL, 0.74 g, 5.74 mmol)에 용해시키고 반응 혼합물을 125 ℃에서 3 시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 염수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과시킨 후, 건조될 때까지 증발시켰다. 생성된 물질을 DCM (50 mL)에 용해시키고, TFA (20.0 mL)로 처리하고 12 시간 동안 교반하였다. 생성물을 역상 플래시 컬럼으로 분리하고, DCM 및 MeOH로 용출시켜 1.45 g의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다.

[0834] 중간체 19

[0835] 4-{4-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐]피페라진-1-카보닐}벤조산

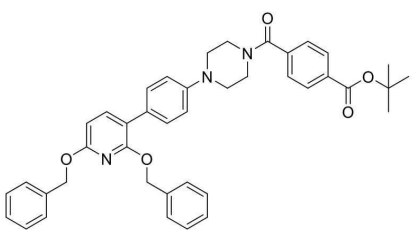
[0836] 

[0837] 단계 1: tert-부틸 4-[4-(4-브로모페닐)피페라진-1-카보닐]벤조에이트

[0838] 

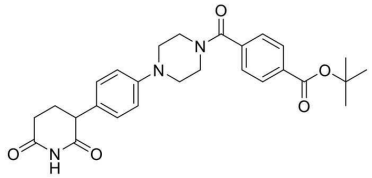
[0839] DMF (8 mL) 중 4-(tert-부톡시카보닐)벤조산 (1 g, 4.478 mmol)의 혼합물에 HATU (1.28 g, 3.358 mmol)를 실온에서 여러 부분으로 나누어 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 위 혼합물에 1-(4-브로모페닐)피페라진 (540 mg, 2.239 mmol) 및 DIEA (0.87 g, 6.717 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EA]의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1 g (90.24%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{22}H_{25}BrN_2O_3$) 목표 질량 = 444.1; 검출: m/z = 445.2 $[M+H]^+$.

[0840] 단계 2: tert-부틸 4-(4-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]페닐}피페라진-1-카보닐)벤조에이트

[0841] 

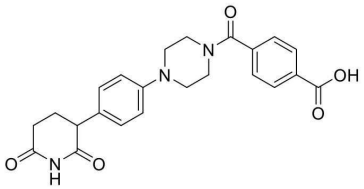
[0842] THF (10 mL) 중 tert-부틸 4-[4-(4-브로모페닐)피페라진-1-카보닐]벤조에이트 (960 mg, 2.156 mmol)의 혼합물에 2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일 보론산 (1083 mg, 3.234 mmol), H_2O (2 mL) 중 K_2CO_3 (595 mg, 4.312 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (249 mg, 0.216 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물에 110 ℃에서 40 분 동안 마이크로파 방사선을 조사하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EA]의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 1g (67.20%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{41}H_{41}N_3O_5$) 목표 질량 = 655.3; 검출: m/z = 656.4 $[M+H]^+$.

[0843] 단계 3: tert-부틸 4-{4-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐]피페리딘-1-카보닐}벤조에이트

[0844] 

[0845] Tert-부틸 4-(4-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]페닐}피페라진-1-카보닐)벤조에이트 (600 mg, 0.915 mmol), EtOH (6 mL), THF (6 mL) 및 Pd/C (449 mg)를 사용하여 중간체 15의 단계 5와 유사한 절차를 따랐다. 잔사를 [PE 및 EA]의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 450 mg (82.56%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{27}H_{31}N_3O_5$) 목표 질량 = 477.2; 검출: m/z = 478.2 $[M+H]^+$.

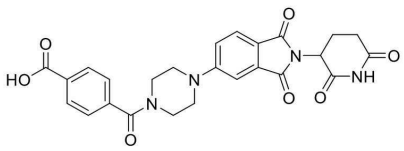
[0846] 단계 4: 4-{4-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐]피페라진-1-카보닐}벤조산

[0847] 

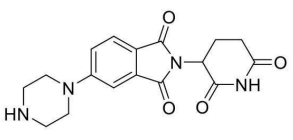
[0848] Tert-부틸 4-{4-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐]피페리딘-1-카보닐}벤조에이트 (450 mg, 0.944 mmol) 및 HCl/디옥산 (15 mL, 4M)을 사용하여 중간체 15의 단계 3과 유사한 절차를 따랐다. 잔사를 [ACN 및 H_2O]의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 46.5 mg (12.91%)의 표제 화합물을 녹색 고체로서 제공하였다. LCMS (방법 2): ($C_{23}H_{23}N_3O_5$) 목표 질량 = 421.2; 검출: m/z = 422.1 $[M+H]^+$.

[0849] 중간체 20

[0850] 4-(4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)]-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-카보닐)벤조산

[0851] 

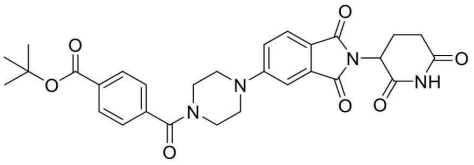
[0852] 단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(피페라진-1-일)이소인돌-1,3-디온

[0853] 

[0854] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온 (1 g, 3.620 mmol), 피페라진 (0.47 g, 5.430 mmol), ACN (10 mL) 및 DIEA (1.4 g, 10.861 mmol)를 사용하여 중간체 15의 단계 4와 유사한 절차를 따랐다.

조잔사를 이동상 [CH_3CN 및 H_2O]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 250 mg (16.94%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{17}H_{18}N_4O_4$) 목표 질량 = 342.1; 검출: m/z = 343.1 $[M+H]^+$.

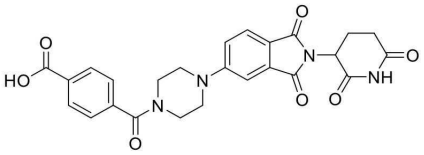
[0855] 단계 2: tert-부틸 4-[4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-카보닐]벤조에이트



[0856]

[0857] DCM (10 mL) 및 DMF (0.1 mL) 중 4-(tert-부톡시카보닐)벤조산 (324.58 mg, 1.460 mmol)의 혼합물에 염화옥살릴 (0.12 mL, 0.980 mmol)을 0℃에서 N_2 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 산 염화물 용액에 NMP (8 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(피페라진-1-일)이소인돌-1,3-디온 (500 mg, 1.460 mmol) 및 Na_2CO_3 (464 mg, 4.381 mmol)의 혼합물을 0 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 물로 퀜칭하고 이동상 [CH_3CN 및 H_2O]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 550 mg (66.83%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{29}H_{30}N_4O_7$) 목표 질량 = 546.2; 검출: m/z = 547.2 $[M+H]^+$.

[0858] 단계 3: 4-(4-[2-[2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-카보닐)벤조산

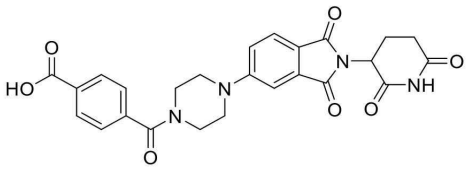


[0859]

[0860] Tert-부틸 4-[4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-카보닐]벤조에이트 (530 mg, 0.970 mmol) 및 HCl/1,4-디옥산 (35 mL, 4M)을 사용하여 중간체 15의 단계 3와 유사한 절차를 따랐다. 잔사를 이동상 [CH_3CN 및 H_2O]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 227 mg (47.64%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (방법 3): ($C_{25}H_{22}N_4O_7$) 목표 질량 = 490.2; 검출: m/z = 491.2 $[M+H]^+$.

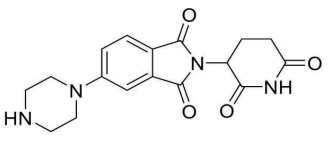
[0861] 중간체 21

[0862] 4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-카보닐)벤조산



[0863]

[0864] 단계 1: 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(피페라진-1-일)이소인돌-1,3-디온

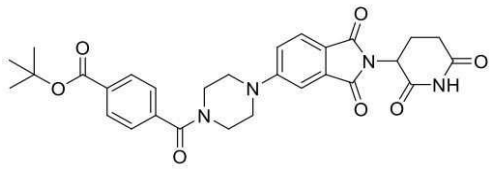


[0865]

[0866] ACN (10 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온 (1 g, 3.620 mmol) 및 피페라진 (0.47 g, 5.430 mmol)의 혼합물에 DIEA (1.4 g, 10.861 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 [CH_3CN 및 H_2O 이동상]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 250 mg (16.94%)

의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS: ($C_{17}H_{18}N_4O_4$) 목표 질량 = 342.1; 검출: m/z = 343.1 $[M+H]^+$.

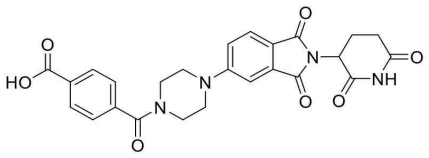
[0867] 단계 2: tert-부틸 4-[4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-카보닐]벤조에이트:



[0868]

[0869] DCM (10 mL) 중 4-(tert-부톡시카보닐)벤조산 (324.58 mg, 1.460 mmol)의 혼합물에 DMF (0.1 mL) 및 염화옥살릴 (0.73 mL, 1.460 mmol, 2 mol/L)을 0 ℃에서 N_2 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. NMP (8 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(피페라진-1-일)이소인돌-1,3-디온 (500 mg, 1.460 mmol, 1 당량)의 혼합물에 Na_2CO_3 (464 mg, 4.381 mmol, 3 당량) 및 위 혼합물을 0 ℃에서 N_2 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 N_2 하에서 교반한 뒤, 물로 세척하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 [CH_3CN 및 H_2O 이동상]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 550 mg (66.83%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS: ($C_{29}H_{30}N_4O_7$) 목표 질량 = 546.2; 검출: m/z = 547.2 $[M+H]^+$.

[0870] 단계 3: 4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-카보닐)벤조산

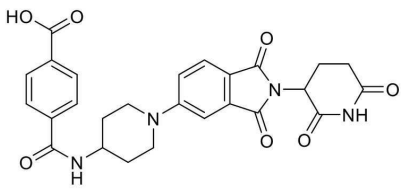


[0871]

[0872] HCl/1,4-디옥산 (35 mL, 4M) 중 tert-부틸 4-[4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌-5-일]피페라진-1-카보닐]벤조에이트 (530 mg, 0.970 mmol, 1 당량)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 [CH_3CN 및 H_2O 이동상]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 227 mg (47.64%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다. LCMS: ($C_{25}H_{22}N_4O_7$) 목표 질량 = 490.2; 검출: m/z = 491.2 $[M+H]^+$.

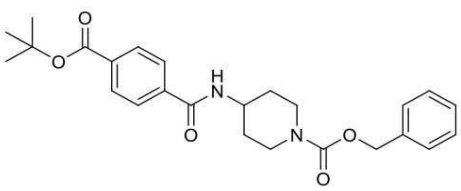
[0873] 중간체 22

[0874] 4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}카바모일)벤조산



[0875]

[0876] 단계 1: 벤질 4-{4-[(tert-부톡시)카보닐]벤즈아미도}피페리딘-1-카복실레이트

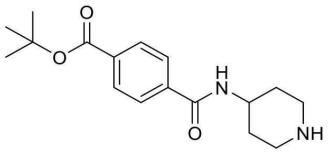


[0877]

[0878] 무수 DMF (20.7 mL) 중 4-[(tert-부톡시)카보닐]벤조산 (484 mg, 2.07 mmol) 및 HATU (870 mg, 2.17 mmol)의

용액에 DIPEA (0.401 g, 3.10 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 0.5 시간 동안 교반한 뒤 DMF (20.7 mL) 중 벤질 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트 (613 mg, 2.49 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, EtOAc에 용해시키고, 5%의 구연산 수용액, 포화 $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 조잔사를 EtOAc의 이동상을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 685 mg (75% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS: $C_{25}H_{30}N_2O_5$, 목표 질량 = 438.2, 검출: m/z = 439.5 $[M+H]^+$.

[0879] 단계 2: tert-부틸 4-[(피페리딘-4-일)카바모일]벤조에이트



[0880]

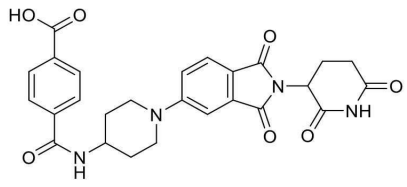
[0881] EtOH (38.8 mL) 중 벤질 4-{4-[(tert-부톡시)카보닐]벤즈아미도}피페리딘-1-카복실레이트 (680 mg, 1.55 mmol)의 용액에 $Pd(OH)_2$/C 10 중량% (221 mg, 0.16 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 25 ℃에서 24 시간 동안 H_2 (1 atm) 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고, MeOH로 세척하고, 감압 하에 농축시켜 550 mg (99% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{17}H_{24}N_2O_3$, 목표 질량 = 304.2, 검출: m/z = 305.4 $[M+H]^+$.

[0882] 단계 3: tert-부틸 4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}카바모일)벤조에이트

[0883]

[0884] DMSO (2.58 mL) 중 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (357 mg, 1.29 mmol)의 용액에 tert-부틸 4-[(피페리딘-4-일)카바모일]벤조에이트 (0.555 g, 1.55 mmol) 및 DIPEA (670 mg, 5.17 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고 헥산 및 EtOAc의 이동상을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 450 mg (58% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{30}H_{32}N_4O_7$, 목표 질량 = 560.2, 검출: m/z = 561.6 $[M+H]^+$.

[0885] 단계 4: 4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}카바모일)벤조산

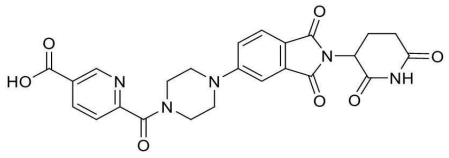


[0886]

[0887] Tert-부틸 4-({1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-일}카바모일)벤조에이트 (463 mg, 0.77 mmol)를 HFIP (12.8 g, 75.99 mmol)에 현탁시키고 마이크로파 반응기에서 150 ℃에서 2 시간 동안 가열시켰다. 그리고 HFIP를 감압 하에 증발시키고 고체 잔사를 Et_2O로 연화하여 216 mg (54% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{26}H_{24}N_4O_7$, 목표 질량 = 504.2, 검출: m/z = 505.2 $[M+H]^+$.

[0888] 중간체 23

[0889] 6-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-카보닐}피리딘-3-카복실산

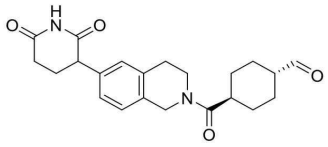


[0890]

[0891] 중간체 22와 유사한 방법을 사용하고, 4-[(tert-부톡시)카보닐]벤조산을 5-[(tert-부톡시)카보닐]피리딘-2-카복실산으로 그리고 벤질 4-아미노피페리딘-1-카복실레이트를 벤질 1-피페라진카복실레이트로 치환하여 표제 화합물 (60 mg, 43% 수율)을 합성하였다. LCMS: $C_{24}H_{21}N_5O_7$, 목표 질량 = 491.1, 검출: m/z = 492.3 $[M+H]^+$.

[0892] 중간체 24

[0893] (1r,4r)-4-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)사이클로헥산-1-카브알데히드



[0894]

[0895] 단계 1: -부틸 6-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트

[0896] 40 mL 바이알에 tert-부틸 6-브로모-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트 (1000.00 mg, 3.20 mmol), 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (1470.31 mg, 3.52 mmol), 인산삼칼륨 (2.04 g, 9.61 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (0.26 g, 0.32 mmol), 디옥산 (7.00 mL) 및 물 (2.50 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 15 분 동안 탈기시킨 뒤, 90 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그 후 물 및 EtOAc로 희석시키고, 셀라이트를 통하여 여과하였다. 생성물을 EtOAc로 추출하고 (3x), $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축하였다. 생성된 잔사를 FC (80g 실리카, 0-25% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 무색 오일 (1.48 g, 88% 수율)로서 얻었다. LCMS: [$C_{33}H_{34}N_2O_4$], 목표 질량 = 522.3, 검출: m/z = 523.3 $[M+H]^+$.

[0897] 단계 2: tert-부틸 6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트

[0898] 40 mL 바이알에 tert-부틸 6-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트 (1480.00 mg, 2.83 mmol), Pd/C (700.00 mg), THF (10.00 mL), 및 EtOH (10.00 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물에 5 분 동안 수소를 살포한 뒤, 반응 혼합물을 16 시간 동안 수소 분위기 하에서 (풍선) 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 농축하였다. 생성된 잔사를 FC (40 g 실리카, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 얻었다 (852 mg, 87% 수율). LCMS: [$C_{19}H_{24}N_2O_4$], 목표 질량 = 344.2, 검출: m/z = 345.2 $[M+H]^+$.

[0899] 단계 3: 3-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피페리딘-2,6-디온

[0900] 40 mL 바이알에 tert-부틸 6-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트 (852.00 mg, 2.47 mmol) 및 DCM (2.00 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물에 디옥산 (6.18 mL, 0.90 g, 24.74 mmol) 중 4 M 염화수소를 한 방울씩 떨어뜨리는 방식으로 첨가하였다. 1 시간 뒤, 반응 혼합물을 농축하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 얻었다 (707 mg, 정량적 수율). LCMS: [$C_{14}H_{16}N_2O_2$] 목표 질량 = 244.1, 검출: m/z = 245.0 $[M+H]^+$.

[0901] 단계 4: 3-(2-((1r,4r)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥산-1-카보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피페리딘-2,6-디온

[0902] 1 드램(dram) 용기에 3-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드 (10.00

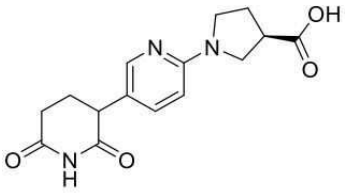
mg, 0.04 mmol), (1r,4r)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥산-1-카복실산 (5.63 mg, 0.04 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.06 mL, 0.05 g, 0.36 mmol), 및 DMF (0.25 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물에 DMF (0.25 mL) 중 [(디메틸아미노)({[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시})메틸리덴]디메틸아자늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (13.54 mg, 0.04 mmol)를 첨가하였다. 3 시간 뒤, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ (수용액)으로 퀜칭하였다. 생성물을 10% MeOH/DCM 로 추출하고(3x), $MgSO_4$ 상에서 건조시키고 농축하였다. 생성된 잔사를 다음 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: $[C_{22}H_{28}N_2O_4]$ 목표 질량 = 384.2, 검출: m/z = 385.3 $[M+H]^+$.

[0903] 단계 5: (1r,4r)-4-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)사이클로헥산-1-카브알데히드

[0904] 1 드램 바이알에 (3RS)-3-{2-[(1r,4r)-4-(하이드록시메틸)사이클로헥산카보닐]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-6-일}피페리딘-2,6-디온 (13.70 mg, 0.04 mmol), IBX 폴리스티렌 (1.2 mmol/g, 0.09 g, 3 당량), DMSO (0.10 mL), 및 DCM (0.50 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 여과하고 농축하였다. 생성된 잔사를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: $[C_{22}H_{26}N_2O_4]$ 목표 질량 = 382.2, 검출: m/z = 383.3 $[M+H]^+$.

[0905] 중간체 25

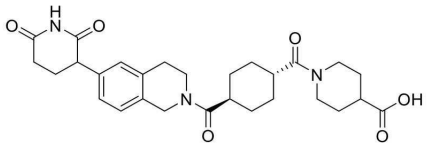
[0906] (3R)-1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피롤리딘-3-카복실산

[0907] 

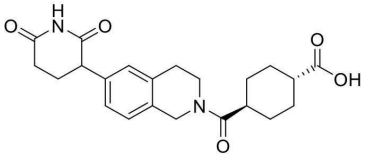
[0908] 3-(6-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (100.00 mg, 0.48 mmol), (3R)-피롤리딘-3-카복실산 (110.60 mg, 0.96 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.34 mL, 248.32 mg, 1.92 mmol) 및 DMSO (1.00 mL)를 마이크로파 바이알에 합치고 140 ℃에서 2 시간 동안 조사하였다. 생성물을 역상 플래시 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 (42 mg, 29% 수율)을 제공하였다.

[0909] 중간체 26

[0910] 1-((1r,4r)-4-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산

[0911] 

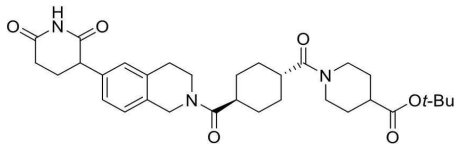
[0912] 단계 1: (1r,4r)-4-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산

[0913] 

[0914] 물 (1.8 mL) 중 메틸 (1r,4r)-4-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)사이클로헥산-1-카복실레이트 (180 mg, 0.44 mmol)의 현탁액에 TFA (3.6 mL, 47.0 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 ℃에서 6.5 시간 동안 교반시킨 뒤, 고진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 그대로 다음 단계에서

사용하였다 (황색 오일, 173 mg). LCMS: [$C_{22}H_{26}N_2O_5$], 목표 질량 = 398.4, 검출: m/z = 399.1 $[M+H]^+$.

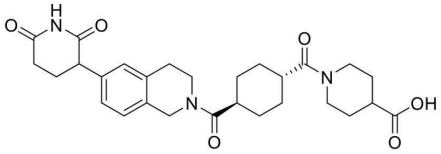
[0915] 단계 2: tert-부틸 1-((1r,4r)-4-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트



[0916]

[0917] BOP 커플링을 사용하고 tert-부틸 (3R)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트와 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. 조생성물을 그대로 다음 단계에서 사용하였다 (옅은 황색 오일, 96 mg). LCMS: [$C_{32}H_{43}N_3O_6$], 목표 질량 = 565.3, 검출: m/z = 566.7 $[M+H]^+$.

[0918] 단계 3: 1-((1r,4r)-4-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산

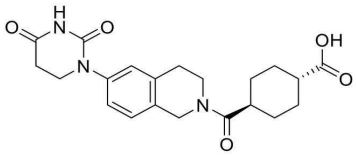


[0919]

[0920] 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산에 대해 설명한 것과 유사한 TFA-매개된 탈보호 조건을 통해 표제 화합물을 합성하였다. 조생성물을 그대로 다음 단계에서 사용하였다. (옅은 황색 오일, 126 mg). LCMS: [$C_{28}H_{35}N_3O_6$], 목표 질량 = 509.2, 검출: m/z = 510.4 $[M+H]^+$.

[0921] 중간체 27

[0922] (1r,4r)-4-(6-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산



[0923]

[0924] 단계 1: 3-((2-(tert-부톡시카보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)아미노)프로판산

[0925] 20 mL 바이알에 tert-부틸 6-아미노-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카복실레이트 (1000.00 mg, 4.03 mmol), 아크릴산 (0.28 mL, 290.20 mg, 4.03 mmol) 및 톨루엔 (7.00 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 교반시키고, 농축하였다. 생성된 조생성물을 후속 단계에서 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: [$C_{17}H_{24}N_2O_4$], 목표 질량 = 320.2, 검출: m/z = 321.2 $[M+H]^+$.

[0926] 단계 2: 1-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온

[0927] 40 mL 바이알에 3-{[2-(tert-부톡시카보닐)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-6-일]아미노}프로판산 (1291.17 mg, 4.03 mmol), 요소 (0.48 g, 8.06 mmol) 및 아세트산 (2.00 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물에 TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 역상 FC (415 g C18 실리카, 0-20% MeCN/물)로 정제하여 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (126 mg, 10% 수율). LCMS: [$C_{13}H_{15}N_3O_2$] 목표 질량 = 245.1, 검출: m/z = 246.1 $[M+H]^+$.

[0928] 단계 3: 메틸 (1r,4r)-4-(6-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)사이클로헥산-1-카복실레이트

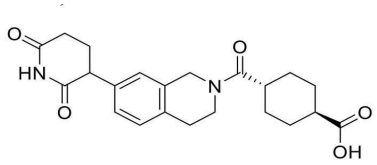
[0929] 1 드램 바이알에 1-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)-1,3-디아지난-2,4-디온; 트리플루오로아세트산 (25.00 mg, 0.07 mmol), (1r,4r)-4-(메톡시카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (14.25 mg, 0.08 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.12 mL, 0.09 g, 0.70 mmol) 및 DMF (0.3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물에 DMF (0.3 mL) 중 [(디메틸아미노)({[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-일옥시})메틸리덴]디메틸아자늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (29.10 mg, 0.08 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반한 뒤, $NaHCO_3$ (수용액)으로 퀜칭하였다. 생성물을 DCM으로 추출하고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 생성된 잔사를 역상 크로마토그래피 (4 g 실리카, 0-10% MeOH/DCM)로 정제하였다. m/z = 359.2 불순물이 생성물과 함께 용리되었다. 생성물을 역상 FC (30 g C18 실리카, 0-60% MeCN/물 +0.1% TFA)로 추가 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 얻었다 (16 mg, 57% 수율). LCMS [$C_{22}H_{27}N_3O_5$], 목표 질량 = 413.2, 검출: m/z = 414.3 $[M+H]^+$.

[0930] 단계 4: (1r,4r)-4-(6-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산

[0931] 2 드램 용기에 메틸 (1r,4r)-4-[6-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카보닐]사이클로헥산-1-카복실레이트 (16.00 mg, 0.04 mmol), 물 (0.20 mL) 및 TFA (0.20 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 ℃에서 1 시간 동안 교반한 뒤, 80 ℃에서 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰고 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS [$C_{21}H_{25}N_3O_5$], 목표 질량 = 399.2, 검출: m/z = 400.3 $[M+H]^+$.

[0932] 중간체 28

[0933] (1r,4r)-4-(7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산

[0934] 

[0935] 단계 1: 3-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)피페리딘-2,6-디온

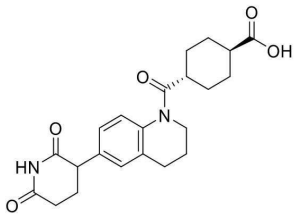
[0936] 중간체 24에서 사용한 것과 유사한 절차로, 그리고 tert-부틸 7-브로모-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-카복실레이트를 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS: [$C_{14}H_{16}N_2O_2$], 목표 질량 = 244.1, 검출: m/z = 245.3 $[M+H]^+$.

[0937] 단계 2: (1r,4r)-4-(7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산

[0938] 중간체 27에서 사용한 것과 유사한 절차로, 그리고 3-(1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일)피페리딘-2,6-디온을 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

[0939] 중간체 29

[0940] (1r,4r)-4-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산

[0941] 

[0942] 단계 1: 3-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)피페리딘-2,6-디온

[0943] 중간체 24에서 사용한 것과 유사한 절차로, 그리고 tert-부틸 6-브로모-3,4-디하이드로퀴놀린-1(2H)-카복실레이트를 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 제조하였다. LCMS: [$C_{14}H_{16}N_2O_2$], 목표 질량 = 244.1, 검출: m/z =

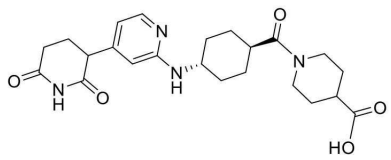
245.4 $[M+H]^+$.

[0944] 단계 2: (1R,4r)-4-(6-((RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산

[0945] 중간체 27에서 사용한 것과 유사한 절차로, 그리고 (RS)-3-(1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일)피페리딘-2,6-디온을 출발 물질로 사용하여 표제 화합물을 제조하였다.

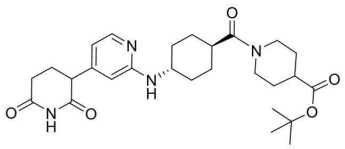
[0946] 중간체 30

[0947] 1-((1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산



[0948]

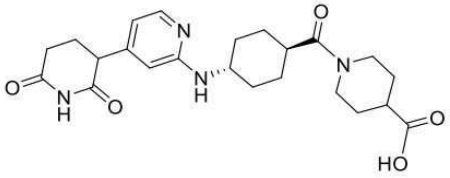
[0949] 단계 1: tert-부틸 1-((1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트



[0950]

[0951] (1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실산 (75 mg, 0.226 mmmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (63 mg, 0.34 mmol)를 출발 물질로 사용하여 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (100 mg, 89% 수율). LCMS: $[C_{27}H_{38}N_4O_5]$, 목표 질량 = 499.6, 검출: m/z = 471.5 $[M+H]^+$.

[0952] 단계 2: 1-((1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산

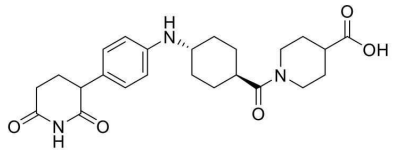


[0953]

[0954] Tert-부틸 1-((1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트 (100 mg, 0.2 mmol)를 출발 물질로 사용하여 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (64 mg, 72% 수율). LCMS: $[C_{23}H_{30}N_4O_5]$, 목표 질량 = 442.5, 검출: m/z = 443.4 $[M+H]^+$.

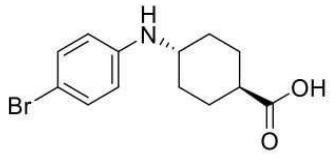
[0955] 중간체 31

[0956] 1-((1R,4r)-4-((4-((RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산



[0957]

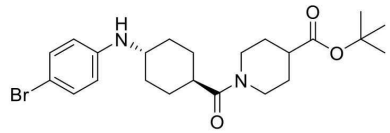
[0958] 단계 1: (1r,4r)-4-[(4-브로모페닐)아미노]사이클로헥산-1-카복실산



[0959]

[0960] 톨루엔 (30 mL) 중 메틸 (1r,4r)-4-아미노사이클로헥산-1-카복실레이트 하이드로클로라이드 (5 g, 25.817 mmol)의 혼합물에 디브로모벤젠 (12.18 g, 51.631 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2.36 g, 2.577 mmol,), BINAP (3.22 g, 5.171 mmol) 및 t-BuONa (4.96 g, 51.610 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100 ℃에서 2 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시키고 잔사를 물 (100 mL)로 희석시켰다. 수성층을 EtOAc로 세척하였다. 수성층을 HCl (3M)로 pH 4까지 산성화하고 EtOAc로 추출하였다. 유기 혼합물을 감압 하에 농축시켜 1.3 g (조생성물)의 표제 화합물을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{13}H_{16}BrNO_2$) 목표 질량 = 297.0; 검출: m/z = 297.8 $[M+H]^+$.

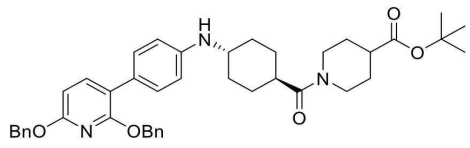
[0961] 단계 2: tert-부틸 1-[(1r,4r)-4-[(4-브로모페닐)아미노]사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실레이트



[0962]

[0963] DMF (15 mL) 중 (1r,4r)-4-[(4-브로모페닐)아미노]사이클로헥산-1-카복실산 (1.3 g, 4.360 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (0.81 g, 4.360 mmol) 및 TEA (2.65 g, 26.160 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30 분 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 위 혼합물에 T_3P (2.77 g, 8.720 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 1.24 g (조생성물)의 표제 화합물을 갈색 고체로서 제공하였다. 잔사를 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS: ($C_{23}H_{33}BrN_2O_3$) 목표 질량 = 464.2; 검출: m/z = 465.2 $[M+H]^+$.

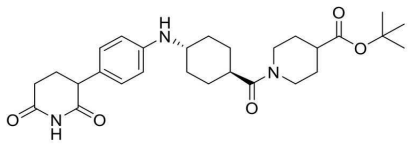
[0964] 단계 3: tert-부틸 1-[(1r,4r)-4-({4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]페닐}아미노)사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실레이트



[0965]

[0966] H_2O (2 mL) 및 디옥산 (10 mL) 중 tert-부틸 1-[(1r,4r)-4-[(4-브로모페닐)아미노]사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실레이트 (1 g, 2.149 mmol)의 혼합물에 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (0.90 g, 2.149 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (0.35 g, 0.430 mmol) 및 K_2CO_3 (0.89 g, 6.447 mmo)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100 ℃에서 밤새 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EA 이동상]의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 420 mg (26.03%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{42}H_{49}N_3O_5$) 목표 질량 = 675.4; 검출: m/z = 676.2 $[M+H]^+$

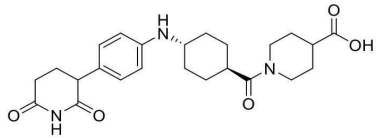
[0967] 단계 4: tert-부틸 1-[(1r,4r)-4-{[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐]아미노}사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실레이트:



[0968]

[0969] THF (20 mL) 중 tert-부틸 1-[(1r,4r)-4-({4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]페닐}아미노)사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실레이트 (200 mg, 0.296 mmol)의 혼합물에 Pd/C (400 mg)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 수소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였고, 필터 케이크를 THF로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EA 이동상]의 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 100 mg (64.51%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{28}H_{39}N_3O_5$) 목표 질량 = 497.3; 검출: m/z = 498.3 $[M+H]^+$.

[0970] 단계 5: 1-((1R,4r)-4-((4-((RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산

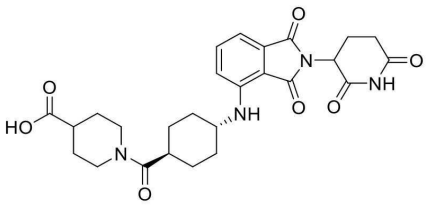


[0971]

[0972] 중간체 21 (단계 3)과 유사한 절차로 tert-부틸 1-[(1r,4r)-4-{[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐]아미노}사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실레이트 (120 mg, 0.241 mmol) 및 1,4-디옥산 중 HCl (10 mL, 4M)을 사용하였다. 잔사를 [ACN 및 H_2O 이동상]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 93 mg (84.73%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{24}H_{31}N_3O_5$) 목표 질량 = 441.2; 검출: m/z = 442.2 $[M+H]^+$.

[0973] 중간체 32

[0974] 1-[(1r,4r)-4-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일]아미노}사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실산

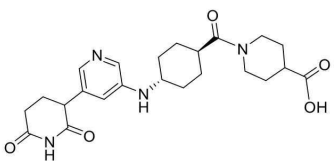


[0975]

[0976] 중간체 17과 유사한 방법을 사용하고 벤질 2-[(3R)-피롤리딘-3-일]아세테이트 하이드로클로라이드를 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드로 치환하여 표제 화합물 (289 mg, 81% 수율, 황색 고체)을 합성하였다. LCMS: $C_{30}H_{38}N_4O_7$, 목표 질량 = 566.7, 검출: m/z = 567.8 $[M+H]^+$.

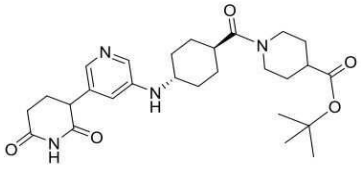
[0977] 중간체 33

[0978] 1-((1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산



[0979]

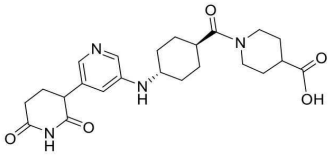
[0980] 단계 1: tert-부틸 1-((1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트:



[0981]

[0982] (1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실산 (60 mg, 0.18 mmmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (44 mg, 0.24 mmol)를 출발 물질로 사용하여 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (80 mg, 889% 수율). LCMS: [$C_{27}H_{38}N_4O_5$], 목표 질량 = 498.6, 검출: m/z = 499.7 $[M+H]^+$.

[0983] 단계 2: 1-((1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산:

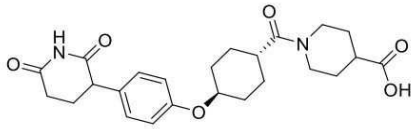


[0984]

[0985] Tert-부틸 1-((1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트 (80 mg, 0.16 mmol)를 출발 물질로 사용하여 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (60 mg, 85% 수율). LCMS: [$C_{23}H_{30}N_4O_5$], 목표 질량 = 442.5, 검출: m/z = 443.4 $[M+H]^+$.

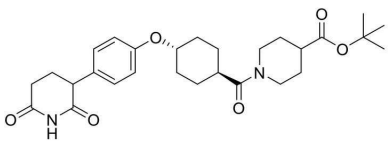
[0986] 중간체 34

[0987] 1-((1r,4r)-4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산



[0988]

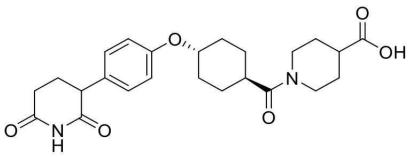
[0989] 단계 1: tert-부틸 1-[(1r,4r)-4-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시]사이클로헥산카보닐] 피페리딘-4-카복실레이트



[0990]

[0991] DMF (2.5 mL) 중 (1r,4r)-4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 52) (0.504 g, 1.48 mmol)의 용액에 HATU (0.675 g, 1.78 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.5 mL, 2.96 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5 시간 동안 교반한 뒤, DMF (2.5 mL) 중 4-피페리딘카복실산 t-부틸 에스터 하이드로클로라이드 염 (0.328 g, 1.48 mmol) 및 DIPEA (0.5 mL, 2.96 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 뒤, 물로 10배로 희석시키고 DCM으로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 수용액 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 헥산 및 EtOAc의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 0.62 g (75% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{28}H_{38}N_2O_6$, 목표 질량 = 498.6, 검출: m/z = 499.2 $[M+H]^+$.

[0992] 단계 2: 1-[(1r,4r)-4-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시]사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실산

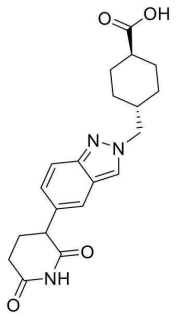


[0993]

[0994] 무수 DCM (11.4 mL) 중 tert-부틸 1-[(1r,4r)-4-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시]사이클로헥산카보닐] 피페리딘-4-카복실레이트 (0.57 g, 1.14 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl (11.4 mL, 45.7 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 뒤, 용매를 진공에서 제거하였다. 잔사를 prep-HPLC로 정제하여 0.13 g (26% 수율)의 표제 화합물을 백색 분말로서 제공하였다. LCMS: $C_{24}H_{30}N_2O_6$, 목표 질량 = 442.512, 검출: m/z = 442.98 $[M+H]^+$.

[0995] 중간체 35

[0996] (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2H-인다졸-2-일)메틸)사이클로헥산-1-카복실산



[0997]

[0998] 단계 1: 5-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1H-인다졸

[0999] 100 mL 플라스크에 5-브로모-1H-인다졸 (2.00 g, 10.2 mmol, 1.00 당량), 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (4.45 g, 10.6 mmol, 1.05 당량), 디옥산 (20.0 mL), H_2O (4.00 mL), K_2CO_3 (2.81 g, 20.3 mmol, 2.00 당량), 및 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (829 mg, 1.02 mmol, 0.10 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰고, 생성된 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 20/1 에서 3/1, 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 2/1, R_f = 0.55)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 얻었다 (3.10 g, 74%). LCMS: $[C_{26}H_{21}N_3O_2]$, 목표 질량 = 407.2, 검출: m/z = 408.1 $[M+H]^+$.

[1000] 단계 2: 메틸 (1r,4r)-4-((5-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-2H-인다졸-2-일)메틸)사이클로헥산-1-카복실레이트

[1001] 100 mL 플라스크에 메틸 (1r,4r)-4-(((메틸설포닐)옥시)메틸)사이클로헥산-1-카복실레이트 (3.10 g, 7.49 mmol, 1.00 당량), K_2CO_3 (3.10 g, 22.4 mmol, 3.00 당량), DMF (30.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물에 5-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1H-인다졸 (3.75 g, 15.0 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 ℃에서 16 시간 동안 교반한 뒤 여과하였다. 생성된 여액을 prep-HPLC (컬럼: YMC Triart C18 250 * 80 mm * 7 um; 이동상: [물 (NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 75%-95%, 22 분)로 정제하여 표제 화합물 (1.20 g, 28%)을 얻었다. LCMS: $[C_{35}H_{35}N_3O_4]$, 목표 질량 = 561.3, 검출: m/z = 562.2 $[M+H]^+$.

[1002] 단계 3: (1r,4r)-4-((5-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-2H-인다졸-2-일)메틸)사이클로헥산-1-카복실산

[1003] 100 mL 플라스크에 (1r,4r)-4-((5-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-2H-인다졸-2-일)메틸)사이클로헥산-1-카복실레이트 (1.20 g, 2.12 mmol, 99.3% 순도, 1.00 당량), THF (12.0 mL), MeOH (12.0 mL), H_2O (12.0 mL),

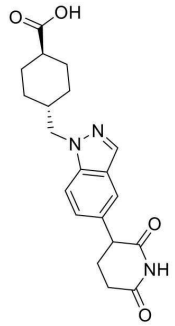
$LiOH.H_2O$ (178 mg, 4.24 mmol, 2.00 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하고, 농축하였다. 생성된 잔사를 물 (20 mL)에 용해시키고, 1.0 N HCl (5.00 mL)로 pH를 2~3으로 조절하였다. 생성된 침전물을 여과하고 물로 세척하였다 (3x10 mL). 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 표제 화합물을 흰색 고체로서 얻었다 (0.90 g, 78%). LCMS: $[C_{34}H_{33}N_3O_4]$, 목표 질량 = 547.3, 검출: m/z = 548.2 $[M+H]^+$.

[1004] 단계 4: (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2H-인다졸-2-일)메틸)사이클로헥산-1-카복실산

[1005] 100 mL 플라스크에 (1r,4r)-4-((5-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-2H-인다졸-2-일)메틸)사이클로헥산-1-카복실산 (0.90 g, 1.63 mmol, 1.00 당량), Pd/C (225 mg, 10.0% 순도), $Pd(OH)_2$ (225 mg, 20.0% 순도), EtOH (22.5 mL) 및 THF (22.5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 H_2 (15 psi) 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과시키고, 생성된 여액을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 잔사를 prep-HPLC (컬럼: YMC Triart C18 250 * 50 mm * 7 um; 이동상: [물 (HCl)-ACN]; B%: 22%-52%, 10 분)로 정제하여 표제 화합물을 적갈색 고체로서 얻었다 (0.37 g, 59%). LCMS: $[C_{20}H_{23}N_3O_4]$, 목표 질량 = 369.2, 검출: m/z = 370.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.8 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.11 - 7.09 (m, 1H), 4.26 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.89 (m, 1H), 2.72 - 2.55 (m, 1H), 2.53 - 2.52 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.13 - 2.08 (m, 2H), 1.89 - 1.87 (m, 3H), 1.56 - 1.54 (m, 2H), 1.27 - 1.23 (m, 2H), 1.07 - 1.06 (m, 2H).

[1006] 중간체 36

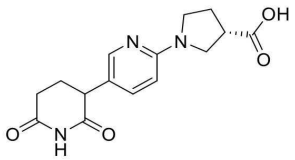
[1007] (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1H-인다졸-1-일)메틸)사이클로헥산-1-카복실산

[1008] 

[1009] 중간체 35에서 사용한 것과 유사한 절차로, 메틸 (1r,4r)-4-((5-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1H-인다졸-1-일)메틸)사이클로헥산-1-카복실레이트를 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. LCMS: $[C_{20}H_{23}N_3O_4]$, 목표 질량 = 369.2, 검출: m/z = 370.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.00 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.97 - 3.93 (m, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 1H), 2.53 - 2.52 (m, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.06 - 2.04 (m, 2H), 1.85 - 1.82 (m, 3H), 1.54 - 1.52 (m, 2H), 1.21 - 1.15 (m, 2H), 1.06 - 1.03 (m, 2H).

[1010] 중간체 37

[1011] (3S)-1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피롤리딘-3-카복실산

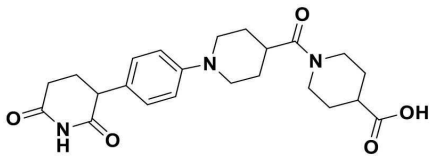
[1012] 

[1013] 3-(6-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (100.00 mg, 0.48 mmol), (3S)-1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피롤리딘-3-카복실산 (110.60 mg, 0.96 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.34 mL, 248.32 mg, 1.92 mmol) 및 DMSO (1.00 mL)를 마이크로파 바이알에 합치고 140 ℃에서 2 시간 동안 조사하였다. 생성물을 역

상 플래시 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 (57 mg, 31% 수율)을 제공하였다.

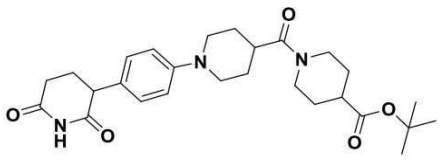
[1014] 중간체 38

[1015] 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산



[1016]

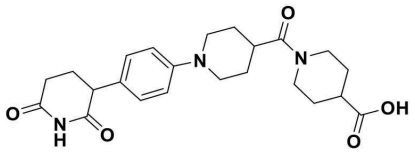
[1017] 단계 1: tert-부틸 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트



[1018]

[1019] BOP 커플링을 사용하고 중간체 11과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. 유리 염기로서 백색 분말 (112 mg, 0.231 mmol)을 얻었다. LCMS: [$C_{27}H_{37}N_3O_5$], 목표 질량 = 483.2, 검출: m/z = 485.5 $[M+H]^+$.

[1020] 단계:2: 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산

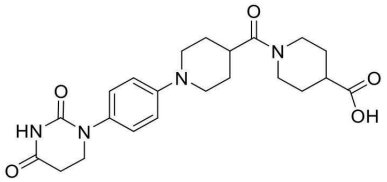


[1021]

[1022] TFA를 사용하고 중간체 11과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. LCMS: [$C_{23}H_{29}N_3O_5$], 목표 질량 = 427.2, 검출: m/z = 429.2 $[M+H]^+$.

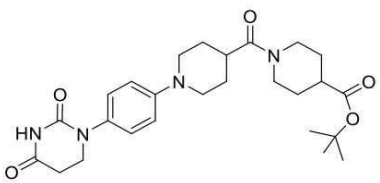
[1023] 중간체 39

[1024] 1-(1-(4-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산



[1025]

[1026] 단계 1: tert-부틸 1-(1-(4-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트

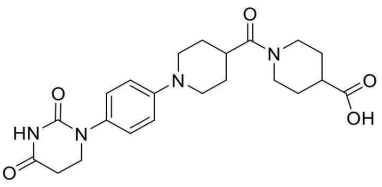


[1027]

[1028] 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로, 1-(4-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)페닐)피페리딘-4-카복실산 (80 mg, 0.25 mmmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (47 mg, 0.25 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체 (90 mg, 74% 수율)로서 분리하였다. LCMS: [$C_{26}H_{36}N_4O_5$],

목표 질량 = 484.6, 검출: m/z = 485.5 $[M+H]^+$.

[1029] 단계 2: 1-(1-(4-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산

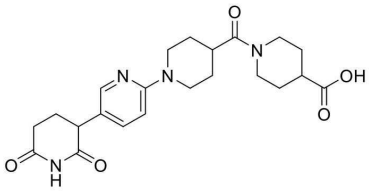


[1030]

[1031] 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로, 1-(4-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)페닐)피페리딘-4-카복실산 (90 mg, 0.16 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체 (60 mg, 75% 수율)로서 분리하였다. LCMS: [$C_{22}H_{28}N_4O_5$], 목표 질량 = 428.5, 검출: m/z = 429.4 $[M+H]^+$.

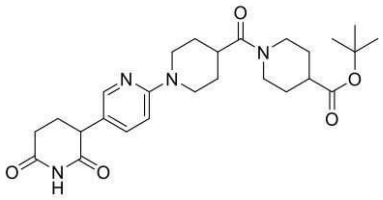
[1032] 중간체 40

[1033] 1-(1-{5-[2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산



[1034]

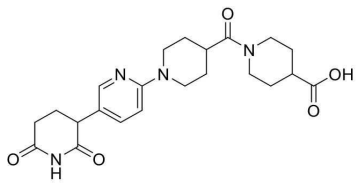
[1035] 단계 1: tert-부틸 1-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}피페리딘-4-카복실레이트



[1036]

[1037] DMF (4 mL) 중 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 (70 mg, 0.221 mmol, 1 당량)의 혼합물에 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (40 mg, 0.221 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 위 혼합물에 DIEA (142 mg, 1.105 mmol) 및 BOP (126 mg, 0.287 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 [CH_3CN 및 H_2O]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 75 mg (66.66%)의 표제 화합물을 연갈색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{26}H_{36}N_4O_5$) 목표 질량 = 484.3; 검출: m/z = 485.2 $[M+H]^+$.

[1038] 단계 2: 1-(1-{5-[2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산



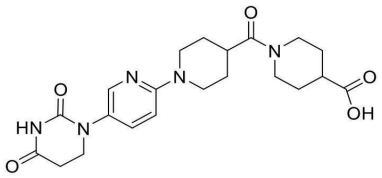
[1039]

[1040] Tert-부틸 1-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}피페리딘-4-카복실레이트 (75 mg, 0.155 mmol) 및 HCl/디옥산 (3 mL, 4M)을 사용하여 중간체 15의 단계 3과 유사한 절차를 따랐다. 잔사를 [CH_3CN 및 H_2O]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 53.8 mg의 표제 화합물 (75.37%)을 연황색 고체로서 얻었다.

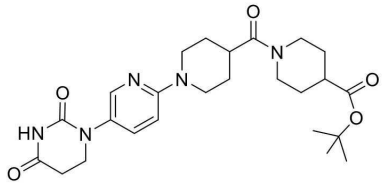
LCMS (방법 4): ($C_{22}H_{28}N_4O_5$) 목표 질량 = 428.2; 검출: m/z = 429.2 $[M+H]^+$.

[1041] 중간체 41

[1042] 1-(1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산

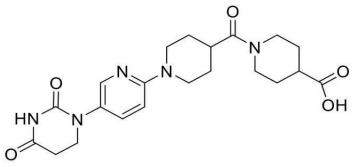
[1043] 

[1044] 단계 1: tert-부틸 1-(1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트

[1045] 

[1046] 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로, 1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산 ((150 mg, 0.47 mmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (87 mg, 0.47 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (100 mg, 44% 수율). LCMS: [$C_{25}H_{35}N_5O_5$], 목표 질량 = 485.6, 검출: m/z = 486.3 $[M+H]^+$.

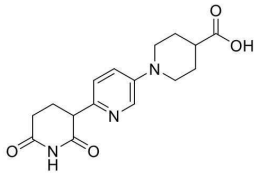
[1047] 단계 2: 1-(1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산

[1048] 

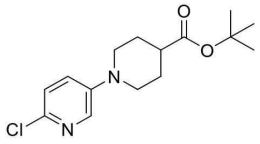
[1049] 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로, tert-부틸 1-(1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트 (100 mg, 0.21 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체 (54 mg, 61% 수율)로서 분리하였다. LCMS: [$C_{21}H_{27}N_5O_5$], 목표 질량 = 429.4, 검출: m/z = 430.3 $[M+H]^+$.

[1050] 중간체 42

[1051] 1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카복실산

[1052] 

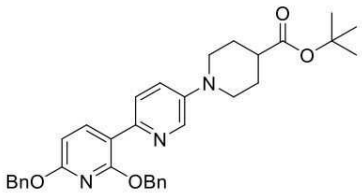
[1053] 단계 1: tert-부틸 1-(6-클로로피리딘-3-일)피페리딘-4-카복실레이트



[1054]

[1055] 디옥산 (30 mL) 중 5-브로모-2-클로로피리딘 (40 g, 207.857 mmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (50.06 g, 270.214 mmol)의 혼합물에 잔트포스 (24.05 g, 41.571 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (19.03 g, 20.786 mmol) 및 t-BuONa (59.93 g, 623.571 mmol)를 0℃에서 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100 ℃에서 2시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EA 이동상]의 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 14.7 g (21.54%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{15}H_{21}ClN_2O_2$) 목표 질량 = 296.1; 검출: m/z = 297.1$[M+H]^+$.

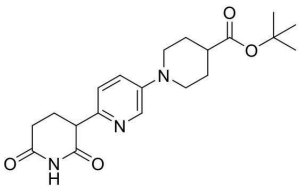
[1056] 단계 2: tert-부틸 1-[2',6'-비스(벤질옥시)-[2,3'-비피리딘]-5-일]피페리딘-4-카복실레이트



[1057]

[1058] THF (30 mL) 및 H_2O (10 mL) 중 tert-부틸 1-(6-클로로피리딘-3-일)피페리딘-4-카복실레이트 (14.5 g, 48.854 mmol) 및 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (50.97 g, 122.135 mmol)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$ (5.65 g, 4.885 mmol) 및 K_2CO_3 (13.50 g, 97.708 mmol)를 실온에서 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110 ℃에서 밤새 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EA 이동상]의 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3.4 g (11.35%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{34}H_{37}N_3O_4$) 목표 질량 = 551.3; 검출: m/z = 552.2 $[M+H]^+$.

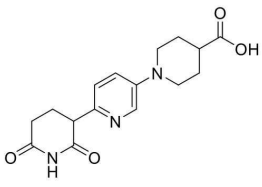
[1059] 단계 3: tert-부틸 1-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일]피페리딘-4-카복실레이트



[1060]

[1061] THF (10 mL) 중 tert-부틸 1-[2',6'-비스(벤질옥시)-[2,3'-비피리딘]-5-일]피페리딘-4-카복실레이트 (3.2 g, 5.800 mmol)의 혼합물에 Pd/C (6.4 g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 수소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과시키고, 필터 케이크를 THF로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 860 mg (조생성물)의 표제 화합물을 흰색의 조 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{20}H_{27}N_3O_4$) 목표 질량 = 373.2; 검출: m/z = 374.2 $[M+H]^+$.

[1062] 단계 4: 1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카복실산

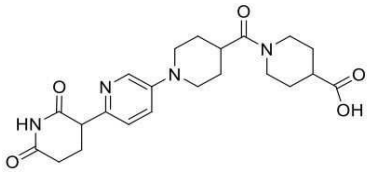


[1063]

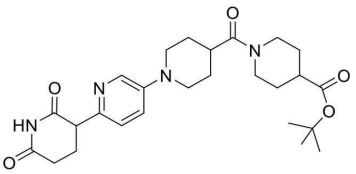
[1064] 중간체 21 (단계 3)과 유사한 절차로 tert-부틸 1-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일]피페리딘-4-카복실레이트 (860 mg, 2.303 mmol) 및 HCl /1,4-디옥산 (5 mL, 4M)을 사용하였다. 잔사를 [ACN 및 H_2O 이동상]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 496 mg (63.60%)의 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다. LCMS: ($C_{16}H_{19}N_3O_4$) 목표 질량 = 317.1; 검출: m/z = 317.9 $[M+H]^+$.

[1065] 중간체 43

[1066] 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산

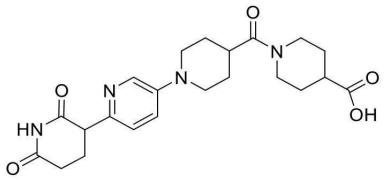
[1067] 

[1068] 단계 1: tert-부틸 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트

[1069] 

[1070] 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로 1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카복실산 (120 mg, 0.38 mmmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (70 mg, 0.38 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (80 mg, 44% 수율). LCMS: [$C_{26}H_{36}N_4O_5$], 목표 질량 = 484.5, 검출: m/z = 485.3 $[M+H]^+$.

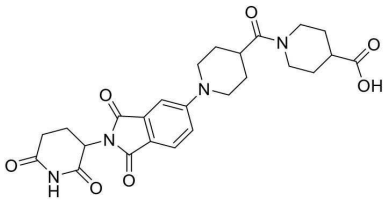
[1071] 단계 2: 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산

[1072] 

[1073] 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트 (85 mg, 0.18 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (60 mg, 80% 수율). LCMS: [$C_{22}H_{28}N_4O_5$], 목표 질량 = 428.5, 검출: m/z = 429.3 $[M+H]^+$.

[1074] 중간체 44

[1075] 1-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산

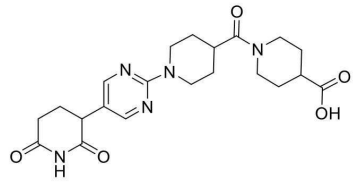
[1076] 

[1077] (3R)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트 (중간체 11, 단계 3)에 대해 사용한 것과 유사한 조건으로 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페

리딘-4-카복실산 (10 mg, 0.03 mmol, 중간체 18) 및 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (4.9 mg, 0.03 mmol)의 BOP 매개된 커플링을 하였고, 그 후 HCl (디옥산 중 4N, 1 mL)로 밤새 농축 및 처리한 뒤, 농축시키고 역상 컬럼 크로마토그래피 (ACN 및 H_2O의 이동상)로 정제하여 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (11 mg, 78% 수율).

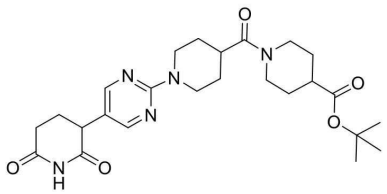
[1078] 중간체 45

[1079] 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산



[1080]

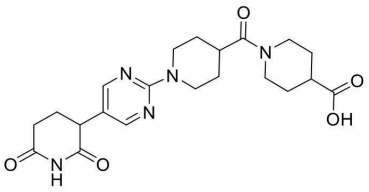
[1081] 단계 1: tert-부틸 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트



[1082]

[1083] 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카복실산 (150 mg, 0.41 mmmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (131 mg, 0.71 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (160 mg, 70% 수율). LCMS: [$C_{25}H_{35}N_5O_5$], 목표 질량 = 484.5, 검출: m/z = 485.3 $[M+H]^+$.

[1084] 단계 2: 1-(1-(5-(2,6-디옥소-112-피페리딘-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산

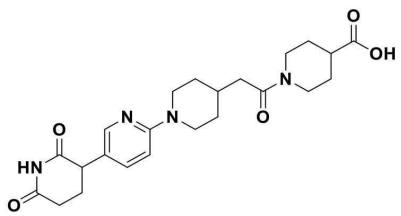


[1085]

[1086] 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실레이트 (160 mg, 0.33 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (140 mg, 79% 수율). LCMS: [$C_{21}H_{27}N_5O_5$], 목표 질량 = 429.4, 검출: m/z = 430.2 $[M+H]^+$.

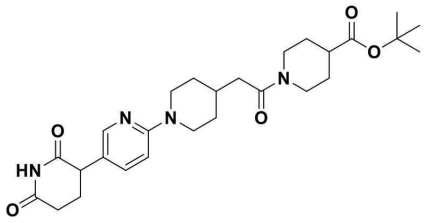
[1087] 중간체 46

[1088] 1-(2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-카복실산



[1089]

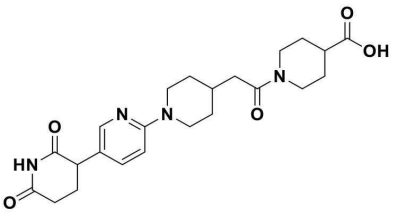
[1090] 단계 1: tert-부틸 1-(2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-카복실레이트



[1091]

[1092] BOP 커플링을 사용하고 중간체 11과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. 유리 염기로서 흰색 고체 (320 mg, 0.642 mmol)를 제공하였다. LCMS: [$C_{27}H_{38}N_4O_5$], 정확한 질량 = 498.2, 검출: m/z = 498.5 $[M+H]^+$.

[1093] 단계 2: 1-(2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-카복실산

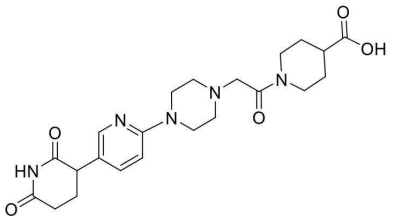


[1094]

[1095] TFA를 사용하고 중간체 11과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. 유리 염기로서 흰색 고체 (250 mg, 0.564 mmol)를 제공하였다. LCMS: [$C_{23}H_{30}N_4O_5$], 목표 질량 = 442.2, 검출: m/z = 443.3 $[M+H]^+$.

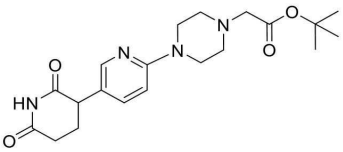
[1096] 중간체 47

[1097] 1-(2-(4-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세틸)피페리딘-4-카복실산



[1098]

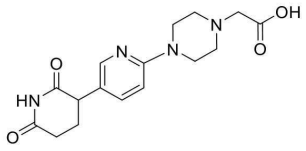
[1099] 단계 1: tert-부틸 2-(4-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세테이트



[1100]

[1101] DMSO (1 mL) 중 tert-부틸 2-(피페라진-1-일)아세테이트 (285 mg, 1.44 mmol) 및 DIPEA (0.67 mL, 0.5 g, 3.84mol)의 용액에 3-(6-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (200 mg, 0.96 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 이때 LCMS에서는 출발 물질이 소모된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물을 첨가하였다. 이 조혼합물을 역상 FC (5-50% MeCN/H2O +0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (330 mg, 88% 수율). LCMS: [$C_{20}H_{28}N_4O_4$], 목표 질량 = 388.5, 검출: m/z = 389.2 $[M+H]^+$.

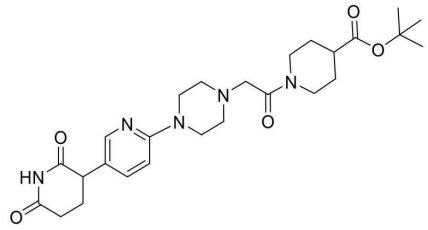
[1102] 단계 2: 2-(4-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세트산



[1103]

[1104] 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 2-(4-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세테이트 (330 mg, 0.85 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (260 mg, 92% 수율). LCMS: [$C_{16}H_{20}N_4O_4$], 목표 질량 = 332.4, 검출: m/z = 333.2 $[M+H]^+$.

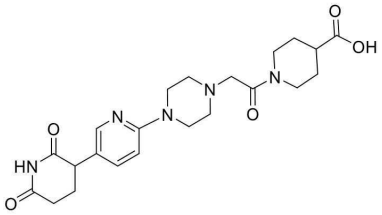
[1105] 단계 3: tert-부틸 1-(2-(4-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세틸)피페리딘-4-카복실레이트



[1106]

[1107] 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로 2-(4-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세트산 (300 mg, 0.9 mmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (334 mg, 1.8 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (80 mg, 17% 수율). LCMS: [$C_{26}H_{37}N_5O_5$], 목표 질량 = 499.6, 검출: m/z = 500.3 $[M+H]^+$.

[1108] 단계 4: 1-(2-(4-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세틸)피페리딘-4-카복실산

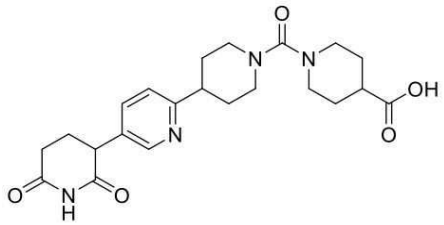


[1109]

[1110] 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 1-(2-(4-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세틸)피페리딘-4-카복실레이트:(80 mg, 0.16 mmol를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (65 mg, 91% 수율). LCMS: $C_{22}H_{29}N_5O_5$ 목표 질량 443.5, 검출 m/z = 444.3 $[M+H]^+$.

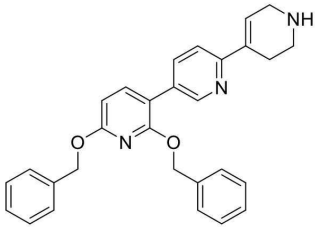
[1111] 중간체 48

[1112] 1-(4-{5-[2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}피페리딘-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산



[1113]

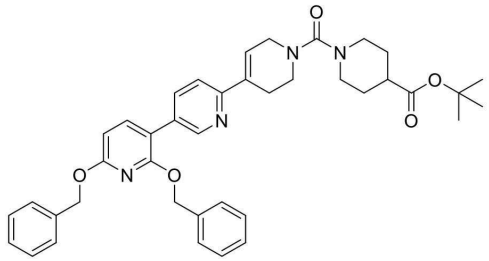
[1114] 단계 1: 5-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-1',2',3',6'-테트라하이드로-2,4'-비피리딘



[1115]

[1116] Tert-부틸 5-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3',6'-디하이드로-2'H-[2,4'-비피리딘]-1'-카복실레이트 (500 mg, 0.910 mmol) 및 HCl/디옥산 (10 mL, 4M)을 사용하여 중간체 15의 단계 3과 유사한 절차를 따랐다. 반응 혼합물을 농축시켜 400 mg (조생성물)의 표제 화합물을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{29}H_{27}N_3O_2$) 목표 질량 = 449.2; 검출: m/z = 450.2 $[M+H]^+$.

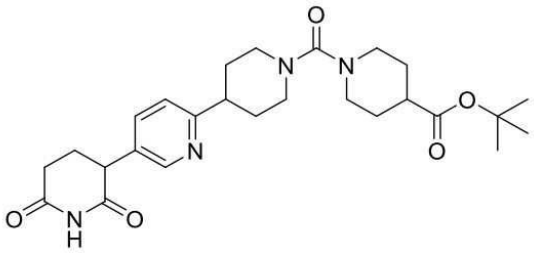
[1117] 단계 2: tert-부틸 1-{5-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3',6'-디하이드로-2'H-[2,4'-비피리딘]-1'-카보닐}피페리딘-4-카복실레이트



[1118]

[1119] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 (222 mg, 1.001 mmol) 및 DIEA (389 mg, 3.003 mmol)의 혼합물에 트리포스겐 (149 mg, 0.500 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 15 분 동안 질소 분위기 하에서 교반한 뒤 5-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-1',2',3',6'-테트라하이드로-2,4'-비피리딘 (450 mg, 1.001 mmol)을 0 ℃에서 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 밤새 질소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EA]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 220 mg (29.93%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS: ($C_{40}H_{44}N_4O_5$) 목표 질량 = 660.3; 검출: m/z = 661.3 $[M+H]^+$.

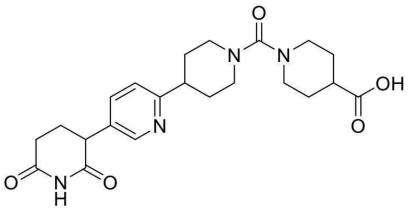
[1120] 단계 3: tert-부틸 1-{4-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-4-카복실레이트



[1121]

[1122] EtOH (20 mL) 중 tert-부틸 1-{5-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3',6'-디하이드로-2'H-[2,4'-비피리딘]-1'-카보닐}피페리딘-4-카복실레이트 (220 mg, 0.333 mmol) 및 Pd/C (330 mg)를 사용하여 중간체 15의 단계 5와 유사한 절차를 따랐다. 그 결과 100 mg (조생성물)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{26}H_{36}N_4O_5$) 목표 질량 = 484.3; 검출: m/z = 485.2 $[M+H]^+$.

[1123] 단계 4: 1-(4-{5-[2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}피페리딘-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산

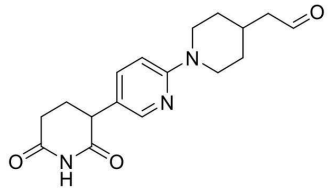


[1124]

[1125] HCl/디옥산 (10 mL, 4M) 중 tert-부틸 1-{4-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-4-카복실레이트 (90 mg, 0.186 mmol)를 사용하여 중간체 15의 단계 3과 유사한 절차를 따랐다. 잔사를 [ACN 및 H_2O]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 31.4 mg (37.68%)의 표제 화합물을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS (방법 5): ($C_{22}H_{28}N_4O_5$) 목표 질량 = 428.2; 검출: m/z = 429.3 $[M+H]^+$.

[1126] 중간체 49

[1127] 2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세트알데히드



[1128]

[1129] 단계 1: 3-(6-(4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

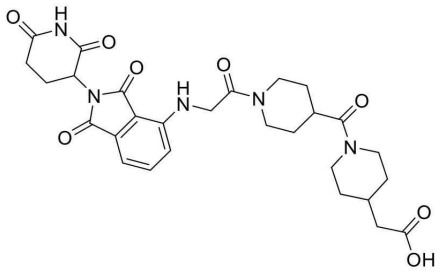
[1130] 40 mL 바이알에 3-(6-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (1500.00 mg, 7.20 mmol), 4-피페리딘에탄올 (977.44 mg, 7.57 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (5.03 mL, 3.72 g, 28.82 mmol) 및 DMSO (10.00 mL)를 첨가하였다. 130 C에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켰고 생성된 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피 (415 g C18 실리카, 5-50% MeCN/H2O +0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물을 무정형 고체 (2.10 g, 92%)로서 얻었다. LCMS: [$C_{17}H_{23}N_3O_3$], 목표 질량 = 317.2, 검출: 318.2 $[M+H]^+$.

[1131] 단계 2: 2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세트알데히드

[1132] 40 mL 바이알에 3-{6-[4-(2-하이드록시에틸)피페리딘-1-일]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온; 트리플루오로아세트산 (1600.00 mg, 3.71 mmol) 및 DCM (30.00 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시킨 뒤, 1,1-비스(아세틸옥시)-3-옥소-1람다5,2-벤지오다옥솔-1-일 아세테이트 (1.73 g, 4.08 mmol)를 한 부분 첨가하였다. 그 후 10 분 동안, 얼음 배쓰를 제거하고, 반응 혼합물을 실온까지 승온하면서 1 시간 동안 교반하였다. 3 mL TEA를 반응 혼합물에 첨가하였고, 조반응 혼합물을 실리카에 흡착시킨 뒤, 컬럼 크로마토그래피 (80 g 실리카, 20-100% EtOAc +1% TEA/DCM)로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 얻었다 (278 mg, 47%). LCMS: [$C_{17}H_{21}N_3O_3$], 목표 질량 = 315.2, 검출: m/z = 316.2 $[M+H]^+$.

[1133] 중간체 50

[1134] 2-(1-(1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)글리실)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-일)아세트산



[1135]

[1136] 단계 1: 벤질 1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)글리실)피페리딘-4-카복실레이트

[1137] Tert-부틸 (3R)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트 (중간체 11, 단계 3)에 대해 사용한 것과 유사한 조건으로 (2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)글리신 (175 mg, 0.39 mmol) 및 벤질 피페리딘-4-카복실레이트 (86 mg, 0.39 mmol)의 BOP 매개된 커플링을 수행하여 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (212 mg, 96% 수율).

[1138] 단계 2: 1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)글리실)피페리딘-4-카복실산

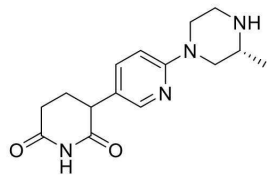
[1139] 벤질 1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)글리실)피페리딘-4-카복실레이트 (200 mg, 0.38 mmol)를 EtOAc 및 EtOH (각 2 mL)의 1:1 혼합물로 희석시켰다. Pd/C (15 mg)를 첨가하고, 반응 혼합물을 5 시간 동안 수소 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 N_2 기체로 5 분 동안 퍼징한 뒤, 셀라이트 패드를 통하여 여과시키고, EtOAc, DCM, 및 MeOH로 세척하였다. 여액을 진공 하에서 농축시켰고 잔사를 역상 컬럼 크로마토그래피 (ACN 및 물 이동상)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다 (120 mg, 72% 수율).

[1140] 단계 3: 2-(1-(1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)글리실)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-일)아세트산

[1141] Tert-부틸 (3R)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트 (중간체 11, 단계 3)에서 사용한 것과 유사한 조건으로 1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)글리실)피페리딘-4-카복실산 (44 mg, 0.10 mmol) 및 tert-부틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트 (21.8 mg, 0.11 mmol)의 BOP 매개된 커플링을 수행하고, 그 후 HCl (디옥산 중 4N, 1 mL)로 밤새 농축 및 처리한 뒤, 역상 컬럼 크로마토그래피 (ACN 및 H_2O의 이동상)로 농축시키고 정제하여 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (25 mg, 44% 수율).

[1142] 중간체 51

[1143] 3-(6-((R)-3-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

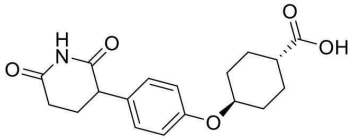


[1144]

[1145] 20 mL 마이크로파 바이알에 3-(6-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (500.0 mg, 2.40 mmol), tert-부틸 (2R)-2-메틸피페라진-1-카복실레이트 (577.2 mg, 2.88 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (1.68 mL, 1.24 g, 9.61 mmol) 및 DMSO (5.00 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 180 ℃에서 6 시간 동안 교반한 뒤 농축시켰다. 조물질을 DCM (10.0 mL)에 용해시키고, 디옥산 (3.0 mL) 중 4M HCl로 처리하고, 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다 (131.0 mg, 19% 수율).

[1146] 중간체 52

[1147] (1r,4r)-4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시)사이클로헥산-1-카복실산

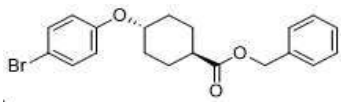


[1148]

[1149] 단계 1: 벤질 (1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥산-1-카복실레이트

[1150] 무수 DMF (23.1 mL) 중 cis-4-하이드록시사이클로헥산카복실산 (2.0 g, 13.9 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (3.8 g, 27.6 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 그 후 벤질 클로라이드 (2.1 mL, 18.2 mmol)를 55 ℃에서 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 12 시간 동안 교반한 뒤, 물 (150 mL)을 반응 혼합물에 붓고 DCM (4x150 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 $NaHCO_3$ 포화 수용액 (100 mL) 및 염수로 세척한 뒤, Na_2SO_4로 건조시키고 용매를 진공에서 증발시켰다. 생성된 3.14 g (97% 수율)의 표제 화합물을 백색 분말로서 얻었고 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: $C_{14}H_{18}O_3$, 목표 질량 = 234.3, 검출: m/z = 235.7 $[M+H]^+$.

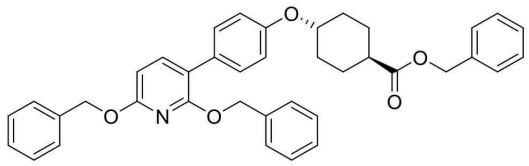
[1151] 단계 2: 벤질 (1r,4r)-4-(4-브로모페녹시)사이클로헥산-1-카복실레이트



[1152]

[1153] 무수 THF (63.0 mL) 중 4-브로모페놀 (7.45 g, 42.2 mmol)의 용액에 벤질 (1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥산-1-카복실레이트 (11.9 g, 50.6 mmol), 트리에틸아민 (7.06 mL, 50.6 mmol) 및 트리페닐포스핀 (22.1 g, 84.4 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 그 후 디이소프로필 아조디카복실레이트 (16.6 mL, 84.4 mmol)를 0 ℃에서 아르곤 분위기 하에서 천천히 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 헥산/DCM (100 내지 30% 의 헥산)의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 6.94 g (42% 수율)의 표제 화합물을 황색 오일로서 제공하였다.

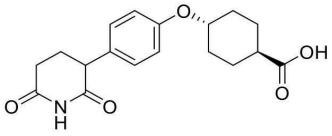
[1154] 단계 3: 벤질 (1r,4r)-4-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]페녹시}사이클로헥산-1-카복실레이트



[1155]

[1156] 탈기된 무수 DMF (11.0 mL) 중 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (1.69 g, 3.85 mmol)의 용액에 벤질 (1r,4r)-4-(4-브로모페녹시)사이클로헥산-1-카복실레이트 (1.50 g, 3.85 mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (0.154 g, 0.193 mmol) 및 탄산 칼륨 (1.60 g, 11.6 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 밤새 교반한 뒤, 혼합물을 물로 10배로 희석시키고 DCM으로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 헥산/DCM (0 내지 70 % DCM)의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1.53 g (66% 수율)의 표제 화합물을 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS: $C_{39}H_{37}NO_5$, 목표 질량 = 599.73, 검출: m/z = 600.20 $[M+H]^+$.

[1157] 단계 4: (1r,4r)-4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시)사이클로헥산-1-카복실산



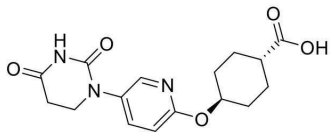
[1158]

[1159] 탈기된 테트라하이드로퓨란 (50.1 mL) 중 벤질 (1r,4r)-4-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]페녹시}사이클로

헥산-1-카복실레이트 (0.511 g, 0.852 mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐 60-65% 함수(wet) (0.154 g, 1.45 mmol)를 실온에서 H_2 (1 atm) 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 H_2 (1 atm) 하에서 교반한 후, 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 0.253 g (87% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{18}H_{21}NO_5$, 목표 질량 = 331.37, 검출: m/z = 332.05 $[M+H]^+$.

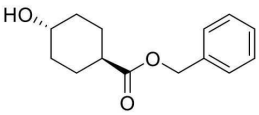
[1160] 중간체 53

[1161] (1r,4r)-4-((5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산



[1162]

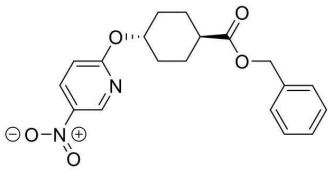
[1163] 단계 1: 벤질 (1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥산-1-카복실레이트



[1164]

[1165] 무수 DMF (55 mL) 중 trans-4-하이드록시사이클로헥산카복실산 (7.9 g, 54.79 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (15.08 g, 109.15 mmol)를 25 ℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 55 ℃까지 가열시켰다. 그 후 벤질 클로라이드 (8.25 mL, 71.73 mmol)를 혼합물에 한 방울씩 첨가하고, 반응 혼합물을 55 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 세척하고 (150 mL) DCM (4x100 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 $NaHCO_3$ (100 mL) 포화 수용액 및 염수 (150 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하였고 건조될 때까지 증발시켜 12.7 g (99% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다.

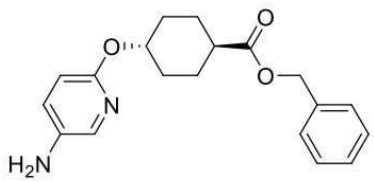
[1166] 단계 2: 벤질 (1r,4r)-4-[(5-나이트로피리딘-2-일)옥시]사이클로헥산-1-카복실레이트



[1167]

[1168] 25 ℃의 압력 용기 안의 무수 DMF (59.0 mL) 중 2-플루오로-5-나이트로피리딘 (2.86 g, 28.38 mmol)의 용액에 벤질 (1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥산-1-카복실레이트 (6.65 g, 28.38 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 90 ℃에서 밤새 교반하였다. 또 다른 부분의 2-플루오로-5-나이트로피리딘 (1.43 g, 14.19 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 90 ℃에서 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시켰고 잔사를 헥산 및 EtOAc의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 3.24 g (32% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다.

[1169] 단계 3: 벤질 (1r,4r)-4-[(5-아미노피리딘-2-일)옥시]사이클로헥산-1-카복실레이트

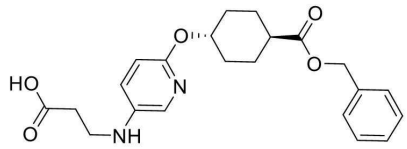


[1170]

[1171] EtOH (16.8 mL), 아세트산 (16.4 mL), 및 물 (8.42 mL)의 혼합물 중 벤질 (1r,4r)-4-[(5-나이트로피리딘-2-일)옥시]사이클로헥산-1-카복실레이트 (3.93 g, 11.2 mmol)의 용액에 Fe 더스트 (0.94 g, 16.84 mmol)를 25 ℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 50 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에서 건조될 때까지 농축시켰다. 남은 물 용액을 $NaHCO_3$로 pH=7로 중화시키고 EtOAc로 추출하였다 (4x100mL). 합친

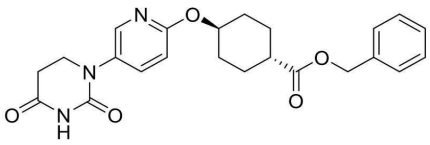
유기 추출물을 감압 하에 건조될 때까지 증발시켜 3.44 g (94% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{19}H_{22}N_2O_3$, 목표 질량 = 326.2, 검출: m/z = 327.8 $[M+H^+]$.

[1172] 단계 4: 3-[(6-{[(1r,4r)-4-[(벤질옥시)카보닐]사이클로헥실]옥시}피리딘-3-일)아미노]프로판산

[1173] 

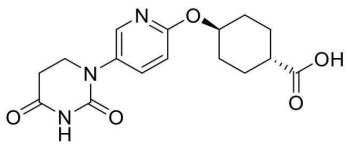
[1174] 무수 디옥산 (40 mL) 중 벤질 (1r,4r)-4-[(5-아미노피리딘-2-일)옥시]사이클로헥산-1-카복실레이트 (3.94 g, 12.07 mmol)의 용액에 아크릴산 (0.9 mL, 12.07 mmol)를 25 ℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 90 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 그 후 또 다른 부분의 아크릴산 (0.45 mL, 6.03 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 90 ℃에서 48 시간 동안 교반하였다. 추가의 아크릴산 (0.22 mL, 3.01 mmol)을 첨가하였고 반응 혼합물을 90 ℃에서 16 시간 동안 교반하여 출발 물질을 완전히 소모하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 건조될 때까지 증발시켜 4.8 g (60% 수율)의 표제 화합물을 제공하였고 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: $C_{22}H_{26}N_2O_5$, 목표 질량 = 398.2, 검출: m/z = 399.1 $[M+H]^+$.

[1175] 단계 5: 벤질 (1r,4r)-4-{[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]옥시}사이클로헥산-1-카복실레이트

[1176] 

[1177] 아세트산 (48.0 mL) 중 3-[(6-{[(1r,4r)-4-[(벤질옥시)카보닐]사이클로헥실]옥시}피리딘-3-일)아미노]프로판산 (4.8 g, 12.05 mmol)의 용액에 요소 (1.45 g, 24.09 mmol)를 25 ℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 90 ℃에서 72 시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 감압 하에서 건조될 때까지 농축시켰고 잔사를 DCM 및 MeOH, 그 후 헥산 및 EtOAc, 최종적으로 DCM 및 IPA의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1.12 g (22% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{23}H_{25}N_3O_5$, 목표 질량 = 423.2, 검출: m/z = 424.5 $[M+H]^+$.

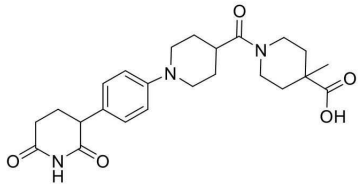
[1178] 단계 6: (1r,4r)-4-((5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산

[1179] 

[1180] 무수 THF (38.5 mL) 중 벤질 (1r,4r)-4-{[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]옥시}사이클로헥산-1-카복실레이트 (1.12 g, 0.273 mmol)의 용액에 Pd/C (0.05 g, 0.043 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 밤새 H_2 (1 atm) 하에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 케이크를 통하여 여과하였고 건조될 때까지 증발시켜 0.8 g (89% 수율)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{23}H_{25}N_3O_5$, 목표 질량 = 333.1, 검출: m/z = 334.2 $[M+H]^+$.

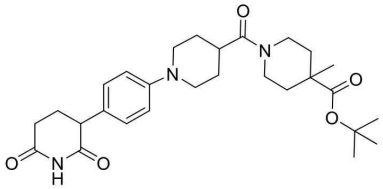
[1181] 중간체 54

[1182] 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산



[1183]

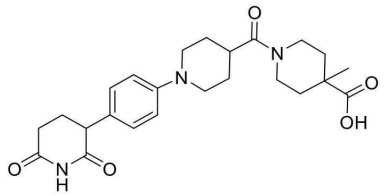
[1184] 단계 1: tert-부틸 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트:



[1185]

[1186] 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카복실산 (40 mg, 0.13 mmol) 및 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (25 mg, 0.13 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (50 mg, 79 % 수율). LCMS: [$C_{28}H_{39}N_3O_5$], 목표 질량 = 497.6, 검출: m/z = 498.4 $[M+H]^+$.

[1187] 단계 2: 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산:

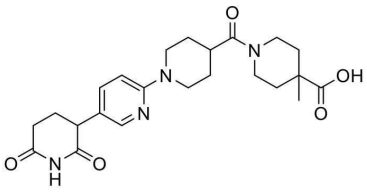


[1188]

[1189] 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (50 mg, 0.10 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (45 mg, 100% 수율). LCMS: [$C_{24}H_{31}N_3O_5$], 목표 질량 = 441.5, 검출: m/z = 442.3 $[M+H]^+$.

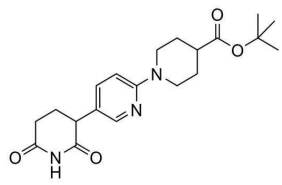
[1190] 중간체 55

[1191] 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산



[1192]

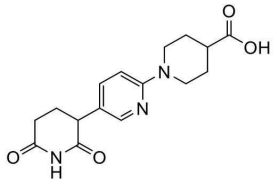
[1193] 단계 1: tert-부틸 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실레이트



[1194]

[1195] N-메틸-2-피롤리돈 (9.6 mL) 중 3-(6-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (1.0 g, 4.80 mmol)의 용액에 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (2.403 g, 12.97 mmol) 및 DIPEA (2.48 g, 19.22 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 ℃에서 72 시간 동안 교반한 뒤 100 mL의 물에 붓고 DCM (4x60 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 물로 세척하고 (100 mL), Na_2SO_4 하에서 건조시키고 감압 하에 증발시켰다. 조화합물을 DCM 및 MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2.45 g (56% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{20}H_{27}N_3O_4$, 목표 질량 = 373.2, 검출: m/z = 374.5 $[M+H]^+$.

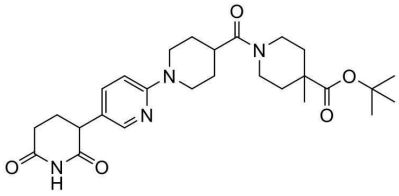
[1196] 단계 2: 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드



[1197]

[1198] 무수 DCM (7.26 mL)에 용해된 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실레이트 (0.678 g, 1.815 mmol)의 용액에 디옥산 중 4M HCl (7.26 mL, 29.05 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 24 시간 동안 교반한 뒤 감압 하에 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 Et_2O로 연화하여 559 mg (86% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{20}H_{27}N_3O_4$, 목표 질량 = 317.1, 검출: m/z = 318.23 $[M+H]^+$.

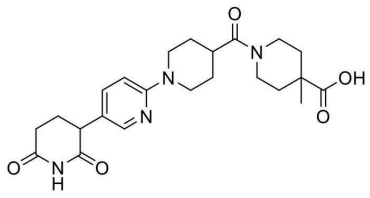
[1199] 단계 3: tert-부틸 1-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1200]

[1201] 무수 DMF (5.53 mL) 중 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드 (0.989 g, 2.77 mmol)의 용액에 HATU (0.989 g, 2.77 mmol) 및 DIPEA (2.41 mL, 13.84 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 24 시간 동안 교반한 뒤 물로 퀜칭하였다. 생성된 고체를 여과하였고, 감압 하에 건조시켰고 DCM 및 MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.33 g (67% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{27}H_{38}N_4O_5$, 목표 질량 = 498.3, 검출: m/z = 499.7 $[M+H]^+$.

[1202] 단계 4: 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산

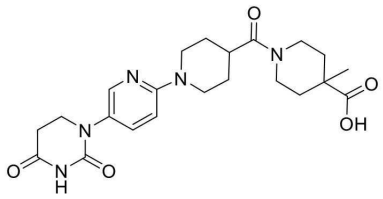


[1203]

[1204] 무수 DCM (2.6 mL) 중 1-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.330 g, 0.66 mmol)의 용액에 디옥산 중 4M HCl (2.6 mL, 10.56 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 24 시간 동안 교반한 뒤 감압 하에 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 Et_2O로 연화하여 281mg (90% 수율)의 표제 화합물(HCl 염)을 제공하였다. LCMS: $C_{23}H_{30}N_4O_5$, 목표 질량 = 442.2, 검출: m/z = 443.2 $[M+H]^+$.

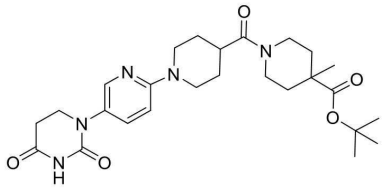
[1205] 중간체 56

[1206] 1-(1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산



[1207]

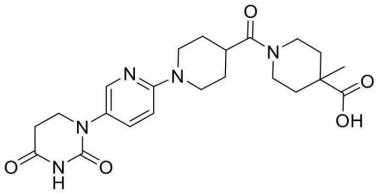
[1208] 단계 1: tert-부틸 1-(1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 합성:



[1209]

[1210] 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로 1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산 (30 mg, 0.094 mmol) 및 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (28 mg, 0.14 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (35 mg, 74 % 수율). LCMS: [$C_{26}H_{37}N_5O_5$], 목표 질량 = 499.6, 검출: m/z = 500.4 $[M+H]^+$.

[1211] 단계 2: 1-(1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산

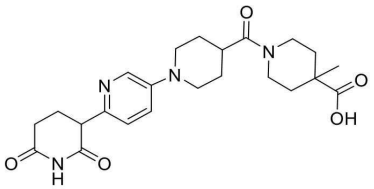


[1212]

[1213] 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 1-(1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (35 mg, 0.07 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (30 mg, 100% 수율). LCMS: [$C_{22}H_{29}N_5O_5$], 목표 질량 = 443.5, 검출: m/z = 444.3 $[M+H]^+$.

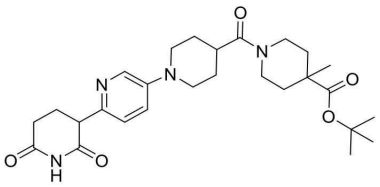
[1214] 중간체 57

[1215] 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산



[1216]

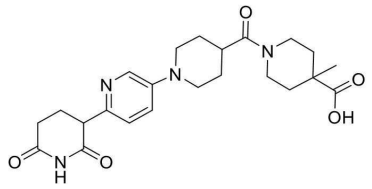
[1217] 단계 1: tert-부틸 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 합성:



[1218]

[1219] 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로 1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카복실산 (40 mg, 0.13 mmmol) 및 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (25 mg, 0.13 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (50 mg, 79 % 수율). LCMS: [$C_{27}H_{38}N_4O_5$], 목표 질량 = 498.6, 검출: m/z = 499.4 $[M+H]^+$.

[1220] 단계 2: 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산

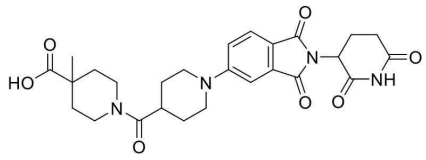


[1221]

[1222] 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (50 mg, 0.10 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (42 mg, 95% 수율). LCMS: [$C_{23}H_{30}N_4O_5$], 목표 질량 = 442.5, 검출: m/z = 443.3 $[M+H]^+$.

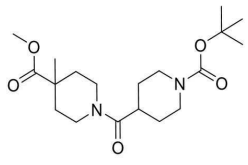
[1223] 중간체 58

[1224] 메틸 1-{1-[(tert-부톡시)카보닐]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1225]

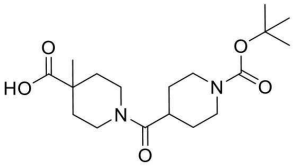
[1226] 단계 1: 메틸 1-{1-[(tert-부톡시)카보닐]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1227]

[1228] 무수 DMF (52 mL) 중 1-[(tert-부톡시)카보닐]피페리딘-4-카복실산 (592 mg, 2.58 mmol)의 용액에 HATU (1472 mg, 3.87 mmol) 및 DIPEA (1.80 mL, 10.33 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 20 분 동안 교반하였다. 그 후 메틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 (500 mg, 2.58 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반한 뒤 450 mL의 염수에 붓고, EtOAc로 추출하였다 (4x50 mL). 합친 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM 및 MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 828 mg (83% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다.

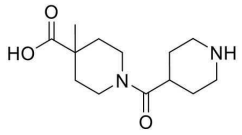
[1229] 단계 2: 1-{1-[(tert-부톡시)카보닐]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실산



[1230]

[1231] THF (5 mL) 및 물 (1 mL) 중 메틸 1-{1-[(tert-부톡시)카보닐]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (828 mg, 2.14 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물 (138 mg, 3.21 mmol)을 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반한 뒤, THF를 감압 하에 증발시켰다. 그 후 pH가 2에 이를 때까지 $KHSO_4$ 수용액을 수성층에 첨가하였다. 침전된 결정성 고체를 여과하였고, 물로 세척한 뒤, 감압 하에 건조시켜 736 mg (97% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다.

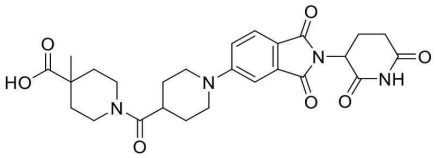
[1232] 단계 3: 4-메틸-1-(피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산



[1233]

[1234] 1-{1-[(tert-부톡시)카보닐]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (499 mg, 1.41 mmol)에 HFIP (3.06 mL, 29.07 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로파 반응기에서 150 ℃에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 Et_2O (3x15 mL)로 연화하여 564 mg (90% 수율)의 표제 화합물을 크림-백색 고체로서 제공하였다.

[1235] 단계 4: 1-{1-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실산

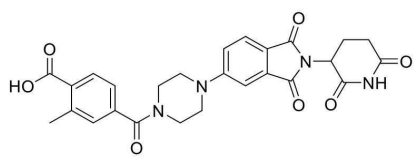


[1236]

[1237] 무수 DMSO (2.8 mL) 중 4-메틸-1-(피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (565 mg, 1.27 mmol)의 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (233 mg, 0.84 mmol) 및 포타슘 플루오라이드 (196 mg, 3.37 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 50 mL의 물에 붓고 EtOAc로 추출하였다 (5x30 mL). 합친 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 DCM 및 MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 136 mg (32% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{26}H_{30}N_4O_7$, 목표 질량 = 510.6, 검출: m/z = 511.2 $[M+H]^+$.

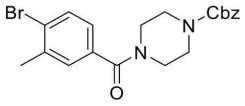
[1238] 중간체 59

[1239] 4-(4-{2-[2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1,3-디옥소이소인돌-5-일}피페라진-1-카보닐)-2-메틸벤조산



[1240]

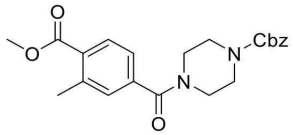
[1241] 단계 1: 벤질 4-(4-브로모-3-메틸벤조일)피페라진-1-카복실레이트



[1242]

[1243] 4-브로모-3-메틸벤조산 (3 g, 13.951 mmol), DCM (15 mL), HATU (7.96 g, 20.926 mmol), 벤질 피페라진-1-카복실레이트 (3.07 g, 13.937 mmol) 및 DIEA (5.41 g, 41.852 mmol)를 사용하여 중간체 19의 단계 1과 유사한 절차를 따랐다. 잔사를 [PE 및 EA]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 5 g (81.59%)의 표제 화합물을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS: ($C_{20}H_{21}BrN_2O_3$) 목표 질량 = 416.1; 검출: m/z = 417.1 $[M+H]^+$.

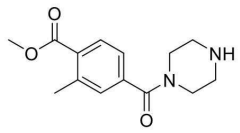
[1244] 단계 2: 벤질 4-[4-(메톡시카보닐)-3-메틸벤조일]피페라진-1-카복실레이트:



[1245]

[1246] MeOH (10 mL) 중 벤질 4-(4-브로모-3-메틸벤조일)피페라진-1-카복실레이트 (2.5 g, 5.991 mmol)의 혼합물에 TEA (1.82 g, 17.973 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.88 g, 1.198 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 5 시간 동안 일산화탄소 (1 atm) 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EA]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 900 mg (34.10%)의 표제 화합물을 암적색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{22}H_{24}N_2O_5$) 목표 질량 = 396.2; 검출: m/z = 397.0 $[M+H]^+$.

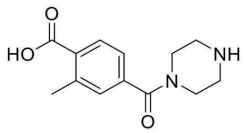
[1247] 단계 3: 메틸 2-메틸-4-(피페라진-1-카보닐)벤조에이트



[1248]

[1249] MeOH (10 mL) 중 벤질 4-[4-(메톡시카보닐)-3-메틸벤조일]피페라진-1-카복실레이트 (900 mg, 2.270 mmol)를 사용하여 중간체 15의 단계 5와 유사한 절차를 따랐고 Pd/C (900 mg)를 첨가하였다. 잔사를 [CH_2Cl_2 및 MeOH]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 560 mg (86.52%)의 표제 화합물을 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS: ($C_{14}H_{18}N_2O_3$) 목표 질량 = 262.1; 검출: m/z = 263.0 $[M+H]^+$.

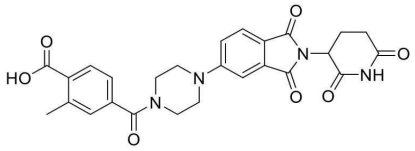
[1250] 단계 4: 2-메틸-4-(피페라진-1-카보닐)벤조산



[1251]

[1252] THF (2 mL) 및 H_2O (2 mL) 중 메틸 2-메틸-4-(피페라진-1-카보닐)벤조에이트 (500 mg, 1.906 mmol)의 용액에 LiOH (456 mg, 19.060 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl 수용액 (2 M)으로 pH 2까지 산성화하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 400 mg (조생성물)의 표제 화합물을 갈색 고체로서 제공하였다. 잔사를 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS: ($C_{13}H_{16}N_2O_3$) 목표 질량 = 248.1; 검출: m/z = 249.1 $[M+H]^+$.

[1253] 단계 5: 4-(4-{2-[2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1,3-디옥소이소인돌-5-일}피페라진-1-카보닐)-2-메틸벤조산

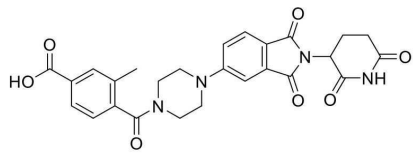


[1254]

[1255] 2-메틸-4-(피페라진-1-카보닐)벤조산 (400 mg, 1.611 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온 (222 mg, 0.806 mmol), DMSO (5 mL) 및 DIEA (312.33 mg, 2.417 mmol)를 사용하여 중간체 15의 단계 4와 유사한 절차를 따랐다. 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피 [ACN 및 H_2O]로 정제하여 111.5 mg (26.75%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (방법 6): ($C_{26}H_{24}N_4O_7$) 목표 질량 = 504.2; 검출: m/z = 505.1 $[M+H]^+$.

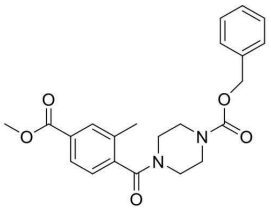
[1256] 중간체 60

[1257] 4-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-카보닐}-3-메틸벤조산



[1258]

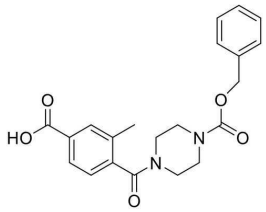
[1259] 단계 1: 벤질 4-[4-(메톡시카보닐)-2-메틸벤조일]피페라진-1-카복실레이트



[1260]

[1261] 중간체 58의 단계 1과 유사한 방법을 사용하고, 1-[(tert-부톡시)카보닐]피페리딘-4-카복실산을 4-(메톡시카보닐)-2-메틸벤조산으로 그리고 메틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드를 벤질 1-피페라진카복실레이트로 치환하여 500 mg (98% 수율)의 표제 화합물을 암적색 오일로서 제공하였다. LCMS: $C_{22}H_{24}N_2O_5$, 목표 질량 = 396.4, 검출: m/z = 397.4 $[M+H]^+$.

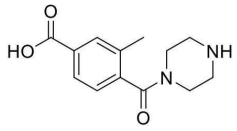
[1262] 단계 2: 4-{4-[(벤질옥시)카보닐]피페라진-1-카보닐}-3-메틸벤조산



[1263]

[1264] 중간체 58의 단계 2와 유사한 방법을 사용하고, 메틸 1-{1-[(tert-부톡시)카보닐]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트를 벤질 4-[4-(메톡시카보닐)-2-메틸벤조일]피페라진-1-카복실레이트로 치환하여 417 mg (87% 수율)의 표제 화합물을 크림-백색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{21}H_{22}N_2O_5$, 목표 질량 = 382.4, 검출: m/z = 383.2 $[M+H]^+$.

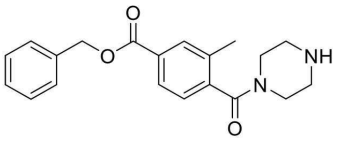
[1265] 단계 3: 3-메틸-4-(피페라진-1-카보닐)벤조산



[1266]

[1267] 무수 THF (54 mL) 중 4-{4-[(벤질옥시)카보닐]피페라진-1-카보닐}-3-메틸벤조산 (414 mg, 1.08 mmol)의 용액에 10 중량% Pd/C (62 mg)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반한 뒤, 두 번째로 10 중량% Pd/C (206 mg)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 또다시 25 ℃에서 72 시간 동안 교반한 뒤, 세 번째로 10 중량% Pd/C (206 mg)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반한 뒤, 셀라이트 패드를 통하여 여과하고 감압 하에 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 Et_2O (3x 15 mL)로 연화하여 230 mg (86% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{13}H_{16}N_2O_3$, 목표 질량 = 248.3, 검출: m/z = 249.4 $[M+H]^+$.

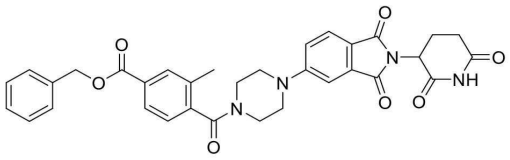
[1268] 단계 4: 벤질 3-메틸-4-(피페라진-1-카보닐)벤조에이트



[1269]

[1270] 무수 톨루엔 (20.0 mL) 중 3-메틸-4-(피페라진-1-카보닐)벤조산 (200 mg, 0.81 mmol)의 용액에 무수 벤질 알코올 (0.83 mL, 8.05 mmol) 및 TsOH 일수화물 (169 mg, 0.89 mmol)을 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 140 ℃에서 16 시간 동안 교반한 뒤 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 Et_2O (3x15 mL) 및 디이소프로필 에테르 (2x15 mL)로 연화한 뒤, 잔사에 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 DCM (5x50 mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 Na_2SO_4로 건조시켰고 감압 하에 농축시켜 169 mg (62% 수율)의 표제 화합물을 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS: $C_{20}H_{22}N_2O_3$, 목표 질량 = 338.4, 검출: m/z = 339.5 $[M+H]^+$.

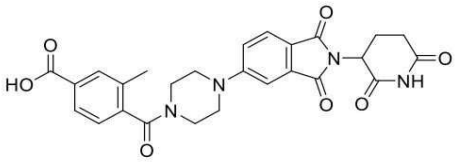
[1271] 단계 5: 벤질 4-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-카보닐}-3-메틸벤조에이트



[1272]

[1273] 무수 DMSO (1.4 mL) 중 벤질 3-메틸-4-(피페라진-1-카보닐)벤조에이트 (169 mg, 0.50 mmol)의 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (115 mg, 0.42 mmol) 및 DIPEA (0.29 mL, 1.67 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 72 시간 동안 교반한 뒤 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 헥산 및 EtOAc의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 121 mg (49% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{33}H_{30}N_4O_7$, 목표 질량 = 594.6, 검출: m/z = 595.2 $[M+H]^+$.

[1274] 단계 6: 4-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-카보닐}-3-메틸벤조산

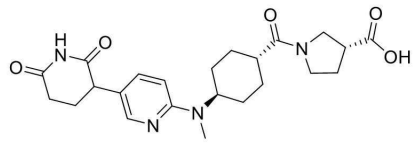


[1275]

[1276] 무수 THF (15 mL) 중 벤질 4-{4-[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일]피페라진-1-카보닐}-3-메틸벤조에이트 (120 mg, 0.20 mmol)의 용액에 10 중량% Pd/C (30 mg)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하고, 두 번째로 10 중량% Pd/C (30 mg)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 또다시 25 ℃에서 48 시간 동안 교반한 뒤, 세 번째로 10 중량% Pd/C (12 mg)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 96 시간 동안 교반한 뒤, 셀라이트 패드를 통하여 여과시키고 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 DCM 및 MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 62 mg (61% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{26}H_{24}N_4O_7$, 목표 질량 = 504.5, 검출: m/z = 505.2 $[M+H]^+$.

[1277] 중간체 61

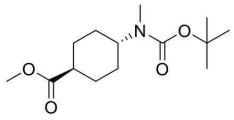
[1278] (3R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산



[1279]

[1280] 벤질 (3R)-피롤리딘-3-카복실레이트 하이드로클로라이드를 중간체 62: 단계 5-6과 유사한 방법을 사용하여 합성하였다.

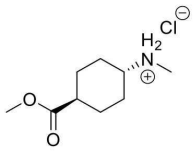
[1281] 단계 1: 메틸 (1r,4r)-4-{[(tert-부톡시)카보닐](메틸)아미노}사이클로헥산-1-카복실레이트



[1282]

[1283] 무수 DMF (146.8 mL) 중 메틸 trans-4-(N-Boc-아미노)사이클로헥산카복실레이트 (17.0 g, 66.1 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드 (1.902 g, 79.27 mmol, 1.2 당량)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반한 뒤, 요오드화 메틸 (6.17 mL, 99.1 mmol)을 0 ℃에서 첨가한 뒤 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 그 후 건조될 때까지 증발시키고 포화 NH_4Cl 수용액으로 퀜칭하였다. 수상을 Et_2O로 추출하고 유기 분획을 건조될 때까지 증발시켰다. 생성된 17.8 g (99% 수율)의 투명한 오일로서의 표제 화합물을 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: $C_{14}H_{25}NO_4$, 목표 질량 = 271.36, 검출: m/z = 272.10 $[M+H]^+$.

[1284] 단계 2: 메틸 (1r,4r)-4-(메틸아미노)사이클로헥산-1-카복실레이트 하이드로클로라이드

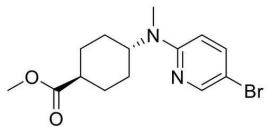


[1285]

[1286] DCM (262.4 mL, 0.25 M) 중 메틸 (1r,4r)-4-{[(tert-부톡시)카보닐](메틸)아미노}사이클로헥산-1-카복실레이트 (17.8 g, 65.6 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 4M HCl (262.4 mL, 1050 mmol)을 0 ℃에서 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 혼합물을 농축시키고 DCM으로 3번 재증발시켰다. 생성된 13.62 g (정량적 수율)의 백색 분말로서의 표제 화합물을 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LCMS : $C_9H_{18}ClNO_2$,

목표 질량 = 207.70, 검출: m/z = none $[M+H]^+$.

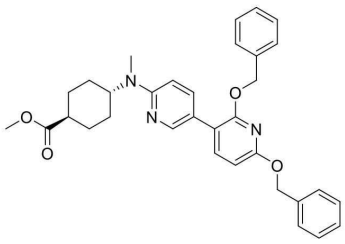
[1287] 단계 3: 메틸 (1r,4r)-4-[(5-브로모피리딘-2-일)(메틸)아미노]사이클로헥산-1-카복실레이트



[1288]

[1289] 무수 DMSO (30.85 mL) 중 5-브로모-2-플루오로피리딘 (5.43 g, 30.8 mmol)의 용액에 메틸 (1r,4r)-4-(메틸아미노)사이클로헥산-1-카복실레이트 하이드로클로라이드 (3.23 g, 15.4 mmol) 및 세슘 카보네이트 (20.1 g, 61.7 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 130 ℃에서 밤새 교반한 뒤, 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 DCM에서 현탁시키고, 형성된 고체를 여과하고, 얻은 여액을 농축시켰다. 잔사를 헥산 및 에틸 아세테이트 (0 내지 10 %)의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1.53 g (30% 수율)의 표제 화합물을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS: $C_{14}H_{19}BrN_2O_2$, 목표 질량 = 327.22, 검출: m/z = 327.25 $[M+H]^+$.

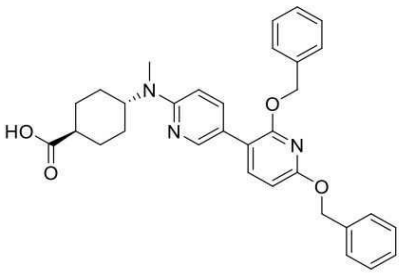
[1290] 단계 4: 메틸 (1r,4r)-4-{[2',6'-비스(벤질옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일](메틸)아미노} 사이클로헥산-1-카복실레이트



[1291]

[1292] 탈기된 디메틸포름아미드 (13.37 mL) 중 메틸 (1r,4r)-4-[(5-브로모피리딘-2-일)(메틸)아미노]사이클로헥산-1-카복실레이트 (1.53 g, 4.68 mmol)의 용액에 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (1.95 g, 4.68 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 디클로로팔라듐 (II) (0.171 g, 0.234 mmol) 및 탄산 칼륨 (1.94 g, 14.0 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 밤새 교반한 뒤, 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔사를 헥산 및 에틸 아세테이트 (0 내지 30 %)의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1.49 g (59% 수율)의 표제 화합물을 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS: $C_{33}H_{35}N_3O_4$, 목표 질량 = 537.66, 검출: m/z = 538.70 $[M+H]^+$.

[1293] 단계 5: (1r,4r)-4-{[2',6'-비스(벤질옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일](메틸)아미노}사이클로헥산-1-카복실산

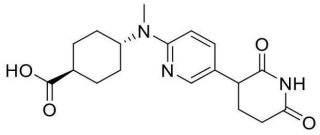


[1294]

[1295] THF (4.32 mL) 및 물 (1.42 mL)의 혼합물 중 메틸 (1r,4r)-4-{[2',6'-비스(벤질옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일](메틸)아미노} 사이클로헥산-1-카복실레이트 (1.44 g, 2.68 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수소화물 (0.225 g, 5.36 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 교반한 뒤, THF를 증발시켰다. 남은 수층에 $KHSO_4$ (0.729 g, 5.36 mmol)를 첨가하여 pH를 4-5로 조절하고, 형성된 고체를 여과하고, DCM에 용해시키고 , Na_2SO_4 하에서 건조시켰다. 생성된 1.26 g (90% 수율)의 황색 고체로서의 표제 화합물을 그대로 다음 단계

에서 사용하였다. LCMS: $C_{33}H_{34}N_2O_4$, 목표 질량 = 522.65, 검출: m/z = 523.70 $[M+H]^+$.

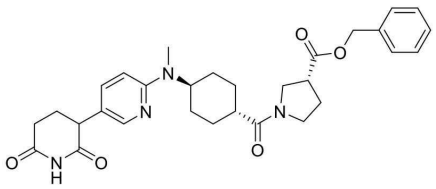
[1296] 단계 6: (1r,4r)-4-{[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일](메틸)아미노}사이클로헥산-1-카복실산



[1297]

[1298] 탈기된 테트라하이드로퓨란 (140.72 mL) 및 이소프로판올 (140.72 mL)의 혼합물 중 (1r,4r)-4-{[2',6'-비스(벤질옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일](메틸)아미노} 사이클로헥산-1-카복실산 (2.8 g, 5.347 mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐 60-65% 함수 (0.29 g, 2.72 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 H_2 (1 atm) 하에서 교반한 뒤 또 다른 부분의 탄소 상 팔라듐 60-65% 함수 (0.29 g, 2.72 mmol) 및 탈기된 테트라하이드로퓨란 (70.36 mL) 및 이소프로판올 (70.36 mL)의 혼합물을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 또다시 실온에서 24 시간 동안 H_2 (1 atm) 하에서 교반한 뒤 혼합물을 여과시키고, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 prep-HPLC 방법 1로 정제하여 179.8 mg (21% 수율)의 표제 화합물을 회색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{18}H_{23}N_3O_4$, 목표 질량 = 345.40, 검출: m/z = 346.25 $[M+H]^+$.

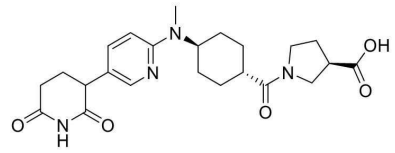
[1299] 단계 7: 벤질 (3R)-1-[(1r,4r)-4-{[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일](메틸)아미노}사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실레이트



[1300]

[1301] 무수 DMF (1.2 mL, 0.3 M) 중 (1r,4r)-4-{[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일](메틸)아미노}사이클로헥산-1-카복실산 (0.12 g, 0.35 mmol)의 용액에 HATU (0.16 g, 0.42 mmol) 및 DIPEA (0.24 mL, 1.39 mmol)를 25 ℃에서 첨가하고 25 ℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 그 후 무수 DMF (1.2 mL, 0.3 M) 중 벤질 (3R)-피롤리딘-3-카복실레이트 하이드로클로라이드 (0.1 g, 0.42 mmol)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 건조될 때까지 증발시켰고 잔사를 DCM 및 MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 0.075 g (39% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{30}H_{36}N_4O_5$, 목표 질량 = 532.3, 검출: m/z = 533.5 $[M+H]^+$.

[1302] 단계 8: (3R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산

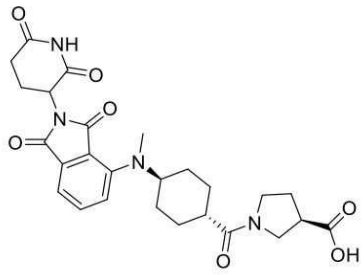


[1303]

[1304] 벤질 (3R)-1-[(1r,4r)-4-{[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일](메틸)아미노}사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실레이트 (0.075 g, 0.14 mmol)를 AcOH 중 HBr 용액 (10.30 mL, 4.22 mmol)에 25 ℃에서 용해시키고 25 ℃에서 16 시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 농축시켰고, Et_2O로 연화하였고 동결건조하여 0.061 g (77% 수율)의 표제 화합물을 주황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{23}H_{30}N_4O_5$, 목표 질량 = 442.5, 검출: m/z = 443.3 $[M+H]^+$.

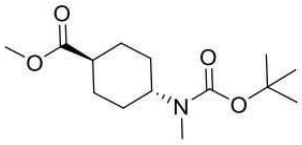
[1305] 중간체 62

[1306] (3R)-1-((1r,4R)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산



[1307]

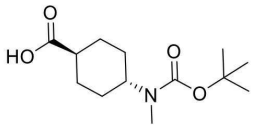
[1308] 단계 1: 메틸 (1r,4r)-4-{[(tert-부톡시)카보닐](메틸)아미노}사이클로헥산-1-카복실레이트



[1309]

[1310] 무수 DMF (20.0 mL) 중 메틸 trans-4-(N-Boc-아미노)사이클로헥산카복실레이트 (3.0 g, 11.66 mmol)의 용액에 소듐 하이드라이드 (536 mg, 14.0 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반한 뒤, 요오드화 메틸 (1.09 mL, 17.50 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 교반한 뒤, 반응 혼합물을 톨루엔 (3x100 mL)과 함께 증발시켰고 포화 NH_4Cl 수용액으로 퀜칭하였다. 수상을 Et_2O (3x 50 mL)로 추출하고, 유기 분획을 건조될 때까지 농축시켜 3.276 g (99% 수율)의 표제 화합물을 투명한 오일로서 제공하였고 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

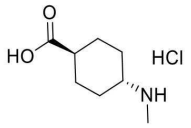
[1311] 단계 2: (1r,4r)-4-{[(tert-부톡시)카보닐](메틸)아미노}사이클로헥산-1-카복실산



[1312]

[1313] THF (25 mL) 및 물 (5 mL) 중 메틸 (1r,4r)-4-{[(tert-부톡시)카보닐](메틸)아미노}사이클로헥산-1-카복실레이트 (3.276 g, 12.07 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수화물 (1.037 g, 24.15 mmol)을 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, THF를 감압 하에 증발시켰다. 그 후 $KHSO_4$ 수용액을 pH 2에 이를 때까지 수성층에 첨가한 후, EtOAc (4x 25 mL)로 추출하였다. 합친 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에 증발시켜 2.510 g (81% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였고 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

[1314] 단계 3: (1r,4r)-4-(메틸아미노)사이클로헥산-1-카복실산 하이드로클로라이드

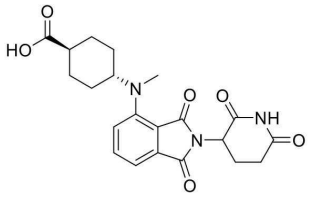


[1315]

[1316] 무수 DCM 중 (1r,4r)-4-{[(tert-부톡시)카보닐](메틸)아미노}사이클로헥산-1-카복실산 (2.510 g, 9.75 mmol) (130.0 mL)의 용액에 Et_2O 중 2M HCl (39.0 mL, 78.03 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 건조될 때까지 증발시켜 1.740 g (92% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였고 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

[1317] 단계 4: (1r,4r)-4-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일](메틸)아미노}사이클

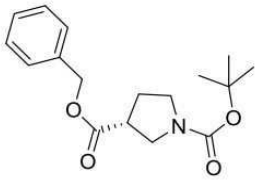
로헥산-1-카복실산



[1318]

[1319] 무수 DMSO (50.0 mL) 중 (1r,4r)-4-(메틸아미노)사이클로헥산-1-카복실산 하이드로클로라이드 (1.737 g, 9.00 mmol)의 용액에 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온 (2.485 g, 9.0 mmol) 및 KF (2.090 g, 35.98 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 ℃에서 16 시간 동안 교반한 뒤, 1000 mL의 염수에 붓고 EtOAc로 추출하였다 (5x100 mL). 합친 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 DCM 및 MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한 후, MeCN 및 H_2O을 사용하여 768 mg (21% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{21}H_{23}N_3O_6$, 목표 질량 = 413.4, 검출: m/z = 414.3 $[M+H]^+$.

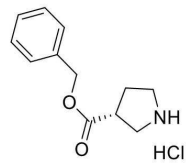
[1320] 단계 5: 3-벤질 1-tert-부틸 (3R)-피롤리딘-1,3-디카복실레이트



[1321]

[1322] 무수 DMF (258 mL) 중 (3R)-1-[(tert-부톡시)카보닐]피롤리딘-3-카복실산 (5.00 g, 23.23 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (9.08 g, 27.87 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 얼음 배쓰에 두고 0℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후 벤질 브로마이드 (3.04 mL, 25.55 mmol)를 0 ℃에서 한 방울씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 12 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 1800 mL의 염수에 붓고 EtOAc로 추출하였다 (5x 150 mL). 합친 유기층을 $MgSO_4$로 건조시키고 감압 하에 농축시켜 6.228 g (88% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였고 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

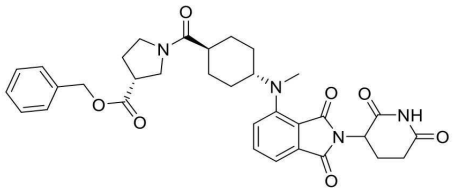
[1323] 단계 6: 벤질 (3R)-피롤리딘-3-카복실레이트 하이드로클로라이드



[1324]

[1325] 무수 DCM (255.0 mL) 중 3-벤질 1-tert-부틸 (3R)-피롤리딘-1,3-디카복실레이트 (6.228 g, 20.39 mmol)의 용액에 Et_2O 중 2M HCl (81.58 mL, 163.16 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 건조될 때까지 증발시켜 4.929 g (100% 수율)의 표제 화합물을 황색 오일로서 제공하였고 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다.

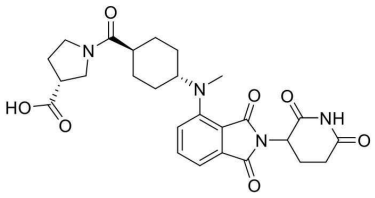
[1326] 단계 7: 벤질 (3R)-1-[(1r,4r)-4-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일](메틸)아미노}사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실레이트



[1327]

[1328] 무수 DMF (22.0 mL) 중 (1r,4r)-4-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일](메틸)아미노}사이클로헥산-1-카복실산 (450 mg, 1.09 mmol)의 용액에 HATU (621 mg, 1.63 mmol) 및 DIPEA (0.76 mL, 4.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 20 분 동안 교반하였다. 그 후 벤질 (3R)-피롤리딘-3-카복실레이트 하이드로클로라이드 (263 mg, 1.09 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 250 mL의 염수에 붓고, EtOAc로 추출하였다 (4x40 mL). 합친 유기층을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM 및 MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 379 mg (58% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{33}H_{36}N_4O_7$, 목표 질량 = 600.7, 검출: m/z = 599.8 $[M-H^+]$.

[1329] 단계 8: (3R)-1-((1r,4R)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산

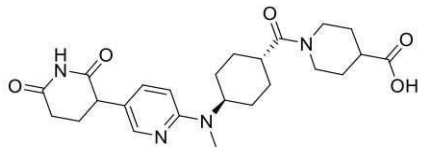


[1330]

[1331] 무수 THF (7.9 mL) 중 벤질 (3R)-1-[(1r,4r)-4-{[2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일](메틸)아미노}사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실레이트 (379 mg, 0.63 mmol)의 용액에 10중량% Pd/C (38 mg)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 10중량% Pd/C (38 mg)의 두 번째 부분을 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 또다시 25 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 셀라이트 패드를 통하여 여과시키고 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 DCM 및 MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 180 mg (56% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{26}H_{30}N_4O_7$, 목표 질량 = 510.6, 검출: m/z = 510.8 $[M+H]^+$.

[1332] 중간체 63

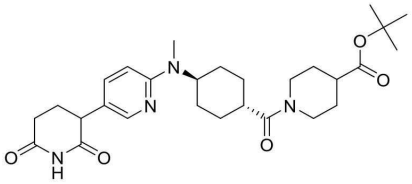
[1333] 1-((1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산



[1334]

[1335] (1r,4r)-4-{[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일](메틸)아미노}사이클로헥산-1-카복실산을 중간체 61: 단계 1-6의 절차에 따라 합성하였다.

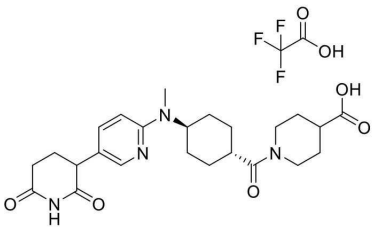
[1336] 단계 1: tert-부틸 1-[(1r,4r)-4-{[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일](메틸)아미노}사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실레이트



[1337]

[1338] 무수 DMF (1.5 mL, 0.3 M) 중 (1r,4r)-4-{[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일](메틸)아미노}사이클로헥산-1-카복실산 (0.15 g, 0.43 mmol)의 용액에 HATU (0.2 g, 0.52 mmol) 및 DIPEA (0.3 mL, 1.74 mmol)를 25 ℃에서 첨가하고 25 ℃에서 0.5 시간 동안 교반하였다. 그 후 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (0.12 g, 0.52 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 건조될 때까지 증발시키고 잔사를 헥산 및 EtOAc의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 0.08 g (34% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{28}H_{40}N_4O_5$, 목표 질량 = 512.3, 검출: m/z = 513.6 $[M+H^+]$.

[1339] 단계 2: 1-[(1r,4r)-4-{[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일](메틸)아미노}사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실산 트리플루오로아세테이트

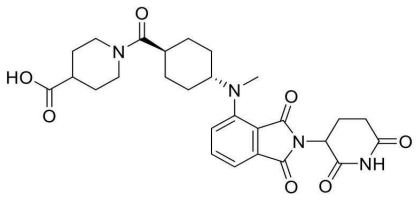


[1340]

[1341] DCM (3.12 mL, 0.05 M) 중 tert-부틸 1-[(1r,4r)-4-{[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일](메틸)아미노}사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실레이트 (0.084 g, 0.16 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.36 mL, 4.69 mmol)을 25 ℃에서 한 방울씩 첨가하고 반응 혼합물을 25 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 감압하에 농축시키고 잔사를 Et_2O로 연화하여 0.053 g (55% 수율)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{23}H_{30}N_4O_5$, 목표 질량 = 442.5, 검출: m/z = 443.3 $[M+H]^+$.

[1342] 중간체 64

[1343] 1-((1r,4r)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산

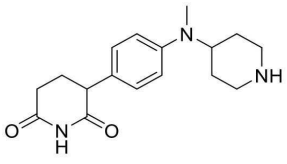


[1344]

[1345] 중간체 15 (단계 4 및 5)와 유사한 절차를 따르고 (1r,4r)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카복실산 및 벤질 피페리딘-4-카복실레이트를 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 얻었다 (52 mg, 두 단계를 거쳐 39% 수율).

[1346] 중간체 65

[1347] 3-(4-(메틸(피페리딘-4-일)아미노)페닐)피페리딘-2,6-디온

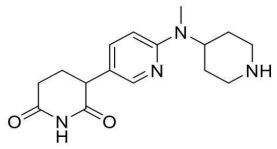


[1348]

[1349] 중간체 31 (단계 1, 3 및 4)을 준비하는 것과 유사한 절차로 1,4-디브로모벤젠 및 tert-부틸 4-(메틸아미노)피페리딘-1-카복실레이트를 단계 1의 출발 물질로 사용하고, 그 후 중간체 12의 단계 2와 유사한 절차로, 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 얻었다 (84 mg). LCMS: $[C_{17}H_{23}N_3O_2]$, 목표 질량 = 301.2, 검출: m/z = 302.3 $[M+H]^+$.

[1350] 중간체 66

[1351] 3-(4-(메틸(피페리딘-4-일)아미노)페닐)피페리딘-2,6-디온

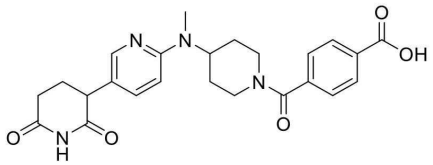


[1352]

[1353] 중간체 12 (단계 1 및 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 4-(메틸아미노)피페리딘-1-카복실레이트 및 3-(6-플루오로-3-피리딜)-2,6-피페리딘디온를 단계 1의 출발 물질로 사용하였다. 표제 화합물을 HCl 염 (오프화이트 고체, 327 mg, 23% 수율)으로서 제공하였다. LCMS: $[C_{16}H_{22}N_4O_2]$, 목표 질량 = 302.2, 검출: m/z = 303.1 $[M+H]^+$.

[1354] 중간체 67

[1355] 4-(4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카보닐)벤조산

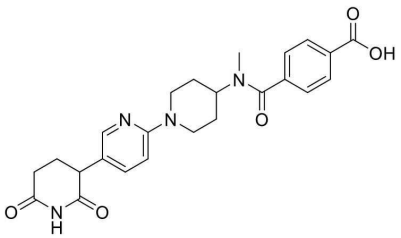


[1356]

[1357] 중간체 1 (단계 1)을 준비하는 것과 유사한 절차로 4-(tert-부톡시카보닐)벤조산 및 3-(4-(메틸(피페리딘-4-일)아미노)페닐)피페리딘-2,6-디온을 출발 물질로 사용하고, 그 후 중간체 68의 단계 2와 유사한 절차를 사용하여 tert-부틸 에스터를 탈보호시켰다. 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (48 mg, 72% 수율). LCMS: $[C_{24}H_{26}N_4O_5]$, 목표 질량 = 450.2, 검출: m/z = 451.4 $[M+H]^+$.

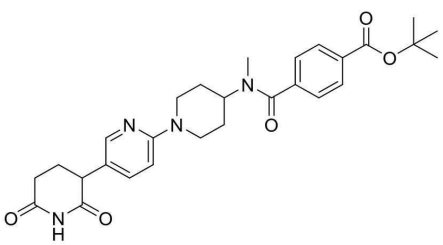
[1358] 중간체 68

[1359] 4-((1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)(메틸)카바모일)벤조산



[1360]

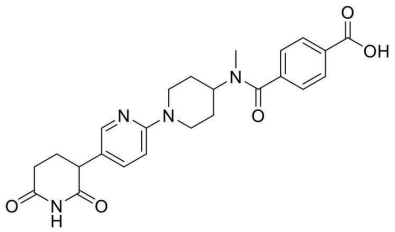
[1361] 단계 1: tert-부틸 4-({1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-일}(메틸)카바모일)벤조에이트



[1362]

[1363] 4-(tert-부톡시카보닐)벤조산 (837 mg, 3.770 mmol), DMF (8 mL), HATU (1075 mg, 2.828 mmol), 3-{6-[4-(메틸아미노)피페리딘-1-일]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온 (570mg, 1.885 mmol) 및 DIEA (730 mg, 5.655 mmol)를 사용하여 중간체 1의 단계 1과 유사한 절차를 따랐다. 잔사를 역상 플래시 크로마토그래피 [ACN 및 H_2O 이동상]으로 정제하여 440 mg (41.47%)의 표제 화합물을 주황색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{28}H_{34}N_4O_5$) 목표 질량 = 506.3; 검출: m/z = 507.2 $[M+H]^+$.

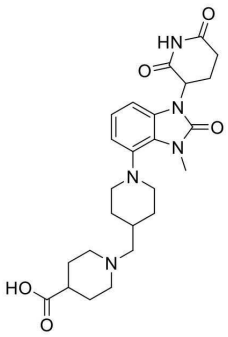
[1364] 단계 2: 4-((1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)(메틸)카바모일)벤조산

[1365] 

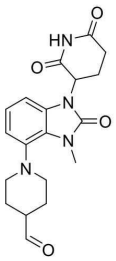
[1366] Tert-부틸 4-({1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-일}(메틸)카바모일)벤조에이트 (100 mg, 0.197 mmol) 및 HCl (10 mL, 12M)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 역상 플래시 크로마토그래피 [ACN 및 H_2O 이동상]으로 정제하여 41.9 mg (46.46%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{24}H_{26}N_4O_5$) 목표 질량 = 450.2; 검출: m/z = 451.1 $[M+H]^+$.

[1367] 중간체 69

[1368] 1-((1-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[D]이미다졸-4-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[1369] 

[1370] 단계 1: 1-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)피페리딘-4-카브알데히드

[1371] 

[1372] 3-(4-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 70의 단계 3과 유사한 절차로 4-벤질옥시메틸-피페리딘 및 1-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-4-브로모-3-메틸-1,3-벤조디아졸-2-온을 출발 물질로 사용하고, 그 후 중간체 15의 단계 5와 유사한 절차를 사용하여 준비하였음) (49.7 mg, 0.13 mmol)을 DMSO (1 mL)에 용해시킨 후 폴리스티렌-지지 2-요오독시벤조산 (1.2 mmol/g의 330 mg, 0.39 mmol)으로 처리하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동

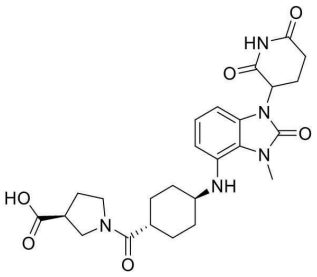
안 교반한 후, 여과시키고, DCM으로 세척하였다. DCM을 감압 하에서 제거하고 표제 화합물을 다음 단계에 DMSO 용액으로 전달했다. LCMS: ($C_{19}H_{22}N_4O_4$) 목표 질량 = 370.2; 검출: m/z = 371.1 $[M+H]^+$.

[1373] 단계 2: 1-((1-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산

[1374] 1-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)피페리딘-4-카브알데히드 (상기의 DMSO 용액)을 1,2-디클로로에탄 (0.41 mL)에 희석시킨 후, tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (43 mg, 0.26 mmol) 및 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (33 mg, 0.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반한 후, 소듐 비카보네이트 포화 용액을 첨가하였다 (20 mL). 수성층을 DCM (3x10 mL)으로 추출한 후, 합친 유기층을 염화나트륨 포화 용액 (2x5 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 역상 크로마토그래피 (이동상: ACN 및 물)로 정제하였다. 원하는 분획을 동결건조한 후, DCM (1 mL), 이어서 HCl (디옥산 중 4N 용액 1 mL)를 잔사에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반한 후, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 HCl 염 (오프화이트 고체, 42 mg, 76% 수율)으로서 제공하였다. LCMS: ($C_{25}H_{33}N_5O_5$) 목표 질량 = 483.3; 검출: m/z = 484.4 $[M+H]^+$.

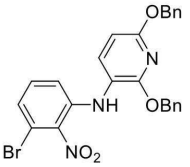
[1375] 중간체 70

[1376] (3S)-1-[(1r,4r)-4-({1-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-실}아미노)사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실산



[1377]

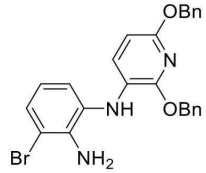
[1378] 단계 1: 2,6-비스(벤질옥시)-N-(3-브로모-2-나이트로페닐)피리딘-3-아민



[1379]

[1380] THF (10 mL) 중 2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-아민 (3.48 g, 11.364 mmol)의 혼합물에 t-BuOK (2.55 g, 22.728 mmol) 및 1-브로모-3-플루오로-2-나이트로벤젠 (2.5 g, 11.364 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EA]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 2 g (24.33%)의 표제 화합물을 적색 오일로서 제공하였다. LCMS: ($C_{25}H_{20}BrN_3O_2$) 목표 질량 = 505.1; 검출: m/z = 506.2. $[M+H]^+$.

[1381] 단계 2: N-1-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3-브로모벤젠-1,2-디아민

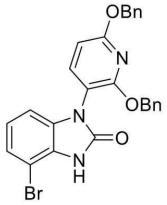


[1382]

[1383] IPA (700 mL) 중 2,6-비스(벤질옥시)-N-(3-브로모-2-나이트로페닐)피리딘-3-아민 (14 g, 27.649 mmol)의 혼합물에 Fe (7.72 g, 138.245 mmol) 및 포화 NH_4Cl 수용액 (100 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 ℃에서 밤

새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EA]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 11 g (58.46%)의 표제 화합물을 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS: ($C_{25}H_{22}BrN_3O_2$) 목표 질량 = 475.1; 검출: m/z = 476.0 $[M+H]^+$.

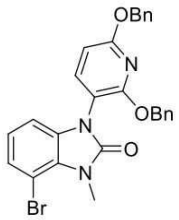
[1384] 단계 3: 1-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-4-브로모-3H-1,3-벤조디아졸-2-온



[1385]

[1386] DCM (6 mL) 중 N-1-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3-브로모벤젠-1,2-디아민 (700 mg, 1.469 mmol)의 혼합물에 DIEA (228 mg, 1.763 mmol) 및 트리포스겐 (262 mg, 0.881 mmol)을 0 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EA]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 590 mg (71.93%)의 표제 화합물을 분홍색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{26}H_{20}BrN_3O_3$) 목표 질량 = 501.1; 검출: m/z = 502.1 $[M+H]^+$.

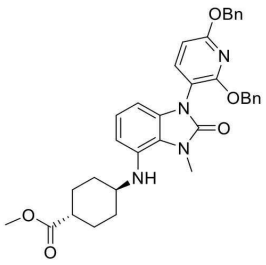
[1387] 단계 4: 1-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-4-브로모-3-메틸-1,3-벤조디아졸-2-온



[1388]

[1389] THF (10 mL) 중 NaH (56 mg, 2.348 mmol)의 혼합물에 1-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-4-브로모-3H-1,3-벤조디아졸-2-온 (590 mg, 1.174 mmol)를 0 ℃에서 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 위 혼합물에 MeI (500 mg, 3.522 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 0 ℃에서 물로 퀜칭하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EA]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 580 mg (83.20%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{27}H_{22}BrN_3O_3$) 목표 질량 = 515.1; 검출: m/z = 516.1 $[M+H]^+$.

[1390] 단계 5: 메틸 (1r,4r)-4-({1-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-일}아미노)사이클로헥산-1-카복실레이트

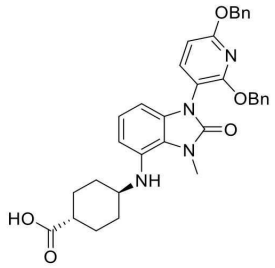


[1391]

[1392] 톨루엔 (30 mL) 중 1-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-4-브로모-3-메틸-1,3-벤조디아졸-2-온 (5 g, 9.683 mmol)의 혼합물에 메틸 (1r,4r)-4-아미노사이클로헥산-1-카복실레이트 하이드로클로라이드 (2.25 g, 11.620 mmol), RuPhos Palladacycle Gen.3 (0.81 g, 0.968 mmol) 및 Cs_2CO_3 (9.46 g, 29.049 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100 ℃에서 밤새 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EA]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 4 g (62.73%)의 표제 화합물을 흰색

고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{35}H_{36}N_4O_5$) 목표 질량 = 592.3; 검출: m/z = 593.4 $[M+H]^+$.

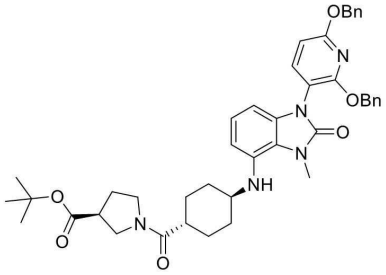
[1393] 단계 6: (1r,4r)-4-({1-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-일}아미노)사이클로헥산-1-카복실산



[1394]

[1395] 중간체 59의 단계 4와 유사한 절차를 따라 메틸 (1r,4r)-4-({1-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-일}아미노)사이클로헥산-1-카복실레이트 (4 g, 6.749 mmol), 물 (10 mL), THF (10 mL), MeOH (10 mL) 및 LiOH (1.62 g, 67.490 mmol)를 사용하여 3.2 g (조생성물)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. 잔사를 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS: ($C_{34}H_{34}N_4O_5$) 목표 질량 = 578.3; 검출: m/z = 579.3 $[M+H]^+$.

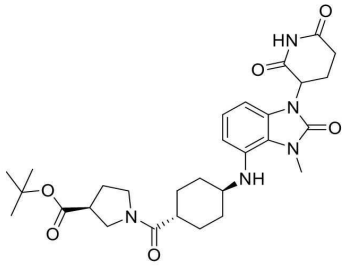
[1396] 단계 7: tert-부틸 (3S)-1-[(1r,4r)-4-({1-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-일}아미노)사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실레이트



[1397]

[1398] 중간체 19의 단계 1과 유사한 절차를 따라 (1r,4r)-4-({1-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-일}아미노)사이클로헥산-1-카복실산 (3 g, 5.184 mmol), HATU (2.96 g, 7.776 mmol), DMF (6 mL), tert-부틸 (3S)-피롤리딘-3-카복실레이트 (0.89 g, 5.184 mmol) 및 DIEA (2.01 g, 15.552 mmol)를 사용하였다. 잔사를 [CH_3CN 및 H_2O]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2.5 g (62.59%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{43}H_{49}N_5O_6$) 목표 질량 = 731.4; 검출: m/z = 732.4 $[M+H]^+$.

[1399] 단계 8: tert-부틸 (3S)-1-[(1r,4r)-4-{[1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-일]아미노}사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실레이트

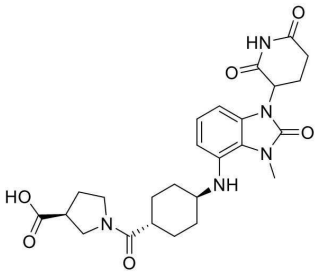


[1400]

[1401] 중간체 15의 단계 5와 유사한 절차를 따라 tert-부틸 (3S)-1-[(1r,4r)-4-({1-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-일}아미노)사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실레이트 (0.5 g, 0.683 mmol), THF (25 mL) 및 Pd/C (1.6 g)를 사용하여 260 mg (조생성물)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. 잔사를 곧바로 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: ($C_{29}H_{39}N_5O_6$) 목표 질량 = 553.3; 검출: m/z = 554.2

$[M+H]^+$.

[1402] 단계 9: (3S)-1-[(1r,4r)-4-({1-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-실}아미노)사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실산

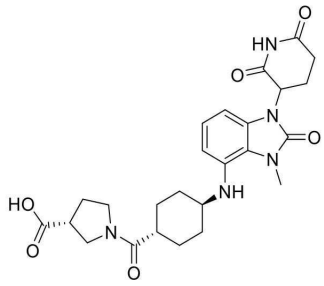


[1403]

[1404] DCM (6 mL) 중 tert-부틸 (3S)-1-[(1r,4r)-4-{[1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-일]아미노}사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실레이트 (300 mg, 0.542 mmol)의 혼합물에 TFA (2 mL)를 0 ℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 아세토나이트릴로 연화하였다. 침전된 고체를 여과로 수집하고 아세토나이트릴로 세척하여 252.9 mg (92.02%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS (방법 7): ($C_{25}H_{31}N_5O_6$) 목표 질량 = 497.2; 검출: m/z = 498.2 $[M+H]^+$.

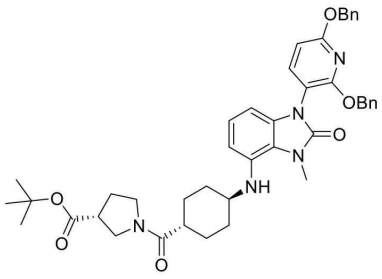
[1405] 중간체 71

[1406] (3R)-1-[(1r,4r)-4-({1-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-일}아미노)사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실산



[1407]

[1408] 단계 1: tert-부틸 (3R)-1-[(1r,4r)-4-({1-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-일}아미노)사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실레이트

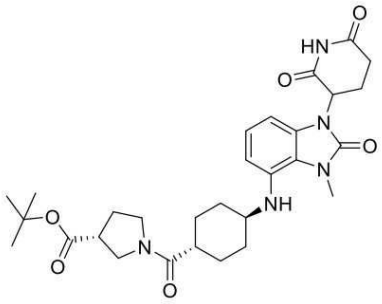


[1409]

[1410] 중간체 19의 단계 1과 유사한 절차를 따라 (1r,4r)-4-({1-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-일}아미노)사이클로헥산-1-카복실산 (2 g, 3.456 mmol), DMF (10 mL), HATU (1.97 g, 5.184 mmol), tert-부틸 (3R)-피롤리딘-3-카복실레이트 (0.71 g, 4.147 mmol) 및 DIEA (1.34 g, 10.368 mmol)를 사용하였다. 잔사를 [PE 및 EA]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1.4 g (52.58%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{43}H_{49}N_5O_6$) 목표 질량 = 731.4; 검출: m/z = 732.3 $[M+H]^+$.

[1411] 단계 2: tert-부틸 (3R)-1-[(1r,4r)-4-{[1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-일]아

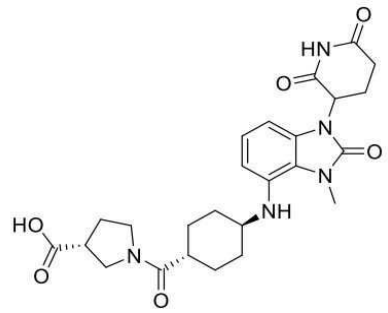
미노}사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실레이트



[1412]

[1413] 중간체 15의 단계 5와 유사한 절차를 따라 THF (20 mL) 중 tert-부틸 (3R)-1-[(1r,4r)-4-({1-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-일}아미노)사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실레이트 (1 g, 1.366 mmol), 및 Pd/C (2 g)를 사용하여 500 mg (조생성물)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. 잔사를 직접 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: ($C_{29}H_{39}N_5O_6$) 목표 질량 = 553.3; 검출: m/z = 554.3 $[M+H]^+$.

[1414] 단계 3: (3R)-1-[(1r,4r)-4-({1-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-일}아미노)사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실산

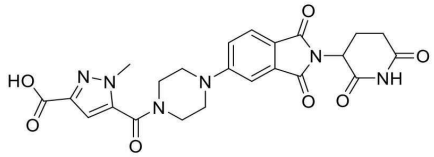


[1415]

[1416] 중간체 70의 단계 9와 유사한 절차를 따라 tert-부틸 (3R)-1-[(1r,4r)-4-{[1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-1,3-벤조디아졸-4-일]아미노}사이클로헥산카보닐]피롤리딘-3-카복실레이트 (500 mg, 0.903 mmol), DCM (15 mL) 및 TFA (3 mL)를 사용하였다. 잔사를 [CH_3CN 및 H_2O]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 300.9 mg (65.96%)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS (방법 8): ($C_{25}H_{31}N_5O_6$) 목표 질량 = 497.2; 검출: m/z = 498.2 $[M+H]^+$.

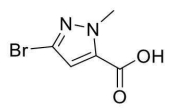
[1417] 중간체 72

[1418] 5-(4-{2-[2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1,3-디옥소이소인돌-5-일}피페라진-1-카보닐)-1-메틸피라졸-3-카복실산



[1419]

[1420] 단계 1: 5-브로모-2-메틸피라졸-3-카복실산

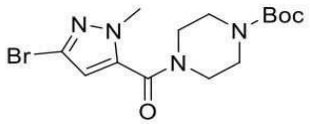


[1421]

[1422] THF (30 mL) 중 3,5-디브로모-1-메틸피라졸 (3 g, 12.505 mmol)의 혼합물에 n-헥산 중 n-BuLi (6.5 mL, 16.236 mmol, 2.5 moL/L)를 -70 ℃에서 한 방울씩 첨가하였다. 생성된 혼합물을 -70 ℃에서 30 분 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 위 혼합물에 드라이 아이스 (5.50 g, 124.973 mmol)를 -70 ℃에서 첨가하였다. 생성

된 혼합물을 -65 ℃에서 추가로 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 HCl 수용액 (6M)을 첨가하여 -65 ℃에서 퀜칭하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 수성층을 CH_2Cl_2로 추출하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EA]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 680 mg (23.87%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_5H_5BrN_2O_2$) 목표 질량 = 204.0; 검출: m/z = 205.2 $[M+H]^+$.

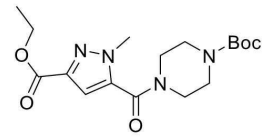
[1423] 단계 2: tert-부틸 4-(5-브로모-2-메틸피라졸-3-카보닐)피페라진-1-카복실레이트



[1424]

[1425] 중간체 20의 단계 2와 유사한 절차를 따라 5-브로모-2-메틸피라졸-3-카복실산 (650 mg, 3.171 mmol), DCM (8 mL), DMF (0.1 mL), 염화옥살릴 (2.4 mL, 4.756 mmol, 2 moL/L), tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트 (1181 mg, 6.341 mmol) 및 TEA (962 mg, 9.512 mmol, 3 당량)를 사용하였다. 잔사를 [PE 및 EA]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 0.9 g (68.45%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{14}H_{21}BrN_4O_3$) 목표 질량 = 372.1; 검출: m/z = 373.1 $[M+H]^+$.

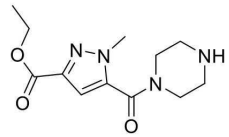
[1426] 단계 3: tert-부틸 4-[5-(에톡시카보닐)-2-메틸피라졸-3-카보닐]피페라진-1-카복실레이트



[1427]

[1428] EtOH (8 mL) 중 tert-부틸 4-(5-브로모-2-메틸피라졸-3-카보닐)피페라진-1-카복실레이트 (350 mg, 0.938 mmol)의 용액에 포타슘 아세테이트 (184 mg, 1.876 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (137 mg, 0.188 mmol)를 압력 탱크에서 첨가하였다. 혼합물을 질소로 10 분 동안 퍼징한 후 CO를 이용하여 140 ℃에서 30 atm으로 밤새 가압하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 불용성 고체를 제거하기 위해 여과하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EA]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 270 mg (70.72%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{17}H_{26}N_4O_5$) 목표 질량 = 366.2; 검출: m/z = 367.1 $[M+H]^+$.

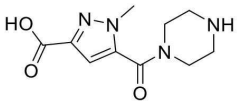
[1429] 단계 4: 에틸 1-메틸-5-(피페라진-1-카보닐)피라졸-3-카복실레이트



[1430]

[1431] 중간체 15의 단계 3과 유사한 절차를 따라 tert-부틸 4-[5-(에톡시카보닐)-2-메틸피라졸-3-카보닐]피페라진-1-카복실레이트 (200 mg, 0.546 mmol) 및 HCl/디옥산 (3 mL, 4M)을 사용하여 150 mg (조생성물)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. 잔사를 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS: ($C_{12}H_{18}N_4O_3$) 목표 질량 = 266.1; 검출: m/z = 267.1 $[M+H]^+$.

[1432] 단계 5: 1-메틸-5-(피페라진-1-카보닐)피라졸-3-카복실산

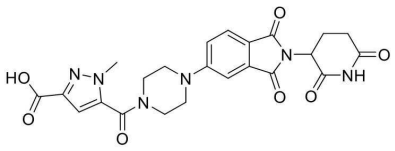


[1433]

[1434] 중간체 59의 단계 4와 유사한 절차를 따라 에틸 1-메틸-5-(피페라진-1-카보닐)피라졸-3-카복실레이트 (250 mg, 0.939 mmol), THF (3 mL), H_2O (3 mL), MeOH (3 mL) 및 LiOH (225 mg, 9.390 mmol)를 사용하여 420 mg (조생성

물)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. 잔사를 다음 단계에 직접 사용하였다. LCMS: ($C_{10}H_{14}N_4O_3$) 목표 질량 = 238.1; 검출: m/z = 239.3 $[M+H]^+$.

[1435] 단계 6: 5-(4-{2-[2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1,3-디옥소이소인돌-5-일}피페라진-1-카보닐)-1-메틸피라졸-3-카복실산



[1436]

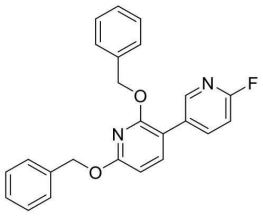
[1437] 중간체 15의 단계 4와 유사한 절차를 따라 1-메틸-5-(피페라진-1-카보닐)피라졸-3-카복실산 (400 mg, 1.679 mmol), 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-플루오로이소인돌-1,3-디온 (557 mg, 2.015 mmol), DMSO (5 mL) 및 DIEA (1302 mg, 10.074 mmol)를 사용하였다. 생성된 혼합물을 [CH_3CN 및 H_2O]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 114.3 mg (13.16%)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS (방법 9): ($C_{23}H_{22}N_6O_7$) 목표 질량 = 494.2; 검출: m/z = 495.2 $[M+H]^+$.

[1438] 중간체 73

[1439] 3-(6-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

[1440]

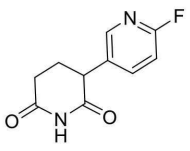
[1441] 단계 1: 2,6-비스(벤질옥시)-6'-플루오로-3,3'-비피리딘



[1442]

[1443] 디옥산 (1.50 L) 중 2,6-비스(벤질옥시)-3-브로모피리딘 (250 g, 675 mmol, 1.00 당량), (6-플루오로피리딘-3-일)보론산 (104 g, 742 mmol, 1.10 당량)의 혼합물에 H_2O (500 mL) 중 K_3PO_4 (429 g, 2.03 mol, 3.00 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2.DCM (27.6 g, 33.7 mmol, 0.05 당량)을 25 ℃에서 N_2 하에서 첨가한 후, 혼합물을 90 ℃에서 16 시간 동안 N_2 분위기 하에서 교반하였다. 반응 혼합물에 물 (2.00 L)을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2.00 L x 3). 합친 유기상을 염수 (3.00 L)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과시키고 진공에서 농축시켰다. 조생성물을 실리카 겔 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (400 g, 1.02 mol, 75.9% 수율)을 흰색 고체로서 제공하였다.

[1444] 단계 2: 3-(6-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



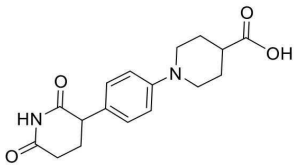
[1445]

[1446] THF (500 mL) 중 2,6-비스(벤질옥시)-6'-플루오로-3,3'-비피리딘 (150 g, 388 mmol, 1.00 당량), Pd/C (30.0

g, 10% 순도) 및 $Pd(OH)_2$ (30.0 g, 42.7 mmol)의 혼합물을 탈기시키고 N_2로 3회 퍼징한 후, 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 H_2 (50 psi) 하에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과시키고 여액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 25 ℃에서 1 시간 동안 MTBE (300 mL)로 연화하여 표제 화합물 (105 g, 498 mmol, 64.2% 수율)을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{10}H_9FN_2O_2$, 목표 질량 = 208.1, 검출: m/z = 209.1 $[M+H]^+$.

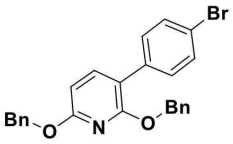
[1447] 중간체 74

[1448] 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카복실산



[1449]

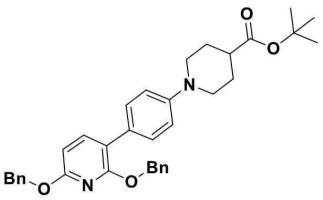
[1450] 단계 1: 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4-브로모페닐)피리딘



[1451]

[1452] 20 mL 마이크로파 바이알에 4-브로모요오도벤젠 (800.00 mg, 2.83 mmol), 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (944.05 mg, 2.26 mmol), 탄산 칼륨 1 M 수용액 (8.48 mL, 8.48 mmol), Pd(dppf)Cl2 (0.23 g, 0.28 mmol), 및 디옥산 (8.00 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 5 분 동안 퍼징한 후, 마이크로파 반응기 내에서 115 ℃에서 25 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 얇은 층을 통하여 여과하였다. 여액을 물 및 EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 0-100% EtOAc/헥산으로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 400 mg (47% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $[C_{25}H_{20}BrNO_2]$, 목표 질량 = 445.1, 검출: m/z = 446.3 $[M+H]^+$.

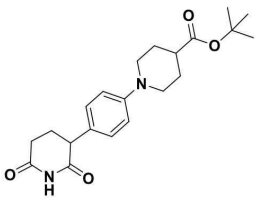
[1453] 단계 2: tert-부틸 1-(4-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카복실레이트



[1454]

[1455] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4-브로모페닐)피리딘 (400.00 mg, 0.90 mmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (182.63 mg, 0.99 mmol)의 용액에 세슘 카보네이트 (875.97 mg, 2.69 mmol) 및 1,3-비스[2,6-비스(펜탄-3-일)페닐]-2H-이미다졸; 3-클로로피리딘; 팔라듐 클로라이드 (35.56 mg, 0.04 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 퍼징하고 100 ℃에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 합친 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 0-100% EtOAc/헵탄으로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다 (375 mg, 77%). LCMS: $[C_{35}H_{38}N_2O_4]$, 목표 질량 = 550.3, 검출: m/z = 551.4 $[M+H]^+$.

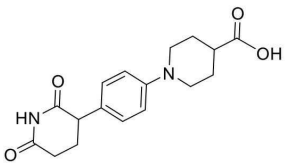
[1456] 단계 3: tert-부틸 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카복실레이트



[1457]

[1458] THF (3 mL) 및 이소프로판올 (3 mL)의 혼합물 중 tert-부틸 1-(4-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카복실레이트 (375 mg, 0.68 mmol)의 용액에 Pd/C (74 mg, 0.06 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 36 시간 동안 H_2 기체 하에서 교반한 후 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석시키고 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 0-100% EtOAc/헵탄으로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다 (248 mg, 98%). LCMS: ($C_{21}H_{28}N_2O_4$) 목표 질량 = 372.2, 검출: m/z = 373.4 $[M+H]^+$.

[1459] 단계 4: 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카복실산

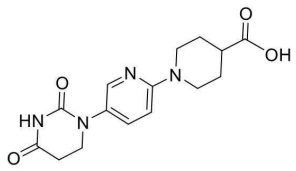


[1460]

[1461] HFIP (20 mL) 중 tert-부틸 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카복실레이트 (780 mg, 2.02 mmol)의 혼합물을 TFA (1.55 mL, 20 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 역상 플래시 크로마토그래피 (이동상 CH_3CN 및 H_2O)로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 얻었다 (760 mg, 84%). LCMS: ($C_{17}H_{20}N_2O_4$) 목표 질량 = 316.1; 검출: m/z = 317.4 $[M+H]^+$.

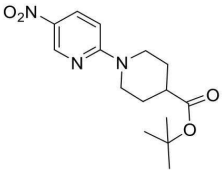
[1462] 중간체 75

[1463] 1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산



[1464]

[1465] 단계 1: tert-부틸 1-(5-나이트로피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트

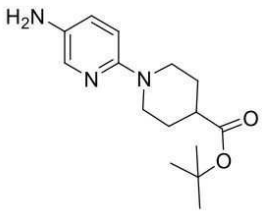


[1466]

[1467] DMSO 중 2-플루오로-5-나이트로피리딘 (1000.00 mg, 7.04 mmol), tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (1434.27 mg, 7.74 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (2.46 mL, 14.08 mmol)의 혼합물을 100 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 및 EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 분리하고 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 0-100% EtOAc/헥산으로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다 (1700 mg, 78% 수율). LCMS: [$C_{15}H_{21}N_3O_4$], 목표 질량 = 307.2,

검출: m/z = 308.3 $[M+H]^+$.

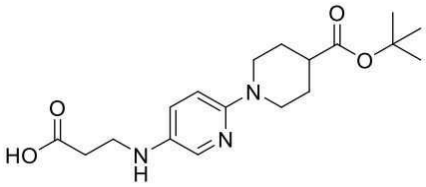
[1468] 단계 2: tert-부틸 1-(5-아미노피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트



[1469]

[1470] EtOH (5 mL) 중 tert-부틸 1-(4-나이트로페닐)피페리딘-4-카복실레이트 (1000.00 mg, 3.25 mmol), 철 분말 (908 mg, 16 mmol), 염화암모늄 1M 수용액 (16 mL, 16 mmol)의 혼합물을 50 ℃에서 30 분 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 분리하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 조잔사를 0 내지 60 % 에틸 아세테이트/헥산을 이동상으로서 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다 (650 mg, 72%). LCMS: [$C_{15}H_{23}N_3O_2$], 목표 질량 = 277.2, 검출: m/z = 278.5 $[M+H]^+$.

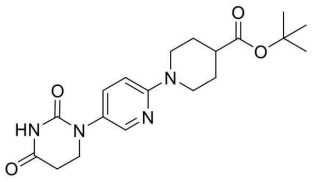
[1471] 단계 3: 3-({6-[4-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-1-일]피리딘-3-일}아미노)프로판산



[1472]

[1473] 톨루엔 (1.51 mL) 중 tert-부틸 1-(5-아미노피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트 (420.00 mg, 1.51 mmol)의 용액에 아크릴산 (0.05 mL, 0.75 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃까지 3 시간 동안 가열시킨 후 아크릴산 (0.05 mL, 0.75 mmol)의 두 번째 부분을 첨가하였다. 100 ℃에서 16 시간 동안 가열을 계속하였고, 이때 LCMS 분석에서 단일 및 이중 치환 생성물의 혼합물이 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 조잔사를 C18 역상 크로마토그래피 (CH_3CN 및 물로 용출)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 제공하였다 (290 mg, 55%). LCMS: [$C_{18}H_{27}N_3O_4$] 목표 질량 = 349.2, 검출: m/z = 350.4 $[M+H]^+$.

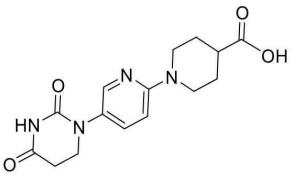
[1474] 단계 4: tert-부틸 1-[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실레이트



[1475]

[1476] 톨루엔 (1.51 mL) 및 아세트산 (0.16 mL, 2.86 mmol) 중 3-({6-[4-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-1-일]피리딘-3-일}아미노)프로판산 (100.00 mg, 0.29 mmol)의 용액에 요소 (86 mg, 1.43 mmol)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 3 시간 동안 환류하도록 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 조잔사를 C18 역상 크로마토그래피 (CH_3CN 및 물로 용출)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 제공하였다 (50 mg, 47%). LCMS: [$C_{19}H_{26}N_4O_4$] 목표 질량 = 374.2, 검출: m/z = 375.4 $[M+H]^+$.

[1477] 단계 5: 1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산

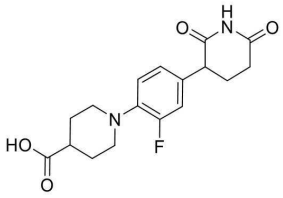


[1478]

[1479] HFIP (2 mL) 중 tert-부틸 1-[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실레이트 (50 mg, 0.133 mmol)의 혼합물을 TFA (0.1 mL, 1.33 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 역상 플래시 크로마토그래피 (CH_3CN 및 물로 용출)로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 얻었다 (40 mg, 94%). LCMS: [$C_{15}H_{18}N_4O_4$] 목표 질량 = 318.1; 검출: m/z = 319.4 $[M+H]^+$.

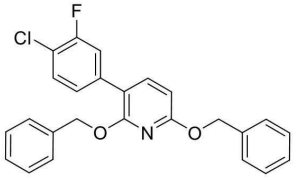
[1480] 중간체 76

[1481] 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-카복실산



[1482]

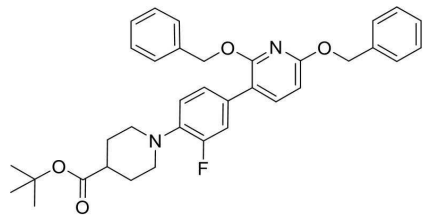
[1483] 단계 1: 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)피리딘



[1484]

[1485] 1-클로로-2-플루오로-4-요오도벤젠 (0.29 mL, 0.50 g, 2.3873 mmol), 2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일 보론산 (1.00 g, 2.3873 mmol), 세슘 카보네이트 1 N 수용액 (4.77 mL, 4.7746 mmol), Pd(dppf)Cl2-DCM (0.39 g, 0.4775 mmol), 및 디옥산 (10.00 mL)를 밀봉된 용기에 합치고 70 ℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 상에 농축시키고 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.912 g, 86% 수율)을 제공하였다.

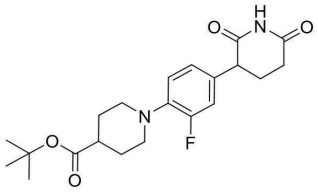
[1486] 단계 2: tert-부틸 1-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-2-플루오로페닐}피페리딘-4-카복실레이트



[1487]

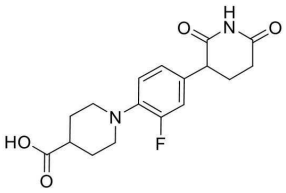
[1488] 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4-클로로-3-플루오로페닐)피리딘 (0.58 mL, 1.00 g, 4.7746 mmol), tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (0.88 g, 4.7746 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(0) (0.44 g, 0.4775 mmol), 잔트포스(Xantphos) (0.28 g, 0.4775 mmol), 포타슘 tert-부톡사이드 (1.07 g, 9.5493 mmol), 및 톨루엔 (5.00 mL)을 밀봉된 용기에 합치고 70 ℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.234 g, 8% 수율)을 제공하였다.

[1489] 단계 3: tert-부틸 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-카복실레이트

[1490] 

[1491] Tert-부틸 1-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-2-플루오로페닐}피페리딘-4-카복실레이트 (0.25 g, 1.768 mmol)를 이소프로판올 (5.00 mL) 및 THF (5.00 mL)에 용해시켰다. 탄소 상 팔라듐 10% (0.19 g, 0.1768 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 12 시간 동안 수소 풍선 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과시키고 농축시켜 표제 화합물 (0.170 g, 98% 수율)을 제공하였다.

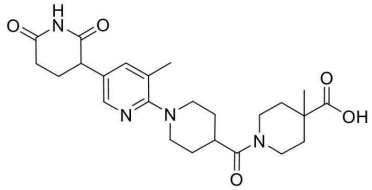
[1492] 단계 4: 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-카복실산

[1493] 

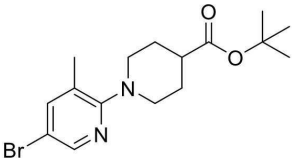
[1494] Tert-부틸 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-4-카복실레이트 (0.170 g. 0.435 mmol)를 DCM (2.0 mL)에 용해시켰다. 디옥산 (2.0 mL) 중 4M HCl을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 증발시키고 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.134 g, 93% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{17}H_{19}FN_2O_4$, 목표 질량 = 334.3, 검출: m/z = 335.4 $[M+H]^+$.

[1495] 중간체 77

[1496] 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산

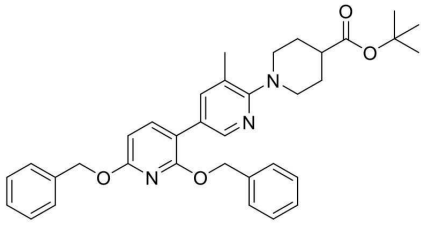
[1497] 

[1498] 단계 1: *tert*-부틸 1-(5-브로모-3-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트

[1499] 

[1500] 무수 DMSO (36.0 mL) 중 *tert*-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 (4.00 g, 18.04 mmol)의 용액에 5-브로모-2-플루오로-3-메틸피리딘 (6.856 g, 36.08 mmol) 및 Cs_2CO_3 (23.511 g, 72.16 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 130 ℃에서 24 시간 동안 교반한 후, 400 mL의 염수에 붓고 EtOAc로 추출하였다 (4x 400 mL). 합성된 유기 추출물 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 헥산 및 EtOAc의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (5.082 g, 79% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{16}H_{23}BrN_2O_2$, 목표 질량 = 355.3, 검출: m/z = 357.0 $[M+H^+]$.

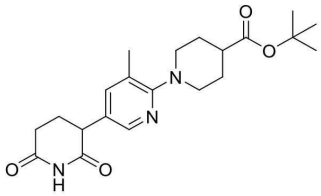
[1501] 단계 2: *tert*-부틸 1-[2',6'-비스(벤질옥시)-5-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일]피페리딘-4-카복실레이트



[1502]

[1503] 탈기된 무수 DMF (22.5 mL) 중 *tert*-부틸 1-(5-브로모-3-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트 (4.00 g, 11.26 mmol)의 용액에 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (4.699 g, 11.26 mmol), K_2CO_3 (4.669 g, 33.78 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (0.494 g, 0.68 mmol)을 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 250 mL 의 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다 (4 x 120 mL). 합친 유기층을 물 (2 x 120 mL) 및 염수 (120 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 헥산 및 EtOAc의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (5.363 g, 84% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{35}H_{39}N_3O_4$, 목표 질량 = 565.7, 검출: m/z = 566.8 $[M+H^+]$.

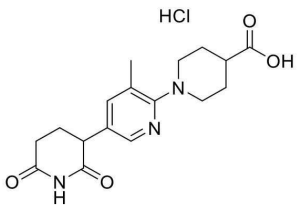
[1504] 단계 3: *tert*-부틸 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실레이트



[1505]

[1506] 무수 THF (220.0 mL) 중 *tert*-부틸 1-[2',6'-비스(벤질옥시)-5-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일]피페리딘-4-카복실레이트 (3.00 g, 5.30 mmol)의 용액에 10 중량% Pd/C (900 mg)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 셀라이트 패드를 통하여 여과하고 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 DCM 및 MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.605 g, 78% 수율)을 회색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{21}H_{29}N_3O_4$, 목표 질량 = 387.5, 검출: m/z = 388.6 $[M+H^+]$.

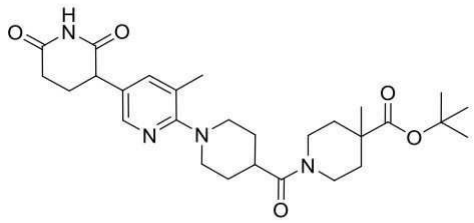
[1507] 단계 4: 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드



[1508]

[1509] 무수 DCM (57.4 mL) 중 *tert*-부틸 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실레이트 (1.467 g, 3.79 mmol)의 용액에 DCM 중 4M HCl (22.72 ml, 90.86 mmol)을 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 DCM (3 x 20 mL)으로 연화하고 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 (1.293 g, 93% 수율)을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{17}H_{21}N_3O_4$, 목표 질량 = 331.4, 검출: m/z = 332.2 $[M+H^+]$.

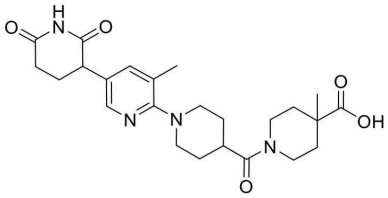
[1510] 단계 5: tert-부틸 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1511]

[1512] 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드 (50.00 mg, 0.1509 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (86.76 mg, 0.1962 mmol), 및 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (30.07 mg, 0.1509 mmol)를 디메틸포름아미드 (1.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.11 mL, 78.01 mg, 0.6036 mmol)에 용해시키고 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 생성물을 CH_3CN/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 (0.065 g, 84% 수율)을 제공하였다.

[1513] 단계 6: 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산

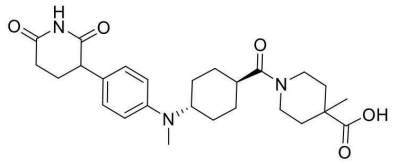


[1514]

[1515] Tert-부틸 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.065 g, 0.126 mmol)를 DCM (1.0 mL)에 용해시켰다. 디옥산 (1.0 mL) 중 4M HCl을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.042 g, 69% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{24}H_{32}N_4O_5$, 목표 질량 = 456.5, 검출: m/z = 457.4 $[M+H]^+$.

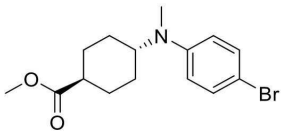
[1516] 중간체 78

[1517] 1-((1R,4R)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산



[1518]

[1519] 단계 1: 메틸 (1r,4r)-4-[(4-브로모페닐)(메틸)아미노]사이클로헥산-1-카복실레이트

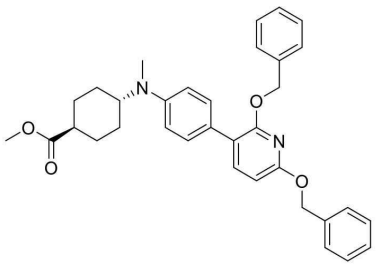


[1520]

[1521] 탈기된 무수 디옥산 (9.63 ml) 중 메틸 (1r,4r)-4-(메틸아미노)사이클로헥산-1-카복실레이트 (1.0 g, 4.82 mmol)의 용액에 1-브로모-4-요오도벤젠 (1.36 g, 4.82 mmol), 세슘 카보네이트 (6.28 g, 19.3 mmol), 팔라듐(II) 아세테이트 (0.108 g, 0.481 mmol) 및 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (0.418 g, 0.722 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 농축시켰다. 잔사를 이동상 헥산 및 디클로로메탄 (0 내지 40 %)의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.231 g, 15% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS: $[C_{15}H_{20}BrNO_2]$, 목표 질량 = 326.23, 검출:

m/z = 328.10 [M+H$^+$].

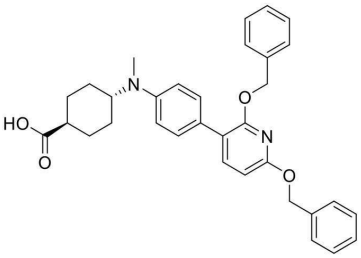
[1522] 단계 2: 메틸 (1r,4r)-4-({4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]페닐}(메틸)아미노) 사이클로헥산-1-카복실레이트



[1523]

[1524] 디메틸포름아미드 (19.6 ml) 중 (1r,4r)-4-[(4-브로모페닐)(메틸)아미노]사이클로헥산-1-카복실레이트 (2.24 g, 6.87 mmol)의 용액에 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (2.87 g, 6.87 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 디클로로팔라듐 (II) (0.251 g, 0.343 mmol) 및 탄산 칼륨 (2.85 g, 20.60 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 진공에서 증발시켰다. 잔사를 헥산 및 에틸 아세테이트 (0 내지 30 %)의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.15 g, 31% 수율)을 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS: [$C_{34}H_{36}N_2O_4$], 목표 질량 = 536.67, 검출: m/z = 537.65 [M+H$^+$].

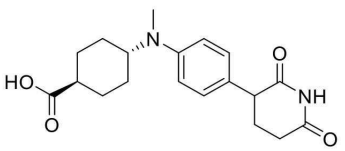
[1525] 단계 3: (1r,4r)-4-({4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]페닐}(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카복실산



[1526]

[1527] 테트라하이드로퓨란 (3.46 ml) 및 물 (1.13 ml)의 혼합물 중 메틸 (1r,4r)-4-({4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]페닐}(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카복실레이트 (1.15 g, 2.14 mmol)의 용액에 수산화 리튬 일수소화물 (0.18 g, 4.29 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 교반한 후, THF를 진공 하에서 제거하였다. 남은 수층에 $KHSO_4$ (0.584 g, 4.29 mmol)를 pH 4-5로 조절하기 위해 첨가하고, 생성된 고체를 여과하고, DCM에 용해시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과한 후, 여액을 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물 (0.962 g, 86% 수율)을 제공하였고 이를 그대로 다음 단계에서 사용하였다. LCMS: [$C_{33}H_{34}N_2O_4$], 목표 질량 = 522.65, 검출: m/z = 523.70 [M+H$^+$].

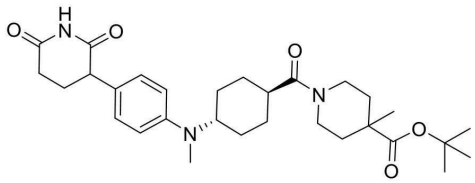
[1528] 단계 4: (1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카복실산



[1529]

[1530] 탈기된 테트라하이드로퓨란 (108.27 ml) 중 (1r,4r)-4-({4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]페닐}(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카복실산 (0.962 g, 1.84 mmol)의 용액에 10% 탄소 상 팔라듐 60-65% 함수 (0.29 g, 2.72 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 H_2 (풍선) 분위기 하에서 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.171 g, 27% 수율)을 회색 고체로서 제공하였다. LCMS: [$C_{19}H_{24}N_2O_4$], 목표 질량 = 344.41, 검출: m/z = 345.20 [M+H]$^+$.

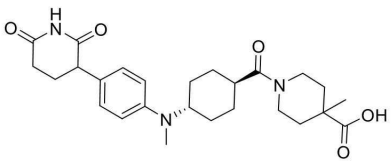
[1531] 단계 5: tert-부틸 1-((1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1532]

[1533] (1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카복실산 (50.00 mg, 0.1452 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노) 포스파늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (83.47 mg, 0.1887 mmol), 및 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (28.93 mg, 0.1452 mmol)를 디메틸포름아미드 (1.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.10 mL, 75.05 mg, 0.5807 mmol)에 용해시키고 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 CH_3CN/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.071 g, 93% 수율)을 제공하였다.

[1534] 단계 6: 1-((1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산

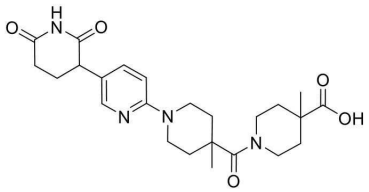


[1535]

[1536] Tert-부틸 1-((1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.071 g, 0.135 mmol)를 DCM (1.0 mL)에 용해시켰다. 디옥산 중 4M HCl (1.0 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 CH_3CN/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.051 g, 80% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{26}H_{35}N_3O_5$, 목표 질량 = 469.6, 검출: m/z = 470.4 $[M+H]^+$.

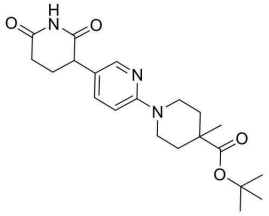
[1537] 중간체 79

[1538] 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산



[1539]

[1540] 단계 1: tert-부틸 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트

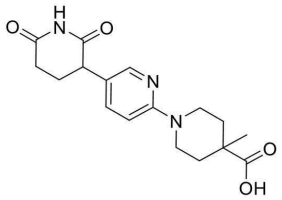


[1541]

[1542] 3-(6-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (200.00 mg, 0.96 mmol) 및 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (191.45 mg, 0.96 mmol)를 DMSO (7.20 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.34 mL, 248.32 mg, 1.92 mmol)에 밀봉된 바이알 안에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 120 ℃까지 12 시간 동안 가열시켰다. 실온으로 냉

각한 후, 조반응 혼합물을 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.254 g, 68% 수율)을 제공하였다.

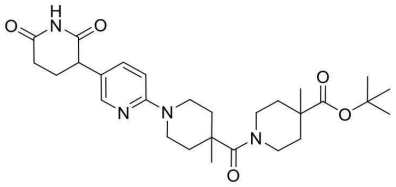
[1543] 단계 2: 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-카복실산



[1544]

[1545] Tert-부틸 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.254 g, 0.655 mmol)를 DCM (3.0 mL)에 용해시켰다. 디옥산 중 4M HCl (2.0 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.214 g, 97% 수율)을 제공하였다.

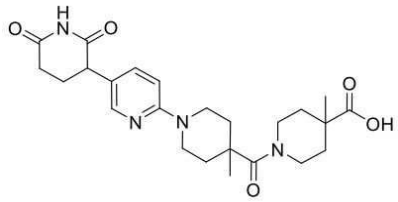
[1546] 단계 3: tert-부틸 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1547]

[1548] 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (50.00 mg, 0.1509 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (86.76 mg, 0.1962 mmol), 및 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (30.07 mg, 0.1509 mmol)를 디메틸포름아미드 (1.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.11 mL, 78.01 mg, 0.6036 mmol)에 용해시키고 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.068 g, 88% 수율)을 제공하였다.

[1549] 단계 4: 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산

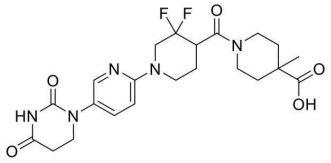


[1550]

[1551] Tert-부틸 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)-4-메틸피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.068 g, 0.132 mmol)을 DCM (1.0 mL)에 용해시켰다. 디옥산 중 4M HCl (1.0 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.052 g, 86% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{24}H_{32}N_4O_5$, 목표 질량 = 456.5, 검출: m/z = 457.4 $[M+H]^+$.

[1552] 중간체 80

[1553] 1-{1-[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]-3,3-디플루오로피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실산



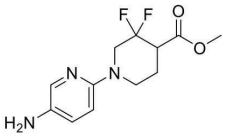
[1554]

[1555] 단계 1: 메틸 3,3-디플루오로-1-(5-나이트로피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트

[1556]

[1557] NMP (33.0 mL) 중 2-플루오로-5-나이트로피리딘 (3.30 g, 23.2 mmol, 1.00 당량)의 교반된 용액에 DIEA (81.2 mmol, 14.1 mL)를 첨가하고, 그 후 메틸 3,3-디플루오로피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 (5.01 g, 23.2 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 90 ℃에서 0.5 시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (100 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고 (100 mL x 2), 합친 유기상을 염수 (100 mL x 4)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조생성물을 석유 에테르/에틸 아세테이트 = 5/1 (30.0 mL)로 25 ℃에서 15 분 동안 연화한 후, 여과하고 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물 (6.00 g, 19.6 mmol, 73.6% 수율)을 제공하였다.

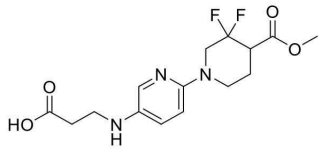
[1558] 단계 2: 메틸 1-(5-아미노피리딘-2-일)-3,3-디플루오로피페리딘-4-카복실레이트



[1559]

[1560] EtOAc (60.0 mL) 중 메틸 3,3-디플루오로-1-(5-나이트로피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트 (5.90 g, 19.5 mmol, 1.00 당량)의 용액에 Pd/C (1.00 g, 10.0% Pd)를 N_2 분위기 하에서 첨가하였다. 현탁액을 탈기시키고 H_2로 3 회 퍼징하였다. 혼합물을 25 ℃에서 12 시간 동안 H_2 (15 Psi) 하에서 교반한 후, 규조토층을 통해 여과하고, 여액을 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물 (5.00 g, 18.0 mmol, 91.9% 수율)을 적색 고체로서 제공하였다.

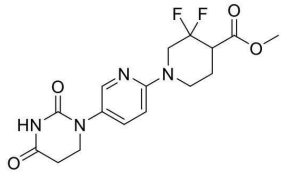
[1561] 단계 3: 3-((6-(3,3-디플루오로-4-(메톡시카보닐)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)프로판산



[1562]

[1563] 디옥산 (45.0 mL) 중 메틸 1-(5-아미노피리딘-2-일)-3,3-디플루오로피페리딘-4-카복실레이트 (4.50 g, 16.2 mmol, 1.00 당량)의 용액에 아크릴산 (2.03 g, 28.1 mmol, 1.93 mL, 1.74 당량)을 첨가하고, 혼합물을 100 ℃에서 48 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물 (5.60 g, 조화합물)을 적색 오일로서 제공하였다.

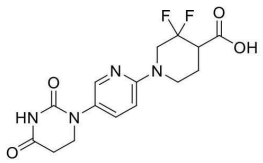
[1564] 단계 4: 메틸 1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)-3,3-디플루오로피페리딘-4-카복실레이트



[1565]

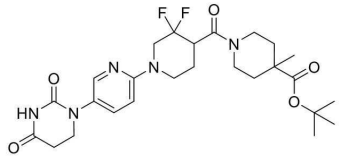
[1566] 아세트산 (50.0 mL) 중 3-((6-(3,3-디플루오로-4-(메톡시카보닐)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)아미노)프로판산 (5.60 g, 16.3 mmol, 1.00 당량) 및 요소 (1.96 g, 32.6 mmol, 1.75 mL, 2.00 당량)의 용액을 110 ℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 물 (60.0 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고 (100 mL), 합친 유기상을 염수 (100 mL x 4)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.80 g, 7.60 mmol, 46.6% 수율)을 흰색 고체로서 제공하였다.

[1567] 단계 5: 1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)-3,3-디플루오로피페리딘-4-카복실산

[1568] 

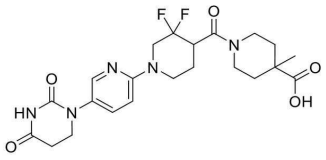
[1569] 아세트산 (7.50 mL) 중 메틸 1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)-3,3-디플루오로피페리딘-4-카복실레이트 (800 mg, 2.17 mmol, 1.00 당량)의 용액에 H_2SO_4 (2.77 g, 28.2 mmol, 1.51 mL, 13.0 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 48 시간 동안 교반한 후, 70 ℃에서 48 시간 동안 추가 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.37 g, 45.9% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다.

[1570] 단계 6 : tert-부틸 1-{1-[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]-3,3-디플루오로피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트

[1571] 

[1572] 1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)-3,3-디플루오로피페리딘-4-카복실산 (0.05 g, 0.1576 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (0.09 g, 0.2048 mmol), 및 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.03 g, 0.1576 mmol)를 디메틸포름아미드 (1.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.11 mL, 0.08 g, 0.6302 mmol)에 용해시키고 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.062 g, 73% 수율)을 제공하였다.

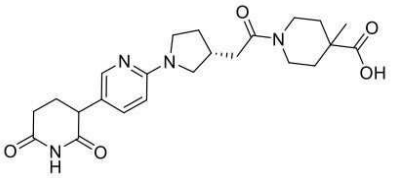
[1573] 단계 7 : 1-{1-[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]-3,3-디플루오로피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실산

[1574] 

[1575] Tert-부틸 1-{1-[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]-3,3-디플루오로피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.062 g, 0.115 mmol)를 DCM (1.0 mL)에 용해시켰다. 디옥산 중 4M HCl을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시키고 잔사를 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.043 g, 78% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{22}H_{27}F_2N_5O_5$, 목표 질량 = 479.5, 검출: m/z = 480.4 $[M+H]^+$.

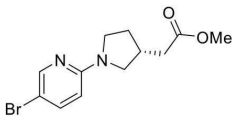
[1576] 중간체 81

[1577] 1-(2-((3R)-1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)아세틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실산



[1578]

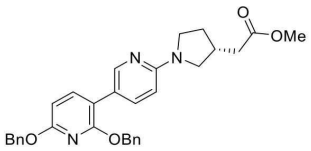
[1579] 단계 1: 메틸 (R)-2-(1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)아세테이트



[1580]

[1581] NMP (60.0 mL) 중 5-브로모-2-플루오로피리딘 (6.00 g, 34.1 mmol, 3.51 mL), 메틸 (R)-2-(피롤리딘-3-일)아세테이트 하이드로클로라이드 (7.35 g, 40.9 mmol,) 및 DIEA (17.6 g, 136 mmol, 23.8 mL)의 혼합물을 135 ℃에서 16 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 얼음물 (200 mL)에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (100 mL x 3). 합친 유기층을 염수로 세척하고 (100 mL x 2), Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시키고, 생성된 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 0/1 내지 1/15)로 정제하여 표제 화합물을 (8.75 g, 29.1 mmol, 85.5% 수율) 황색 오일로서 제공하였다. LCMS: $C_{12}H_{15}BrN_2O_2$, 목표 질량 = 298.0, 검출: m/z = 300.8 $[M+H]^+$.

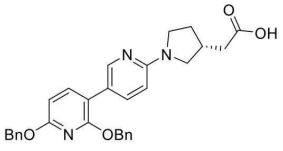
[1582] 단계 2: 메틸 (R)-2-(1-(2',6'-비스(벤질옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일)피롤리딘-3-일)아세테이트



[1583]

[1584] THF (130 mL) 및 H_2O (13.0 mL) 중 메틸 (R)-2-(1-(5-브로모피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)아세테이트 (8.75 g, 29.1 mmol, 1.00 당량), 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (13.4 g, 32.0 mmol, 1.10 당량) 및 K_3PO_4 (12.4 g, 58.3 mmol, 2.00 당량)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$ (4.26 g, 5.83 mmol, 0.20 당량)를 25 ℃에서 N_2 하에서 첨가하였다. 혼합물을 50 ℃에서 12 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 혼합물을 물에 붓고 (300 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (200 mL x 3). 합친 유기층을 염수로 세척하고 (200 mL x 2), Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 농축시키고, 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 0/1 내지 1/5)로 정제하여 표제 화합물 (11.7 g, 22.8 mmol, 78.4% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS: $C_{31}H_{31}N_3O_4$, 목표 질량 = 509.2, 검출: m/z = 510.1 $[M+H]^+$.

[1585] 단계 3: (R)-2-(1-(2',6'-비스(벤질옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일)피롤리딘-3-일)아세트산

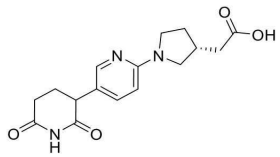


[1586]

[1587] THF (20.0 mL) 및 MeOH (8.00 mL) 중 메틸 (R)-2-(1-(2',6'-비스(벤질옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일)피롤리딘-3-일)아세테이트 (4.20 g, 8.20 mmol, 1.00 당량)의 용액에 H_2O (8.00 mL) 중 $LiOH.H_2O$ (516 mg, 12.3 mmol, 1.50 당량)의 용액을 25 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 THF 및 MeOH를 제거하기 위해 농축시키고, 잔사를 물에 부었다 (150 mL). 혼합물을 1 N HCl 수용액으로 pH = 6-7 까지 조절하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (100 mL x 2). 합친 유기층을 염수로 세척하고 (100 mL x 2), Na_2SO_4

상에서 건조시키고 여과하고 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 = 1/5 (150 mL) 내에서 25 ℃에서 0.5 시간 동안 슬러리로서 교반하였다. 혼합물을 여과하여 고체를 수집하였다. 고체를 45 ℃에서 0.5 시간 동안 진공 하에서 건조시켜 표제 화합물 (3.62 g, 6.44 mmol, 78.5% 수율)을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{30}H_{29}N_3O_4$, 목표 질량 = 495.2, 검출: m/z = 496.1 $[M+H]^+$.

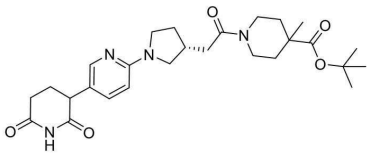
[1588] 단계 4: 2-((3R)-1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)아세트산



[1589]

[1590] THF (150 mL) 중 (R)-2-(1-(2',6'-비스(벤질옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일)피롤리딘-3-일)아세트산 (3.00 g, 6.05 mmol, 1.00 당량)의 용액에 Pd/C (3.00 g, 10% 순도) 및 $Pd(OH)_2$ (3.00 g, 20% 순도)를 N_2 하에서 첨가하였다. 혼합물을 진공 하에서 탈기시키고 H_2로 3회 퍼징하였다. 혼합물을 25 ℃에서 12 시간 동안 H_2 (15 psi) 하에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통하여 여과하였다. 여액을 농축시켜 표제 화합물 (0.73 g, 2.27 mmol, 37.5% 수율)을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{16}H_{19}N_3O_4$, 목표 질량 = 317.1, 검출: m/z = 318.1$[M+H]^+$.

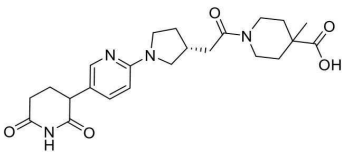
[1591] 단계 5: tert-부틸 1-{2-[(3R)-1-{5-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}피롤리딘-3-일]아세틸}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1592]

[1593] [(3R)-1-{5-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}피롤리딘-3-일]아세트산 (0.05 g, 0.1576 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (0.09 g, 0.2048 mmol), 및 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.03 g, 0.1576 mmol)를 디메틸포름아미드 (10.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.11 mL, 0.08 g, 0.6302 mmol)에 용해시키고 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.066 g, 84% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{27}H_{38}N_4O_5$, 목표 질량 = 498.6, 검출: m/z = 499.4 $[M+H]^+$.

[1594] 단계 6: 1-(2-((3R)-1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피롤리딘-3-일)아세틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실산



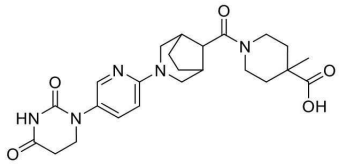
[1595]

[1596] Tert-부틸 1-{2-[(3R)-1-{5-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}피롤리딘-3-일]아세틸}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.066 g, 0.132 mmol)를 DCM (1.0 mL)에 용해시켰다. 디옥산 (1.0 mL) 중 4M HCl을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔사를 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.043 g, 74% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{23}H_{30}N_4O_5$, 목표 질량 = 442.5, 검출: m/z = 443.2 $[M+H]^+$.

[1597] 중간체 82

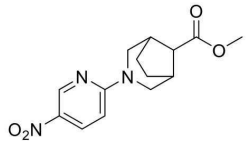
[1598] 1-{3-[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카보닐}-4-메틸피페리

딘-4-카복실산



[1599]

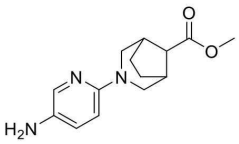
[1600] 단계 1: 메틸 3-(5-나이트로피리딘-2-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트



[1601]

[1602] NMP (10.0 mL) 중 2-플루오로-5-나이트로피리딘 (3.00 g, 21.1 mmol,) 및 메틸 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트 하이드로클로라이드 (3.95 g, 19.2 mmol, 1.00 당량)의 용액에 DIEA (8.68 g, 67.2 mmol, 11.7 mL, 3.50 당량)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 1.5 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, H_2O (300 mL)에 부은 후, 에틸 아세테이트로 추출하였다 (100 mL x 3). 합친 유기층을 염수로 세척하고 (100 mL x 2), Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 농축시켜 표제 화합물 (6.90 g, 23.4 mmol, 79.5% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다.

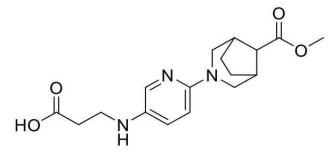
[1603] 단계 2: 메틸 3-(5-아미노피리딘-2-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트



[1604]

[1605] THF (60.0 mL) 중 메틸 3-(5-나이트로피리딘-2-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트 (5.90 g, 20.3 mmol, 1.00 당량)의 용액에 Pd/C (2.95 g, 3.43 mmol, 10% Pd)를 N_2 하에서 첨가하였다. 현탁액을 진공 하에서 탈기시키고 H_2로 3회 퍼징하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 12 시간 동안 H_2 (15 psi) 하에서 교반하였다. 현탁액을 셀라이트 패드를 통하여 여과하고 패드를 THF (100 mL x 4)로 세척하였다. 감압 하에 농축하여 표제 화합물 (5.20 g, 19.9 mmol, 98.3% 수율)을 황색 오일로서 제공하였다.

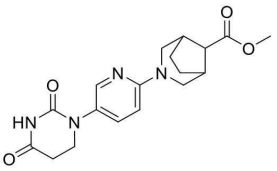
[1606] 단계 3: 3-((6-(8-(메톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)아미노)프로판산



[1607]

[1608] 디옥산 (25.0 mL) 중 메틸 3-(5-아미노피리딘-2-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트 (2.40 g, 8.69 mmol, 1.00 당량)의 용액에 아크릴산 (939 mg, 13.0 mmol, 894 uL, 1.50 당량)을 첨가하고, 반응 혼합물을 100 ℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물 (4.50 g, 8.30 mmol, 95.5% 수율)을 검은색 오일로서 제공하였다.

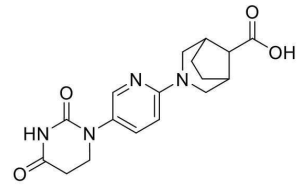
[1609] 단계 4: 메틸 3-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트



[1610]

[1611] 아세트산 (40.0 mL) 중 3-((6-(8-(메톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)피리딘-3-일)아미노)프로판산 (4.50 g, 8.30 mmol, 1.00 당량)의 용액에 요소 (997 mg, 16.6 mmol, 890 uL, 2.00 당량)를 첨가한 후, 반응 혼합물을 100 ℃에서 12 시간 동안 교반하고, 진공 하에서 농축시키고 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.00 g, 2.64 mmol, 31.8% 수율)을 제공하였다.

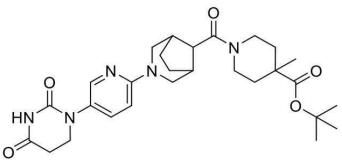
[1612] 단계 5: 3-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실산



[1613]

[1614] 아세트산 (9.00 mL) 중 메틸 3-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실레이트 (900 mg, 2.38 mmol, 1.00 당량)의 용액에 H_2SO_4 (3.31 g, 33.7 mmol, 1.80 mL, 14.2 당량)를 첨가하고, 반응 혼합물을 70 ℃에서 12 시간 동안 교반한 후, 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (230 mg, 0.648 mmol, 27.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다.

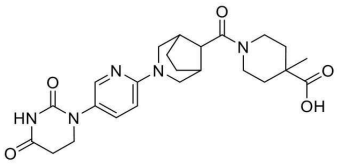
[1615] 단계 6: tert-부틸 1-{3-[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1616]

[1617] 3-[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카복실산 (0.05 g, 0.1576 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (0.09 g, 0.2048 mmol), 및 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.03 g, 0.1576 mmol)를 디메틸포름아미드 (10.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.11 mL, 0.08 g, 0.6302 mmol)에 용해시키고 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.058 g, 70% 수율)을 제공하였다.

[1618] 단계 7: 1-{3-[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실산



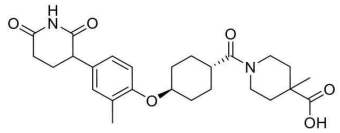
[1619]

[1620] Tert-부틸 1-{3-[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.058 g, 0.110 mmol)를 DCM (1.0 mL)에 용해시켰다. 디옥산 중 4M HCl (1.0 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔사를 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.041 g, 80% 수율)

을 제공하였다. LCMS: $C_{24}H_{31}N_5O_5$, 목표 질량 = 469.5, 검출: m/z = 470.4 $[M+H]^+$.

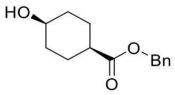
[1621] 중간체 83

[1622] 4-메틸-1-[(1R,4R)-4-{4-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-2-메틸페녹시}사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실산



[1623]

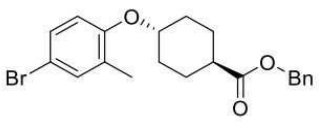
[1624] 단계 1: 벤질 (1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥산-1-카복실레이트



[1625]

[1626] 무수 디메틸포름아미드 (63.6 mL, 0.6 M) 중 cis-4-하이드록시사이클로헥산카복실산 (5.5 g, 38.15 mmol)의 용액에 탄산 칼륨 (10.55 g, 76.30 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 55 ℃로 가열시켰다. 그 후 벤질 클로라이드 (5.71 ml, 49.59 mmol)를 한 방울씩 첨가하고 반응 혼합물을 55 ℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 물 (180 mL)을 반응 혼합물에 부은 후, DCM (4x 150 ml)으로 추출하였다. 합친 유기층을 $NaHCO_3$ 포화 수용액(100 ml) 및 염수로 세척한 후, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 용매를 진공에서 증발시켰다. 잔사를 DCM/MeOH (100 내지 90% 의 DCM)로 용출하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 7.5 g (84%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS: $C_{14}H_{18}O_3$, 목표 질량 = 234.1, 검출: m/z = 234.8 $[M+H]^+$.

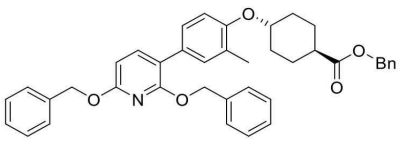
[1627] 단계 2: 벤질 (1r,4r)-4-(4-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카복실레이트



[1628]

[1629] 무수 테트라하이드로퓨란 (9.5 ml, 0.67 M) 중 4-브로모-2-메틸페놀 (1.19 g, 6.362 mmol), 벤질 (1s,4s)-4-하이드록시사이클로헥산-1-카복실레이트 (1.789 g, 7.635 mmol), 트리에틸아민 (1.06 ml, 7.635 mmol) 및 트리페닐포스핀 (3.338 g, 12.725 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각시킨 후, 디이소프로필 아조디카복실레이트 (2.573 g, 12.725 mmol)를 아르곤 분위기 하에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 그 후 용매를 감압 하에서 제거하였다. 잔사를 헥산/DCM (100 내지 30% 의 헥산)로 용출하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1.23 g (46% 수율)의 표제 화합물을 무색 오일로서 제공하였다.

[1630] 단계 3: 벤질 4-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-2-메틸페녹시}사이클로헥산-1-카복실레이트

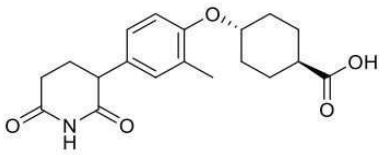


[1631]

[1632] 무수 디메틸포름아미드 (5.27 ml, 0.35 M) 중 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (0.618 g, 1.845 mmol) 및 벤질 (1r,4r)-4-(4-브로모-2-메틸페녹시)사이클로헥산-1-카복실레이트 (0.744 g, 1.845 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 탈기시킨 후, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 디클로로팔라듐(II) (0.068 g, 0.092 mmol) 및 탄산 칼륨 (0.765 g, 5.534 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 잔사를 헥산/EtOAc (0 내지 15%의 EtOAc)로 용출하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 0.352 g (31% 수율)의 표제 화합물을 황색 오일로서 제공하였다.

LCMS: $C_{40}H_{39}NO_5$, 목표 질량 = 613.3, 검출: m/z = 614.5.

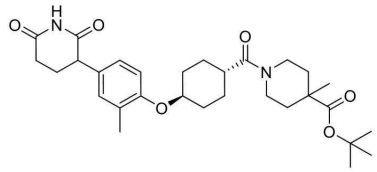
[1633] 단계 4: 4-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-메틸페녹시]사이클로헥산-1-카복실산



[1634]

[1635] 벤질 4-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-2-메틸페녹시}사이클로헥산-1-카복실레이트 (0.352 g, 0.574 mmol)를 탈기된 테트라하이드로퓨란 (33.75 ml, 0.017 M)에 용해시키고 이소프로판올 (11.47 ml, 0.05 M) 및 탄소 상 팔라듐 60-65% 함수 (0.105 g, 0.987 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 H_2 (풍선) 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축시킨 후, 잔사를 DCM 및 EtOAc로 세척하여 0.11 g (55% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다.

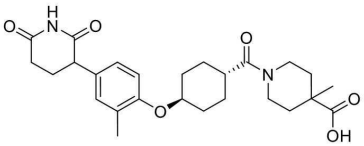
[1636] 단계 5: tert-부틸 4-메틸-1-[(1r,4r)-4-{4-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-2-메틸페녹시}사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실레이트



[1637]

[1638] (1r,4r)-4-{4-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-2-메틸페녹시}사이클로헥산-1-카복실산 (110.00 mg, 0.3185 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (183.12 mg, 0.4140 mmol), 및 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (63.47 mg, 0.3185 mmol)를 디메틸포름아미드 (1.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.22 mL, 164.65 mg, 1.2739 mmol)에 용해시키고 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.123 g, 73% 수율)을 제공하였다.

[1639] 단계 6: 4-메틸-1-[(1r,4r)-4-{4-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-2-메틸페녹시}사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실산

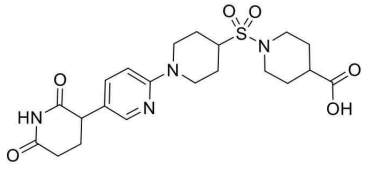


[1640]

[1641] Tert-부틸 4-메틸-1-[(1r,4r)-4-{4-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-2-메틸페녹시}사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실레이트 (0.123 g, 0.233 mmol)를 DCM (2.0 mL)에 용해시켰다. 디옥산 중 4M HCL (2.0 mL) 을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔사를 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.082 g, 75% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{26}H_{34}N_2O_6$ 목표 질량 = 470.6, 검출: m/z = 471.3 $[M+H]^+$.

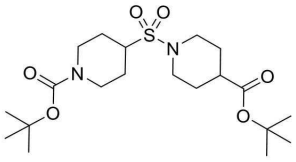
[1642] 중간체 84

[1643] 1-((1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)설포닐)피페리딘-4-카복실산



[1644]

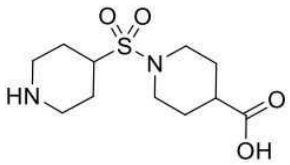
[1645] 단계 1: tert-부틸 4-[4-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-1-일설포닐]피페리딘-1-카복실레이트



[1646]

[1647] Tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (130.58 mg, 0.7048 mmol) 및 tert-부틸 4-(클로로설포닐)피페리딘-1-카복실레이트 (200.00 mg, 0.7048 mmol)를 DCM (5.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.49 mL, 2.8192 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 증발시키고 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.144 g, 47% 수율)을 제공하였다.

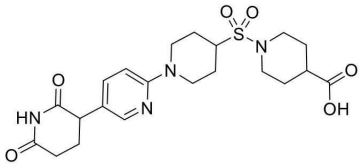
[1648] 단계 2: 1-(피페리딘-4-설포닐)피페리딘-4-카복실산



[1649]

[1650] Tert-부틸 4-[4-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-1-일설포닐]피페리딘-1-카복실레이트 (0.144 g, 0.332 mmol)를 DCM (5.0 mL)에 용해시켰다. TFA (1.0 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그 후 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (0.088 g, 97% 수율)을 제공하였다.

[1651] 단계 3: 1-((1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)설포닐)피페리딘-4-카복실산

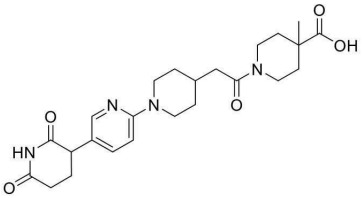


[1652]

[1653] 3-(6-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (0.15 g, 0.7205 mmol) 및 1-(피페리딘-4-설포닐)피페리딘-4-카복실산 (0.23 mL, 0.22 g, 0.7925 mmol)을 DMSO (7.20 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.25 mL, 1.441 mmol)에 밀봉된 바이알 안에서 용해시켰다. 바이알을 120 ℃로 12 시간 동안 가열시켰다. 조반응 혼합물을 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.15 g, 40% 수율)을 제공하였다.

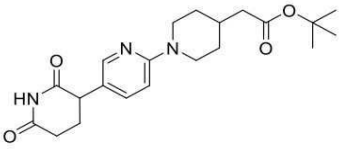
[1654] 중간체 85

[1655] 1-(2-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-일}아세틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실산



[1656]

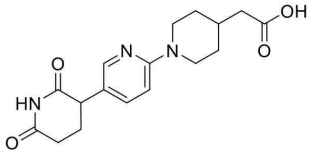
[1657] 단계 1: tert-부틸 2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세테이트



[1658]

[1659] 3-(6-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (0.50 g, 2.4016 mmol) 및 tert-부틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트 (0.60 mL, 0.57 g, 2.8820 mmol)를 DMSO (7.20 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.84 mL, 4.8033 mmol)에 밀봉된 바이알 안에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 120 ℃로 12 시간 동안 가열시켰다. 조반응 혼합물을 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.813 g, 83% 수율)을 제공하였다.

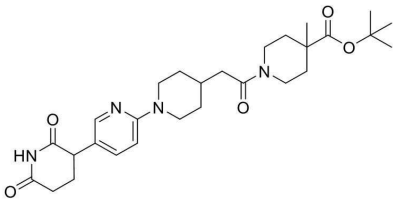
[1660] 단계 2: 2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세트산



[1661]

[1662] Tert-부틸 2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세테이트 (0.813 g, 1.993 mmol)를 DCM (10.0 mL)에 용해시켰다. 디옥산 중 4M HCl을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 조반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.657 g, 95% 수율)을 제공하였다.

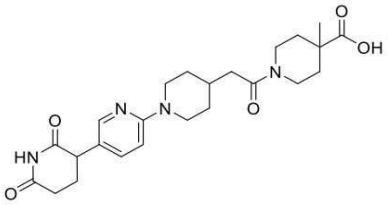
[1663] 단계 3: tert-부틸 1-(2-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-일}아세틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1664]

[1665] 2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세트산 (0.04 g, 0.1207 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (0.07 g, 0.1569 mmol), 및 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.02 g, 0.1207 mmol)를 디메틸포름아미드 (2.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.08 mL, 0.4828 mmol)에 용해시키고 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.052 g, 84% 수율)을 제공하였다.

[1666] 단계 4: 1-(2-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-일}아세틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실산

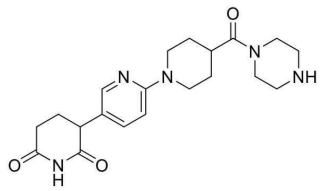


[1667]

[1668] Tert-부틸 1-(2-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-일}아세틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.052 g, 0.101 mmol)를 DCM에 용해시켰다 (2.0 mL). 디옥산 중 4M HCl (1.0 mL) 을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 용매를 질소 스트림을 통하여 제거하고, 잔사를 DMF에 용해시키고 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.038 g, 85% 수율, 95% 순도)을 제공하였다. LCMS: $C_{24}H_{32}N_4O_5$, 목표 질량 = 456.2, 검출: m/z = 457.6 $[M+H]^+$.

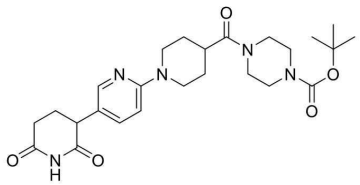
[1669] 중간체 86

[1670] 3-{6-[4-(피페라진-1-카보닐)피페리딘-1-일]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온



[1671]

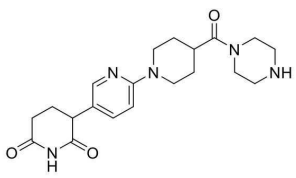
[1672] 단계 1: tert-부틸 4-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}피페라진-1-카복실레이트



[1673]

[1674] 무수 DMF (2.5 mL) 중 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 (중간체 11, 단계 2) (0.1 g, 0.254 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.22 mL, 1.27 mmol) 및 BOP (0.135 g, 0.305 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후 t-부틸 피페라진-1-카복실레이트 (0.057 g, 0.254 mmol)를 첨가하고 계속하여 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시키고, DCM으로 희석시키고, $NaHCO_3$로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 유기상을 여과하고 건조될 때까지 증발시켰다. 조잔사를 DCM:MeOH(0-15%)로 용출하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 0.12 g (97% 수율)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{25}H_{35}N_5O_5$) 목표 질량 = 485.3; 검출: m/z = 486.2 $[M+H]^+$.

[1675] 단계 2: 3-{6-[4-(피페라진-1-카보닐)피페리딘-1-일]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온



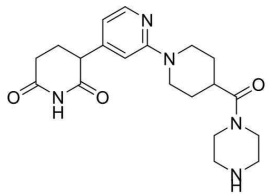
[1676]

[1677] 무수 DCM (2.5 mL, 0.1 M) 중 tert-부틸 4-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}피페라진-1-카복실레이트 (0.12 g, 0.247 mmol)의 용액에 TFA (2.8 mL, 24.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응이 완료되면, 용매를 증발시키고 조잔사를 Et_2O로 연화하여 151 mg

(100% 수율)의 표제 화합물을 주황색 점성있는 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{20}H_{27}N_5O_3$) 목표 질량 = 385.2; 검출: m/z = 386.0 $[M+H]^+$.

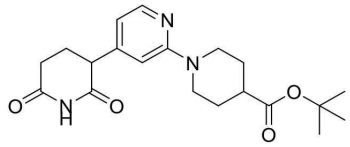
[1678] 중간체 87

[1679] 3-{2-[4-(피페라진-1-카보닐)피페리딘-1-일]피리딘-4-일}피페리딘-2,6-디온



[1680]

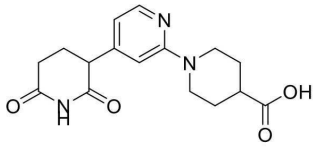
[1681] 단계 1: tert-부틸 1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실레이트



[1682]

[1683] 압력 용기 내의 무수 DMSO (10 mL, 0.5 M) 중 3-(2-플루오로피리딘-4-일)피페리딘-2,6-디온 (1.0g, 4.8 mmol)의 용액에 4-피페리딘카복실산 t-부틸 에스터 HCl (2.13 g, 9.61 mmol) 및 DIPEA (0.84 mL, 4.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 ℃에서 48 시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시키고, 물로 퀜칭하고 DCM으로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조될 때까지 증발시켰다. 조잔사를 DCM:MeOH (0-10%)로 용출하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1.32 g (66% 수율)의 표제 화합물을 황색 반고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{20}H_{27}N_3O_4$) 목표 질량 = 373.2; 검출: m/z = 374.0 $[M+H]^+$.

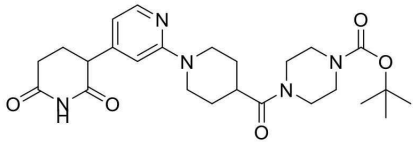
[1684] 단계 2: 1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산



[1685]

[1686] 무수 DCM (45.0 mL) 중 tert-부틸 1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실레이트 (1.32 g, 3.18 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl 용액 (16.0 mL, 63.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시키고 조잔사를 Et_2O로 연화하여 1.32 g (100% 수율)의 표제 화합물을 옅은 주황색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{20}H_{27}N_5O_3$) 목표 질량 = 317.1; 검출: m/z = 318.4 $[M+H]^+$.

[1687] 단계 3: tert-부틸 4-{1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}피페라진-1-카복실레이트

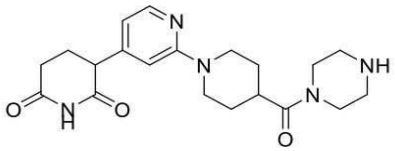


[1688]

[1689] 무수 DMF (2.5 mL) 중 1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 (0.12 g, 0.25 mmol)의 용액에 DIPEA (0.22 mL, 1.27 mmol) 및 BOP (0.135 g, 0.305 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, t-부틸 피페라진-1-카복실레이트 (0.057 g, 0.254 mmol)를 첨가하고 계속하여 1.5 시간 동안 교반하였다. 용매를 건조될 때까지 증발시켰고, 조잔사를 DCM으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 건조될 때까지 증발시켰다. 조잔사를 DCM:MeOH (0-15%)로 용출하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 0.12 g (98% 수율)의 표제 화합물을 옅은 황색 고체로서 제공하였다. LCMS:

($C_{25}H_{35}N_5O_5$) 목표 질량 = 485.3; 검출: m/z = 486.5 $[M+H]^+$.

[1690] 단계 4: 4-{1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}피페라진-1-카복실산

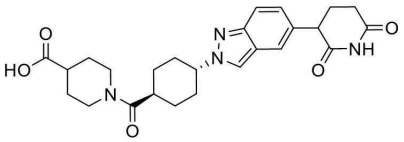


[1691]

[1692] 무수 DCM (2.5 mL) 중 tert-부틸 4-{1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}피페라진-1-카복실레이트 (0.12 g, 0.25 mmol)의 용액에 TFA (2.8 mL, 24.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시키고 조잔사를 Et_2O로 연화하여 180 mg (100% 수율)의 표제 화합물을 주황색 점성있는 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{20}H_{27}N_5O_3$) 목표 질량 = 385.2; 검출: m/z = 385.9 $[M+H]^+$.

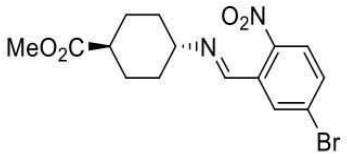
[1693] 중간체 88

[1694] 1-[(1r,4r)-4-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2H-인다졸-2-일]사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드



[1695]

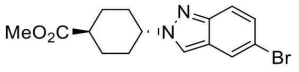
[1696] 단계 1: 메틸 (1r,4r)-4-{[(5-브로모-2-나이트로페닐)메틸리덴]아미노}사이클로헥산-1-카복실레이트



[1697]

[1698] 아세토나이트릴 (347.8 mL, 0.1 M) 중 메틸 trans-4-아미노사이클로헥산카복실레이트 하이드로클로라이드 (7.409 g, 38.258 mmol) 및 5-브로모-2-나이트로벤즈알데히드 (8.0 g, 34.78 mmol)의 현탁액에 트리에틸아민 (7.272 mL, 52.17 mmol)을 한 방울씩 첨가하고 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고 물과 혼합하였다. 생성된 침전물을 여과로 수집하고 진공에서 건조시켜 12.72 g (정량적 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{15}H_{17}BrN_2O_4$, 목표 질량 = 369.2, 검출: m/z = 371.6 $[M+H]^+$.

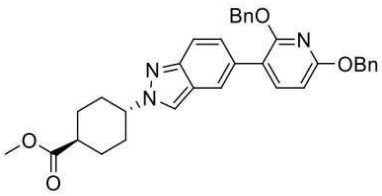
[1699] 단계 2: 메틸 (1r,4r)-4-(5-브로모-2H-인다졸-2-일)사이클로헥산-1-카복실레이트



[1700]

[1701] 메틸 (1r,4r)-4-{[(5-브로모-2-나이트로페닐)메틸리덴]아미노}사이클로헥산-1-카복실레이트 (12.87 g, 34.86 mmol)를 이소프로판올 (345 mL, 0.1 M)에 용해시키고 한 부분의 tri-*n*-부틸포스핀 (25.8 mL, 104.57 mmol)을 첨가한 후 80 ℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공에서 농축시키고, DCM에 용해시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트 0-35%)로 정제하여 10.1 g (86% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{15}H_{17}BrN_2O_2$, 목표 질량 = 337.2, 검출: m/z = 337.0 $[M+H]^+$.

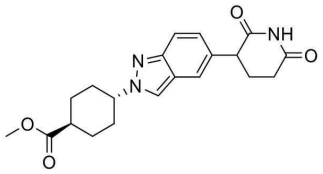
[1702] 단계 3: 메틸 (1r,4r)-4-{5-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-2H-인다졸-2-일}사이클로헥산-1-카복실레이트



[1703]

[1704] 바이알에 메틸 (1r,4r)-4-(5-브로모-2H-인다졸-2-일)사이클로헥산-1-카복실레이트 (1.0 g, 2.965 mmol), 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (1.42 g, 3.41 mmol), 및 K_2CO_3 (1.23 g, 8.90 mmol)를 넣었다. 그 후, 5:1 의 1,4-디옥산 (29.65 mL, 0.1 M) 및 물 (5.93 mL, 0.5 M) 혼합물을 첨가하고 Ar을 시스템 (초음파 배쓰)을 통하여 10 분 동안 버블링하였다. 그 후, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (0.242 g, 0.297 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 95 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고 DCM으로 추출하였다 (2x 5 mL). 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (헥산:EtOAc 100:0 내지 40:60)로 정제하여 1.38 g (85% 수율)의 표제 화합물을 옅은 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{34}H_{33}N_3O_4$, 목표 질량 = 547.7, 검출: m/z = 548.4 $[M+H]^+$.

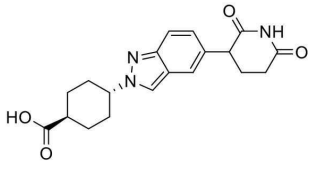
[1705] 단계 4: 메틸 (1r,4r)-4-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2H-인다졸-2-일]사이클로헥산-1-카복실레이트



[1706]

[1707] 메틸 (1r,4r)-4-{5-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-2H-인다졸-2-일}사이클로헥산-1-카복실레이트 (1.38 g, 2.52 mmol)를 무수 THF (251.98 mL, 0.01 M)에 용해시키고 혼합물에 10% 탄소 상 팔라듐 55-65% 함수 (0.145 g, 1.361 mmol)를 첨가하였다. 그 후 시스템을 비우고 H_2 (1 atm, 풍선)로 4회 다시 채웠다. 반응물을 25℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 셀라이트 패드 상에서 여과하고 EtOAc (500 mL)로 세척하였다. 용매를 증발시키고 조혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/EtOAc 0-100%)로 정제하여 0.545 g (59% 수율)의 표제 화합물을 황갈색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{20}H_{23}N_3O_4$, 목표 질량 = 369.4, 검출: m/z = 370.2 $[M+H]^+$.

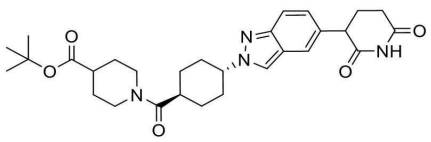
[1708] 단계 5: (1r,4r)-4-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2H-인다졸-2-일]사이클로헥산-1-카복실산



[1709]

[1710] 메틸 (1r,4r)-4-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2H-인다졸-2-일]사이클로헥산-1-카복실레이트 (0.436 g, 1.18 mmol)를 30% HCl 수용액 (1.87 mL, 17.70 mmol)에 용해시고 25 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 그 후 증발시키고 조혼합물을 디에틸 에테르 (3x 20 mL)로 연화하여 0.344 g (82% 수율)의 표제 화합물을 주황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{19}H_{21}N_3O_4$, 목표 질량 = 355.4, 검출: m/z = 356.1 $[M+H]^+$.

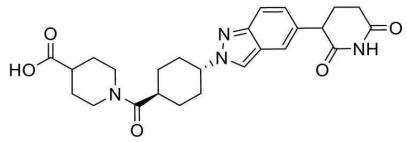
[1711] 단계 6: tert-부틸 1-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1712]

[1713] (1r,4r)-4-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2H-인다졸-2-일]사이클로헥산-1-카복실산 (0.344 g, 0.968 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.674 mL, 3.872 mmol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (0.514 g, 1.162 mmol)를 무수 DMF (19.36 mL)에 아르곤 하에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 20 분 동안 교반한 후, 4-피페리딘카복실산 t-부틸 에스터 하이드로클로라이드 (0.258 g, 1.162 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 25 ℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고 (20 mL) EtOAc로 추출하였다 (3x 20 mL). 합친 유기층을 염수로 세척하고 (3x 20 mL), Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 조혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/EtOAc 0-100%)를 사용하여 정제하여 0.384 g (76% 수율)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{29}H_{38}N_4O_5$, 목표 질량 = 522.7, 검출: m/z = 523.4 $[M+H]^+$.

[1714] 단계 7: 1-[(1r,4r)-4-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2H-인다졸-2-일]사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드

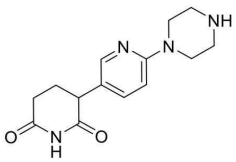


[1715]

[1716] *Tert*-부틸 1-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.38 g, 0.727 mmol)를 25 mL 플라스크에 넣고, 디클로로메탄 (7.27 mL, 0.1 M)에 용해시키고 0 ℃에서 교반하였다. 그 후 디옥산 중 4 M HCl (4.362 mL, 17.45 mmol)을 한 방울씩 첨가하고 실온에 도달하도록 두고 이 온도에서 밤새 교반하였다. 생성된 고체 잔사를 여과하고 Et_2O (5x 5 mL)로 연화한 후, 진공 하에서 건조시켜 0.364 g (99% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{25}H_{30}N_4O_5$, 목표 질량 = 466.5, 검출: m/z = $[M+H]^+$.

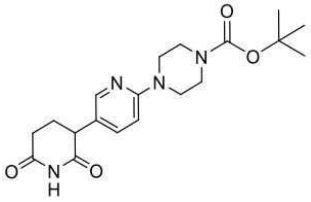
[1717] 중간체 89

[1718] 3-[6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온; 비스 트리플루오로아세트산



[1719]

[1720] 단계 1: *tert*-부틸 4-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트

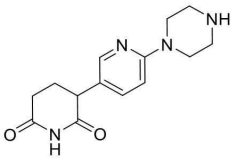


[1721]

[1722] 무수 디메틸 설폭사이드 (27.38 mL, 0.2 M) 중 3-(6-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (1.2 g, 5.5 mmol), t-부틸 피페라진-1-카복실레이트 (5.1 g, 27.4 mmol) 및 (6.93 mL, 54.75 mmol)의 용액을 120 ℃에서 밤새 격렬히 교반하며가열시켰다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물에 붓고 DCM으로 두 번 추출하였다. 유기상을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 진공 하에서 건조될 때까지 증발시킨 후, 조잔사를 플래시 크로마토그래피 (이동상: DCM-MeOH, 0 내지 10%)로 정제하여 1.3 g (62% 수율)의 표제 화합물을 오프화이트 고체

로서 제공하였다. LCMS: $C_{19}H_{26}N_4O_4$, 목표 질량 = 374.4, 검출: m/z = 375.0 $[M+H]^+$.

[1723] 단계 2: 3-[6-(피페라진-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온; 비스(트리플루오로아세트산)

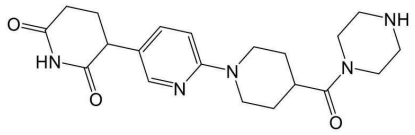


[1724]

[1725] 무수 디클로로메탄 (11.23 mL, 0.3 M) 중 tert-부틸 4-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트 (1.3 g, 3.37 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (11.5 g, 101 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 진공 하에서 건조될 때까지 증발시킨 후, 잔사를 디에틸 에테르로 연화하여 1.7 g (90% 수율)의 표제 화합물을 비스 TFA 염으로서 제공하였다. LCMS: $C_{14}H_{18}N_4O_2$, 목표 질량 = 274.3, 검출: m/z = 274.8 $[M+H]^+$.

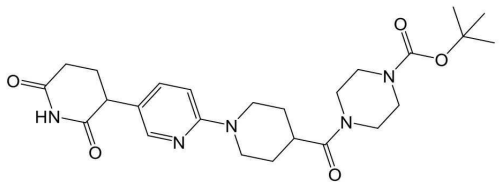
[1726] 중간체 90

[1727] 3-{6-[4-(피페라진-1-카보닐)피페리딘-1-일]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온



[1728]

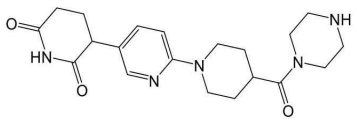
[1729] 단계 1: tert-부틸 4-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}피페라진-1-카복실레이트



[1730]

[1731] 무수 DMF (2.5 mL, 0.1 M) 중 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 (0.1 g, 0.25 mmol)의 용액에 DIPEA (0.22 mL, 1.27 mmol) 및 BOP (0.135 g, 0.31 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. Tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트 (0.057 g, 0.25 mmol)를 첨가하고 반응을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 증발시키고, 잔사를 DCM에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 퀜칭하고 30 분 동안 격렬히 교반하였다. 유기상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조될 때까지 농축시켰다. 조잔사를 DCM/MeOH (0-15%)로 용출하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.12 g (97% 수율)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{25}H_{35}N_5O_5$, 목표 질량 = 485.58, 검출 m/z = 486.20 $[M+H]^+$.

[1732] 단계 2: 3-{6-[4-(피페라진-1-카보닐)피페리딘-1-일]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온



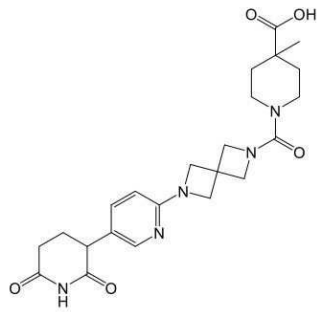
[1733]

[1734] 무수 DCM (2.5 mL, 0.1 M) 중 tert-부틸 4-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}피페라진-1-카복실레이트 (0.12 g, 0.247 mmol)의 용액에 TFA (2.8 mL, 24.71 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증발시키고 조잔사를 Et_2O로 연화하여 151 mg (100% 수율)의 표제 화합물을 주황색 점성있는 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{20}H_{27}N_5O_3$, 목표 질량 = 385.47, 검출 m/z

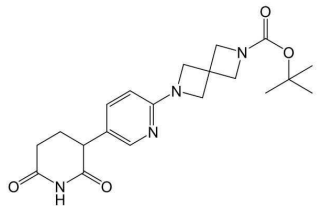
= 386.00 $[M+H]^+$.

[1735] 중간체 91

[1736] 1-{6-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실산

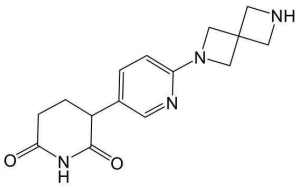
[1737] 

[1738] 단계 1: tert-부틸 6-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트

[1739] 

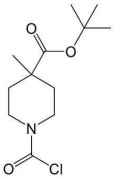
[1740] 무수 DMSO (18.25 mL, 0.2 M) 중 3-(6-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (0.8 g, 3.65 mmol), tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트 (4.09 g, 8.396 mmol) 및 트리에틸아민 (4.62 mL, 36.51 mmol)의 용액을 120 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응을 실온으로 냉각시키고, 물로 퀜칭하고, $NaHCO_3$ 포화 수용액으로 처리하고, DCM으로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 건조될 때까지 농축시켰다. 조잔사를 DCM/MeOH (0-10%의 MeOH)로 용출하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.53 g (34% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{20}H_{26}N_4O_4$, 목표 질량 = 386.45, 검출 m/z = 387.05 $[M+H]^+$.

[1741] 단계 2: 3-(6-{2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

[1742] 

[1743] 무수 DCM (6.2 mL, 0.2 M) 중 tert-부틸 6-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트 (0.53 g, 1.23 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (4.222 g, 37.03 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 증발시킨 후, 조잔사를 Et_2O로 연화하여 0.52 g (74% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS: $C_{15}H_{18}N_4O_2$, 목표 질량 = 286.34, 검출 m/z = 286.85 $[M]^+$.

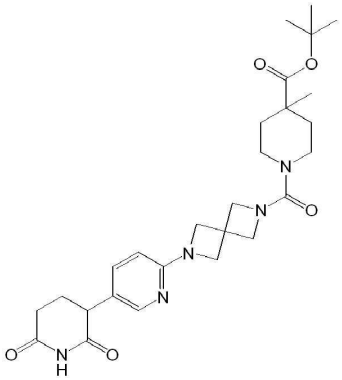
[1744] 단계 3: tert-부틸 1-(클로로카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1745]

[1746] 0 ℃에서 DCM (2.83 mL) 중 트리포스겐 (0.101 g, 0.34 mmol)의 용액에 DCM (1.0 mL) 중 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 (0.2 g, 0.85 mmol) 및 피리딘 (0.137 mL, 1.7 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 실온까지 승온시킨 후 HCl 수용액 (0.1 N, 200 mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리하고 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하고 여액을 건조될 때까지 농축시켜 0.21 g (90% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로폼-d), δ: 4.09 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.11 (t, J = 13.8 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.22 (s, 3H).

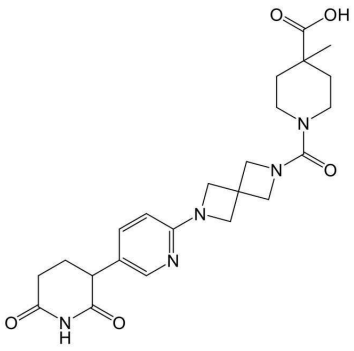
[1747] 단계 4: tert-부틸 1-{6-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1748]

[1749] DCM (4.2 mL, 0.2 M) 중 3-(6-{2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (0.48 g, 0.84 mmol), tert-부틸 1-(클로로카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.185 g, 0.67 mmol) 및 트리에틸아민 (0.607 mL, 4.2 mmol)의 용액을 45 ℃에서 2 시간 동안 격렬히 교반하였다. 그 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 건조될 때까지 증발시키고, 조잔사를 플래시 컬럼 크로마토그래피 (DCM/IPA, 8:2)로 정제하여 0.15 g (34% 수율)의 표제 화합물을 얻었다. LCMS: $C_{27}H_{37}N_5O_5$, 목표 질량 = 511.62, 검출 m/z = 512.25 $[M+H]^+$.

[1750] 단계 5: 1-{6-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실산



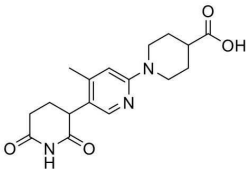
[1751]

[1752] 무수 DCM (0.95 mL) 중 tert-부틸 1-{6-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.15 g, 0.28 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (0.973 g,

8.53 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 증발시키고, 조잔사를 Et_2O로 연화하여 0.11 g (79% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{23}H_{29}N_5O_5$, 목표 질량 = 455.51, 검출 m/z = 456.35 $[M+H]^+$.

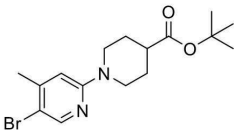
[1753] 중간체 92

[1754] 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드



[1755]

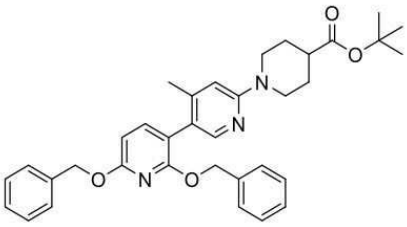
[1756] 단계 1: *tert*-부틸 1-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트



[1757]

[1758] 무수 DMSO (32.5 mL) 중 *tert*-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 (3.60 g, 16.24 mmol)의 용액에 5-브로모-2-플루오로-4-메틸피리딘 (6.170 g, 32.47 mmol) 및 Cs_2CO_3 (21.160 g, 64.94 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 24 시간 동안 130 ℃에서 교반한 후, 실온으로 냉각시키고, 350 mL의 염수에 붓고 EtOAc로 추출하였다 (3x 300 mL). 합성된 유기 추출물을 Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에 증발시켰다. 잔사를 헥산 및 EtOAc의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (구배 100:0 에서 70:30) 4.478 g (78% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{16}H_{23}BrN_2O_2$, 목표 질량 = 355.3, 검출: m/z = 357.2 $[M+H^+]$.

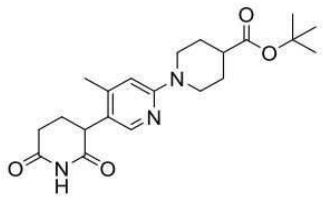
[1759] 단계 2: *tert*-부틸 1-[2',6'-비스(벤질옥시)-4-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일]피페리딘-4-카복실레이트



[1760]

[1761] 탈기된 무수 DMF (22.5 mL) 중 *tert*-부틸 1-(5-브로모-4-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트 (4.00 g, 11.26 mmol) 및 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (4.699 g, 11.26 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (4.669 g, 33.78 mmol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II) (0.494 g, 0.68 mmol)을 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 250 mL의 물에 붓고, EtOAc로 추출하였다 (4x 120 mL). 합친 유기층을 물 (2x 120 mL) 및 염수 (120 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 헥산 및 EtOAc의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (구배 100:0 내지 70:30%) 5.130 g (81% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{35}H_{39}N_3O_4$, 목표 질량 = 565.7, 검출: m/z = 567.1 $[M+H^+]$.

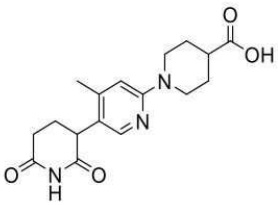
[1762] 단계 3: *tert*-부틸 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실레이트



[1763]

[1764] 무수 THF (220.0 mL) 중 *tert*-부틸 1-[2',6'-비스(벤질옥시)-4-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일]피페리딘-4-카복실레이트 (3.00 g, 5.30 mmol)의 용액에 10 중량% Pd/C (900 mg)을 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 H_2 가스 (풍선) 분위기 하에서 교반한 후, IPA (220.0 mL, 0.02 M) 및 10 중량% Pd/C (450 mg)의 두 번째 부분을 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 또다시 25 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 10중량% Pd/C (450 mg)의 세 번째 부분을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 10 중량% Pd/C (600 mg)의 네 번째 부분을 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후 셀라이트 패드를 통하여 여과하고 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 DCM 및 MeOH (구배 100:0 내지 90:10%) 및 DCM:EtOAc:IPA (100:0:0 내지 70:20:10%)의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 0.909 g (44% 수율)의 표제 화합물을 연청색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{21}H_{29}N_3O_4$, 목표 질량 = 387.5, 검출: m/z = 388.7 [$M+H^+$].

[1765] 단계 4: 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드

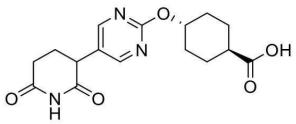


[1766]

[1767] 무수 DCM (31.1 mL) 중 *tert*-부틸 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-4-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실레이트 (0.796 g, 2.05 mmol)의 용액에 DCM 중 4M HCl 용액 (12.33 mL, 49.30 mmol)을 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 건조될 때까지 증발시켰다. 조화합물을 Et_2O (3x 20 mL)로 연화하고 감압 하에 건조시켜 0.622 g (82% 수율)의 표제 화합물을 옅은 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{17}H_{21}N_3O_4$, 목표 질량 = 331.4, 검출: m/z = 332.4 [$M+H^+$].

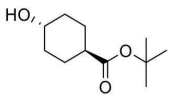
[1768] 중간체 93

[1769] (1r,4r)-4-{[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리미딘-2-일]옥시}사이클로헥산-1-카복실산 하이드로클로라이드



[1770]

[1771] 단계 1: *tert*-부틸 (1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥산-1-카복실레이트

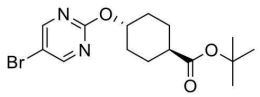


[1772]

[1773] 90 ℃에서 교반되는 무수 톨루엔 (160 mL) 중 trans-4-하이드록시사이클로헥산카복실산 (5.0 g, 34.67 mmol)의 현탁액에 한 부분의 N,N-디메틸포름아미드 디-tert-부틸 아세탈 (16.6 mL, 69.35 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 90 ℃에서 1 시간 동안 교반한 후, 또 다른 부분의 N,N-디메틸포름아미드 디-tert-부틸 아세탈 (16.63

mL, 69.35 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 90 ℃에서 30 분 동안 그 후 실온에서 밤새 교반하였다. 추가적인 부분의 N,N-디메틸포름아미드 디-tert-부틸 아세탈 (10.0 mL, 34.67 mmol)를 10 분 동안 한 방울씩 첨가하고, 반응 혼합물을 70 ℃에서 1.5 시간 동안 교반한 후 실온으로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 2M NaOH 수용액 (50 mL), 염수 (100 mL)로 세척하고 유기상을 분리하고 증발시켜 5.5 g (79% 수율)의 표제 화합물을 주황색 왁스같은 고체로 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 4.55 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 2.06 (tt, J = 11.7, 3.3 Hz, 1H), 1.87 - 1.75 (m, 4H), 1.38 (s, 9H), 1.33 - 1.03 (m, 4H).

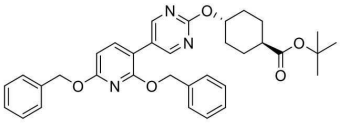
[1774] 단계 2: *tert*-부틸 (1r,4r)-4-[(5-브로모피리미딘-2-일)옥시]사이클로헥산-1-카복실레이트



[1775]

[1776] 5-브로모-2-클로로피리미딘 (5.31 g, 27.46 mmol) 및 tert-부틸 (1r,4r)-4-하이드록시사이클로헥산-1-카복실레이트 (5.5 g, 27.46 mmol)를 압력 용기에서 무수 DMF (54.0 mL)에 용해시켰다. Cs_2CO_3 (17.9 g, 54.92 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 60 ℃에서 밤새 교반하였다. 무기 고체를 여과하고 여액을 건조될 때까지 증발시켰다. 조잔사를 헥산-EtOAc (0-30%)로 용출하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2.47 g (25% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{15}H_{21}BrN_2O_3$, 목표 질량 = 356.1, 검출: m/z = 359.1 [M+H$^+$].

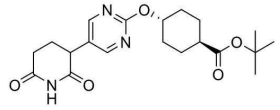
[1777] 단계 3: *tert*-부틸 (1r,4r)-4-({5-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]피리미딘-2-일}옥시)사이클로헥산-1-카복실레이트



[1778]

[1779] 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (2.89 g, 6.91 mmol) 및 tert-부틸 (1r,4r)-4-[(5-브로모피리미딘-2-일)옥시]사이클로헥산-1-카복실레이트(2.47 g, 6.91 mmol)를 무수 디메틸포름아미드 (19.8 mL)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 아르곤으로 버블링하여 탈기시킨 후, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 디클로로팔라듐 (II) (0.25 g, 0.35 mmol) 및 K_2CO_3 (2.87 g, 20.74 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 85 ℃로 가열되는 오일 배쓰에 넣고 밤새 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 건조될 때까지 증발시키고, 조잔사를 헥산:EtOAc (0-30%)로 용출하는 FC로 정제하여 2.2 g (56% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{34}H_{37}N_3O_5$, 목표 질량 = 567.3, 검출: m/z = 568.5 [M+H$^+$].

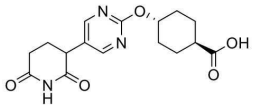
[1780] 단계 4: *tert*-부틸 (1r,4r)-4-{[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리미딘-2-일]옥시}사이클로헥산-1-카복실레이트



[1781]

[1782] *Tert*-부틸 (1r,4r)-4-({5-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]피리미딘-2-일}옥시)사이클로헥산-1-카복실레이트 (2.2 g, 3.88 mmol)를 테트라하이드로퓨란 (97 mL) 및 이소프로필 알코올 (97 mL)의 혼합물에 용해시킨 후, 아르곤으로 탈기시키고, 10% 탄소 상 팔라듐 (0.66 g, 6.18 mmol)으로 충전하고 실온에서 밤새 H_2 (풍선) 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공 하에서 농축시키고, 조잔사를 DCM:MeOH (0-7%)로 용출하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 0.71 g (47% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{20}H_{27}N_3O_5$, 목표 질량 = 390.0, 검출: m/z = 389.2 [M-H$^+$].

[1783] 단계 5: (1r,4r)-4-{[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리미딘-2-일]옥시}사이클로헥산-1-카복실산 하이드로클로라이드

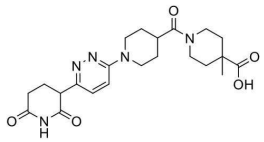


[1784]

[1785] *Tert*-부틸 (1r,4r)-4-{[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리미딘-2-일]옥시}사이클로헥산-1-카복실레이트 (0.71 g, 0.18 mmol)를 아세트산 (26 mL)에 용해시킨 후 디옥산 중 4M HCl 용액 (9.11 mL, 36.46 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 건조될 때까지 증발시켰고 조 고체를 Et_2O로 연화하여 650 mg (96% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{20}H_{27}N_3O_5$, 목표 질량 = 333.3, 검출: m/z = 334.3, $[M+H^+]$.

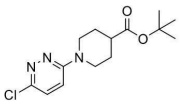
[1786] 중간체 94

[1787] 1-{1-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리다진-3-일]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드



[1788]

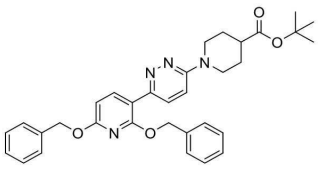
[1789] 단계 1: *tert*-부틸 1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-카복실레이트



[1790]

[1791] *Tert*-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 (8.93 g, 40.27 mmol), 3,6-디클로로피리다진 (6.0 g, 40.27 mmol) 및 탄산 칼륨 (8.34 g, 60.42 mmol)을 ACN (60.0 mL)에 용해시키고 85 ℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공 하에서 건조될 때까지 증발시키고 조혼합물을 헥산:EtOAC (0-30%)로 용출하는 FC로 정제하여 8.93 g (74% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{14}H_{20}ClN_3O_2$, 목표 질량 = 297.1, 검출: m/z = 298.7 $[M+H]^+$.

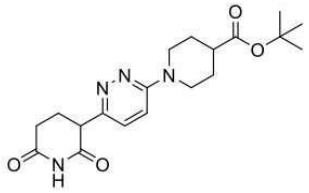
[1792] 단계 2: *tert*-부틸 1-{6-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]피리다진-3-일}피페리딘-4-카복실레이트



[1793]

[1794] 압력 용기 내 무수 DME (67 mL) 중 *tert*-부틸 1-(6-클로로피리다진-3-일)피페리딘-4-카복실레이트 (2.0 g, 6.7 mmol)의 용액에 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (4.2 g, 10.08 mmol) 및 물 (6.7 mL) 중 2M 용액의 인산칼륨 (2.85 g, 13.43 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 버블링하여 탈기시키고 XPhos Pd G3 (0.57 g, 0.67 mmol)를 첨가하였다. 그 후 반응 혼합물을 100 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 실온으로 냉각시키고, 물 (15 mL), 및 EtOAc로 추출하였다 (3x10 mL). 합친 유기상을 염수 (10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조될 때까지 증발시켰다. 조잔사를 DCM:EtOAc (0-70%)로 용출하는 FC로 정제하여 3.05 g (82% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{33}H_{36}N_4O_4$, 목표 질량 = 552.3, 검출: m/z = 533.7 $[M+H]^+$.

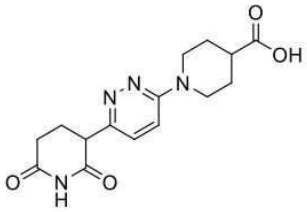
[1795] 단계 3: *tert*-부틸 1-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리다진-3-일]피페리딘-4-카복실레이트



[1796]

[1797] *Tert*-부틸 1-{6-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]피리다진-3-일}피페리딘-4-카복실레이트 (3.05 g, 1.6 mmol)를 테트라하이드로퓨란 (230.7 mL)에 용해시키고, 아르곤으로 탈기시키고, 10% 탄소 상 팔라듐 (0.94 g, 8.8 mmol)으로 충전하고 실온에서 16 시간 동안 H_2 (풍선) 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공 하에서 건조될 때까지 농축시켰다. 조잔사를 DCM:EtOAc (0-70%)로 용출하는 FC로 정제하여 0.81 g (39%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{19}H_{26}N_4O_4$, 목표 질량 = 374.2, 검출: m/z = 375.6 $[M+H]^+$.

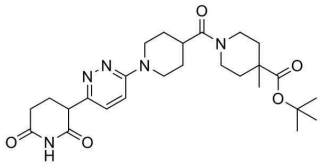
[1798] 단계 4: 1-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리다진-3-일]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드



[1799]

[1800] 무수 DCM (33.0 mL) 중 *tert*-부틸 1-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리다진-3-일]피페리딘-4-카복실레이트 (0.81 g, 0.61 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl 용액 (13.0 mL, 52.0 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 건조될 때까지 증발시키고 조잔사를 Et_2O로 연화하여 0.74 mg (96% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{15}H_{18}N_4O_4$, 목표 질량 = 318.3, 검출: m/z = 319.3 $[M+H]^+$.

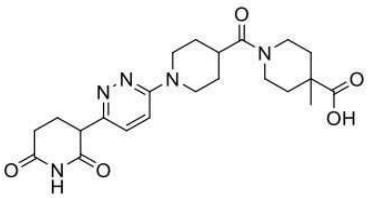
[1801] 단계 5: *tert*-부틸 1-{1-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리다진-3-일]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1802]

[1803] 1-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리다진-3-일]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드 (0.135 g, 0.424 mmol), HATU (0.24 g, 0.63 mmol) 및 DIPEA (0.29 mL, 1.38 mmol)를 무수 DMF (8.5 mL)에 용해시켰다. 30 분 동안 실온에서 교반한 후, *tert*-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 (0.112 g, 0.51 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 16 시간 동안 추가적으로 교반하였다. 반응 혼합물을 염수로 퀜칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 진공 하에서 건조될 때까지 증발시키고, 조잔사를 DCM:MeOH(95:5)로 전개되는 분취용 TLC로 정제하여 120 mg (57% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{26}H_{37}N_5O_5$, 목표 질량 = 499.3, 검출: m/z = 500.9 $[M+H]^+$.

[1804] 단계 6: 1-{1-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리다진-3-일]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드

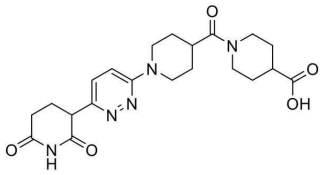


[1805]

[1806] *Tert*-부틸 1-{1-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리다진-3-일]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (0.18 g, 0.37 mmol)를 무수 DCM (5.3 mL)에 용해시키고 디옥산 중 2 M HCl 용액 (1.8 mL, 7.4 mmol)을 첨가하고 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 건조될 때까지 증발시키고 잔사를 Et_2O로 연화하여 177.4 mg (95% 수율)의 표제 화합물을 옅은 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{22}H_{29}N_5O_5$, 목표 질량 = 443.5, 검출: m/z = 444.1 $[M+H]^+$.

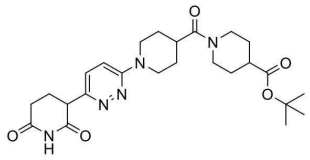
[1807] 중간체 95

[1808] 1-{1-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리다진-3-일]피페리딘-4-카보닐}피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드



[1809]

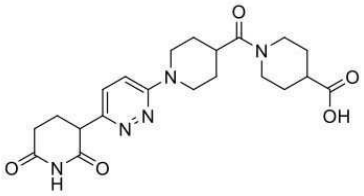
[1810] 단계 1: *tert*-부틸 1-{1-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리다진-3-일]피페리딘-4-카보닐}피페리딘-4-카복실레이트



[1811]

[1812] 1-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리다진-3-일]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드 (0.15 g, 0.676 mmol), HATU (0.321 g, 0.846 mmol) 및 DIPEA (0.39 mL, 2.26 mmol)를 무수 DMF (11.3 mL)에 용해시켰다. 실온에서 30분 동안 교반한 후, *tert*-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 (0.2 g, 0.676 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 16 시간 동안 추가적으로 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 하에서 건조될 때까지 증발시켰다. 조잔사를 DCM:MeOH (0-5%)로 용출하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 0.18 g (66% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{25}H_{35}N_5O_5$, 목표 질량 = 485.3, 검출: m/z = 486.4 $[M+H]^+$.

[1813] 단계 2: 1-{1-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리다진-3-일]피페리딘-4-카보닐}피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드



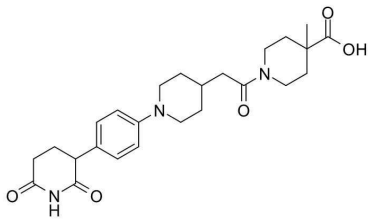
[1814]

[1815] *Tert*-부틸 1-{1-[6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리다진-3-일]피페리딘-4-카보닐}피페리딘-4-카복실레이트 (0.18 g, 0.37 mmol)를 무수 DCM (5.3 mL)에 용해시킨 후 디옥산 중 2M HCl 용액 (1.8 mL, 7.4 mmol)을 첨가하고 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시키고 잔사를 Et_2O로 연화하여 177.4 mg

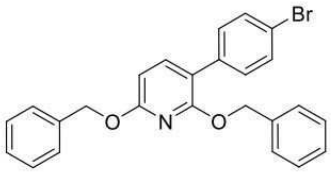
(95% 수율)의 표제 화합물을 옅은 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{21}H_{27}N_5O_5$, 목표 질량 = 429.5, 검출: m/z = 430.4 $[M+H]^+$.

[1816] 중간체 96

[1817] 1-(2-{1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐]피페리딘-4-일}아세틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실산

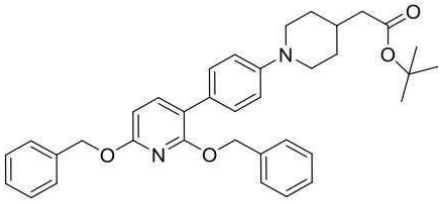
[1818] 

[1819] 단계 1: 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4-브로모페닐)피리딘

[1820] 

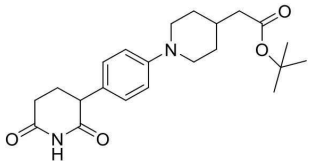
[1821] 무수 디옥산 (150 mL) 및 물 (30 mL) 중 [2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일] 보론산 (14 g, 29.2 mmol)의 용액에 무수 탄산 칼륨 (12.12 g, 87.7 mmol) 및 1-브로모-4-요오도벤젠 (12.4 g, 43.9 mmol)을 첨가하였다. 아르곤 분위기 하에서 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (2.39 g, 2.92 mmol)를 첨가하고 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 밀봉된 용기 안에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물 (50 mL) 및 에틸 아세테이트 (50 mL)를 첨가하였다. 상이 분리되었고 수상을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 50 mL). 합친 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 조잔사를 헥산/EtOAc (0 내지 2% 의 EtOAc)로 용출하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 14.12 g (87% 수율)의 표제 화합물을 옅은 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{25}H_{20}BrNO_2$ 목표 질량 446.34, 검출 *m/z* = 447.65 $[M+H]^+$.

[1822] 단계 2: tert-부틸 2-(1-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]페닐}피페리딘-4-일)아세테이트

[1823] 

[1824] 무수 디옥산 (143 mL) 중 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4-브로모페닐)피리딘 (8 g, 14.34 mmol)의 현탁액에 세슘 카보네이트 (11.68 g, 35.85 mmol) 및 tert-부틸 2-(피페리딘-4-일)아세테이트 하이드로클로라이드 (3.91 g, 18.64 mmol)를 첨가하였다. 아르곤 분위기 하에서 XPhos Pd G3 (2.43 g, 2.87 mmol)를 첨가하고 혼합물을 100 ℃에서 16 시간 동안 밀봉된 용기 안에서 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 휘발성 물질을 진공에서 증발시키고 조잔사를 헥산/EtOAc (0 내지 10% 의 EtOAc)로 용출하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5.39 g (65% 수율)의 표제 화합물을 옅은 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{36}H_{40}N_2O_4$ 목표 질량 564.73, 검출 *m/z* = 564.95 $[M+H]^+$.

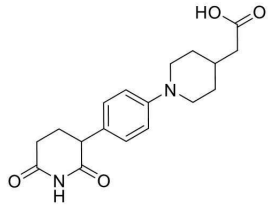
[1825] 단계 3: tert-부틸 2-{1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐]피페리딘-4-일}아세테이트



[1826]

[1827] 아르곤으로 탈기된 THF (208 mL) 및 IPA (208 mL) 중 tert-부틸 2-(1-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]페닐}피페리딘-4-일)아세테이트 (1.1 g, 1.95 mmol)의 용액에, 10% 탄소 상 팔라듐 (0.33 g, 3.12 mmol)을 첨가하고 실온에서 16 시간 동안 H_2 (풍선) 분위기 하에서 교반하였다. 혼합물을 여과하고 여액을 건조될 때까지 농축시켜 3.38 g (90% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 얻었다. LCMS: $C_{22}H_{30}N_2O_4$ 목표 질량 386.49, 검출 m/z = 387.26 $[M+H]^+$.

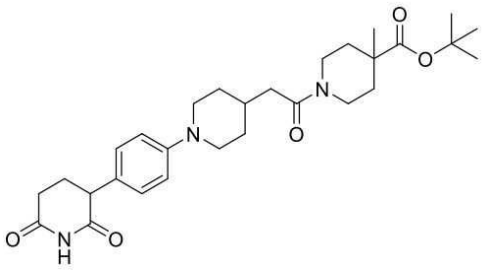
[1828] 단계 4: 2-{1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐]피페리딘-4-일}아세트산



[1829]

[1830] 무수 DCM (84 mL, 0.1 M) 중 tert-부틸 2-{1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐]피페리딘-4-일}아세테이트 (3.38 g, 8.4 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (65 mL, 843.4 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축시키고, 조잔사를 Et_2O로 연화하고 여과하여 3.75 g (91% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{18}H_{22}N_2O_4$ 목표 질량 330.38, 검출 m/z = 331.23 $[M+H]^+$.

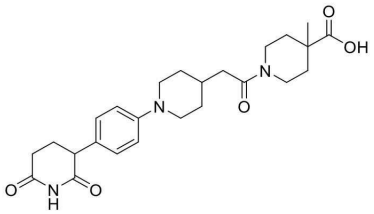
[1831] 단계 5: tert-부틸 1-(2-{1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐]피페리딘-4-일}아세틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1832]

[1833] 무수 DMF (51.0 mL) 중 2-{1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐]피페리딘-4-일}아세트산 (3.0 g, 6.14 mmol)의 용액에 DIPEA (8.9 mL, 51.2 mmol) 및 BOP (2.72 g, 6.14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 아르곤 분위기 하에서 교반하였다. Tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 하이드로클로라이드 (1.21 g, 5.12 mmol)를 첨가하고 반응을 1 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 증발시키고, 잔사를 DCM에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 퀜칭하고 30 분 동안 격렬히 교반하였다. 유기상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 그리고 진공 하에서 건조될 때까지 농축시켰다. 조잔사를 DCM/MeOH (0 내지 4% 의 MeOH)로 용출하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 2.9 g (99%)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{29}H_{41}N_3O_5$ 목표 질량 511.66, 검출 m/z = 512.33 $[M+H]^+$.

[1834] 단계 6: 1-(2-{1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐]피페리딘-4-일}아세틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실산



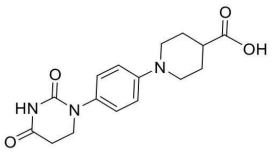
[1835]

[1836] 무수 DCM (17 mL) 중 tert-부틸 1-(2-{1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐]피페리딘-4-일}아세틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (2.9 g, 5.08 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (38 mL, 508.46 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 그 후 진공 하에서 건조될 때까지 농축시키고, 조잔사를 Et_2O로 연화하고 여과하여 3.21 mg (88% 수율)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다.

LCMS: $C_{25}H_{33}N_3O_5$ 목표 질량 455.56, 검출 m/z = 456.30 $[M+H]^+$.

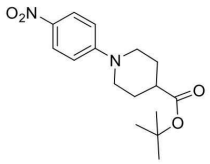
[1837] 중간체 97

[1838] 1-(4-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)페닐)피페리딘-4-카복실산



[1839]

[1840] 단계 1: tert-부틸 1-(4-브로모페닐)피페리딘-4-카복실레이트

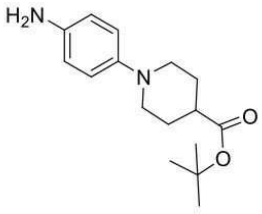


[1841]

[1842] 디옥산 중 4-브로모-1-나이트로벤젠 (1000.00 mg, 4.95 mmol), tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (917 mg, 4.95 mmol), 세슘 카보네이트 (4800 mg, 14.8 mmol) 및 1,3-비스[2,6-비스(펜탄-3-일)페닐]-2H-이미다졸; 3-클로로피리딘; 팔라듐 클로라이드 (196 mg, 0.25 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼징하고 100 ℃에서 밤새 교반하였다. LCMS에서 원하는 생성물로 완전히 전환된 것이 관찰되었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트의 얇은 층을 통하여 여과하였다. 여액을 물 및 EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 분리하고 황산나트륨 상에서 건조시킨 뒤, 진공 하에서 농축시켰다. 생성된 잔사를 0-100% EtOAc/헥산으로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 흰색 고체로서 제공하였다 (1200 mg, 80% 수율) 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다.

LCMS: $[C_{16}H_{22}N_2O_4]$, 목표 질량 = 306.2, 검출: m/z = 307.3 $[M+H]^+$.

[1843] 단계 2: tert-부틸 1-(4-아미노페닐)피페리딘-4-카복실레이트

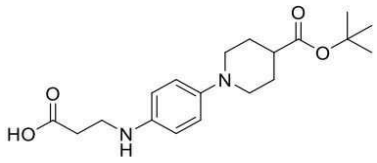


[1844]

[1845] THF (15 mL) 중 tert-부틸 1-(4-나이트로페닐)피페리딘-4-카복실레이트 (1200.00 mg, 3.9mmol), 아연 분말 (2770 mg, 42 mmol), 및 염화암모늄 1M 수용액 (40 mL, 40 mmol)의 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과하고 EtOAc로 희석시켰다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에

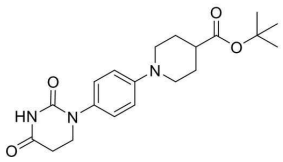
서 건조하고 감압 하에 농축시켰다. 조잔사를 0 내지 60 % 에틸 아세테이트/헥산으로 용출하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다 (1100 mg, 100%). LCMS: [$C_{16}H_{24}N_2O_2$], 목표 질량 = 276.2, 검출: m/z = 277.5 $[M+H]^+$.

[1846] 단계 3: 3-({4-[4-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-1-일]페닐}아미노)프로판산

[1847] 

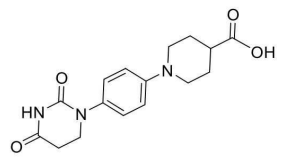
[1848] 톨루엔 (1.51 mL) 중 tert-부틸 1-(4-아미노페닐)피페리딘-4-카복실레이트 (1100.00 mg, 3.99 mmol)의 용액에 아크릴산 (84 mg, 1.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 3 시간 동안 가열시킨 후, 아크릴산 (84 mg, 1.2 mmol)의 두 번째 부분을 첨가하였다. 100 ℃에서 추가적으로 16 시간 동안 가열하고 이때 LCMS 분석에서 단일 및 이중 치환 생성물의 혼합물이 나타났다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 조잔사를 C18 역상 크로마토그래피 (CH_3CN 및 물로 용출)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 제공하였다 (1100 mg, 67%). LCMS: [$C_{19}H_{28}N_2O_4$] 목표 질량 = 348.2, 검출: m/z = 349.4 $[M+H]^+$.

[1849] 단계 4: tert-부틸 1-[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실레이트

[1850] 

[1851] 아세트산 (1.81 mL, 31.6 mmol) 중 3-({6-[4-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-1-일]피리딘-3-일}아미노)프로판산 (1100.00 mg, 3.16 mmol)의 용액에 요소 (227 mg, 3.8 mmol)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 환류하도록 3 시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축시켰다. 조잔사를 C18 역상 크로마토그래피 (CH_3CN 및 물로 용출)로 정제하여 표제 화합물을 갈색 오일로서 제공하였다 (170 mg, 14%). LCMS: [$C_{20}H_{27}N_3O_4$] 목표 질량 = 373.2, 검출: m/z = 374.4 $[M+H]^+$.

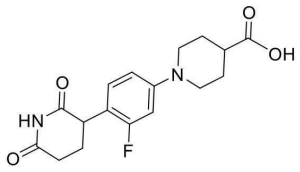
[1852] 단계 5: 1-(4-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)페닐)피페리딘-4-카복실산

[1853] 

[1854] HFIP (2 mL) 중 tert-부틸 tert-부틸 1-[4-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)페닐]피페리딘-4-카복실레이트 (170 mg, 0.455 mmol)의 혼합물을 TFA (0.35 mL, 1.33 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 역상 플래시 크로마토그래피 (CH_3CN 및 물로 용출)로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다 (160 mg, 104%). LCMS: [$C_{16}H_{19}N_3O_4$] 목표 질량 = 317.1; 검출: m/z = 318.4 $[M+H]^+$.

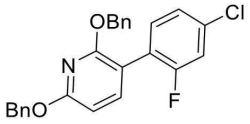
[1855] 중간체 98

[1856] 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로페닐)피페리딘-4-카복실산



[1857]

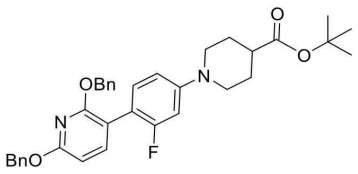
[1858] 단계 1: 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)피리딘



[1859]

[1860] 1,4-디옥산 (8 mL) 중 1-브로모-4-클로로-2-플루오로벤젠 (2 g, 9.54 mmol) 및 2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일보론산 (2.4 g, 5.73 mmol)의 용액에 탄산 칼륨의 1N 수용액 (28 mL, 28 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 기체로 10 분 동안 탈기시킨 후, Pd(dppf)Cl_2·DCM (780 mg, 0.95 mmol)를 첨가하고 바이알을 밀봉하였다. 반응 혼합물을 115 ℃에서 0.5 시간 동안 마이크로파 방사선 하에서 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 퀜칭하고 (10 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 합친 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 0-100% EtOAc/헵탄으로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다 (1.9 g, 47% 수율). LCMS: [$C_{25}H_{19}ClFNO_2$], 목표 질량 = 419.1, 검출: m/z = 420.5 $[M+H]^+$.

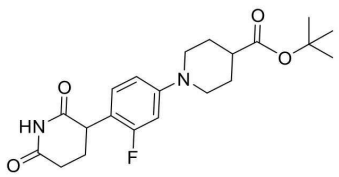
[1861] 단계 2: tert-부틸 1-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3-플루오로페닐}피페리딘-4-카복실레이트



[1862]

[1863] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4-클로로-2-플루오로페닐)피리딘 (2 g, 4.76 mmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (882 mg, 4.76 mmol)의 용액에 세슘 카보네이트 (3.1 g, 9.53 mmol) 및 1,3-비스[2,6-비스(펜탄-3-일)페닐]-2H-이미다졸; 3-클로로피리딘; 팔라듐 클로라이드 (350 mg, 0.4 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 밤새 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 퀜칭하고 (20 mL) 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3 x 10 mL). 합친 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 0-100% EtOAc/헵탄으로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다 (2.1 g, 77%). LCMS: [$C_{35}H_{37}FN_2O_4$], 목표 질량 = 568.3, 검출: m/z = 569.4 $[M+H]^+$.

[1864] 단계 3: tert-부틸 1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로페닐]피페리딘-4-카복실레이트

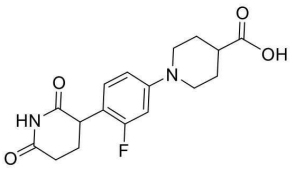


[1865]

[1866] THF (5 mL) 및 이소프로판올 (5 mL)의 혼합물 중 tert-부틸 1-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3-플루오로페닐}피페리딘-4-카복실레이트 (1.5 g, 2.64 mmol)의 용액에 Pd/C (280 mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 36 시간 동안 H_2 기체 하에서 교반한 후 혼합물을 에틸 아세테이트 (30 mL)로 희석시키고 셀라이트를 통하여 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 0-100% EtOAc/헵탄으로 용출하는 실리카 겔

크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다 (1.01 g, 98%). LCMS: ($C_{21}H_{27}FN_2O_4$) 목표 질량 = 390.2, 검출: m/z = 391.4 $[M+H]^+$.

[1867] 단계 4: 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로페닐)피페리딘-4-카복실산

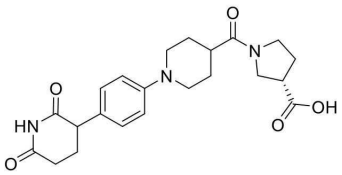


[1868]

[1869] HFIP (2 mL) 중 tert-부틸 1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로페닐]피페리딘-4-카복실레이트 (1010 mg, 2.02 mmol)의 혼합물을 TFA (1.55 mL, 20 mmol)로 처리하고 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 역상 플래시 크로마토그래피 [CH_3CN 및 물로 용출]로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다 (750 mg, 84%). LCMS: ($C_{17}H_{19}FN_2O_4$) 목표 질량 = 334.1; 검출: m/z = 335.4 $[M+H]^+$.

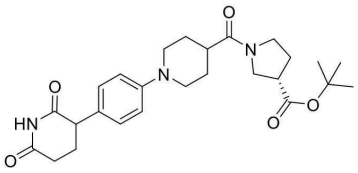
[1870] 중간체 99

[1871] (3S)-1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실산



[1872]

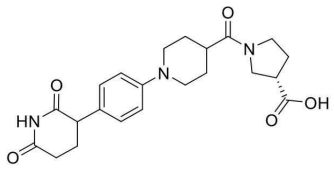
[1873] 단계 1: tert-부틸 (3S)-1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트



[1874]

[1875] 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 74) (100 mg, 0.32 mmmol) 및 tert-부틸 (3S)-피롤리딘-3-카복실레이트 (81 mg, 0.47 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (80 mg, 54%). LCMS: [$C_{26}H_{35}N_3O_5$], 목표 질량 = 469.3, 검출: m/z = 470.5 $[M+H]^+$.

[1876] 단계 2: (3S)-1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실산

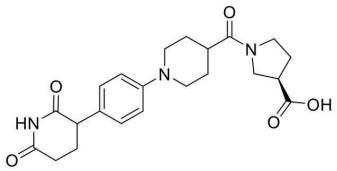


[1877]

[1878] 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 (3S)-1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트 (80 mg, 0.17 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (66 mg, 94%). LCMS: [$C_{22}H_{27}N_3O_5$], 목표 질량 = 413.2, 검출 질량 = 414.4 $[M+H]^+$.

[1879] 중간체 100

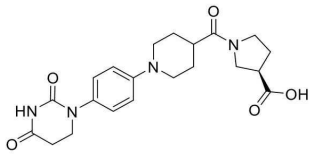
[1880] (3R)-1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실산

[1881] 

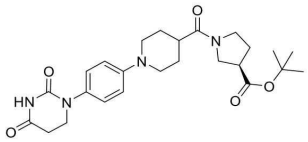
[1882] 중간체 99와 유사한 절차로 tert-부틸 (3S)-피롤리딘-3-카복실레이트를 단계 1에서 사용하여 제조하였다. 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (60 mg, 85%). LCMS: [$C_{22}H_{27}N_3O_5$], 목표 질량 = 413.2, 검출 질량 = 414.3 $[M+H]^+$.

[1883] 중간체 101

[1884] (R)-1-(1-(4-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실산

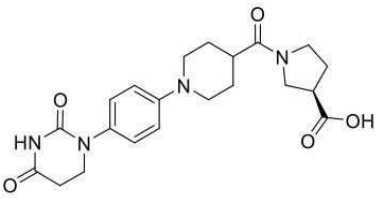
[1885] 

[1886] 단계 1: tert-부틸 (3R)-1-{1-[4-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)페닐]피페리딘-4-카보닐}피롤리딘-3-카복실레이트

[1887] 

[1888] 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로 1-(4-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)페닐)피페리딘-4-카복실산 (80 mg, 0.25 mmmol) 및 tert-부틸 (3R)-피롤리딘-3-카복실레이트 (56 mg, 0.33 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (79 mg, 67%). LCMS: [$C_{25}H_{34}N_4O_5$], 목표 질량 = 470.3, 검출: m/z = 471.5 $[M+H]^+$.

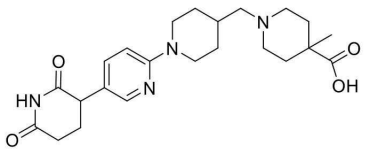
[1889] 단계 2: (R)-1-(1-(4-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실산

[1890] 

[1891] 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 (3R)-1-{1-[4-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)페닐]피페리딘-4-카보닐}피롤리딘-3-카복실레이트 (80 mg, 0.17 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물을 분리하여 오프화이트 고체로서 분리하였다 (60 mg, 88%). LCMS: [$C_{21}H_{26}N_4O_5$], 목표 질량 = 414.2, 검출: m/z = 415.4 $[M+H]^+$.

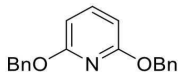
[1892] 중간체 102

[1893] 1-((1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실산



[1894]

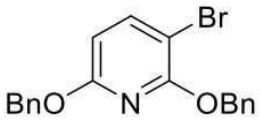
[1895] 단계 1: 2,6-비스(벤질옥시)피리딘



[1896]

[1897] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지된 5-L 4목 둥근 바닥 플라스크 안에, 2,6-디클로로피리딘 (150.00 g, 1013.58 mmol, 1.00 당량), 디메틸포름아미드 (3 L), 및 NaH (272.00 g, 11334.41 mmol, 11.18 당량, 65%)를 넣었다. BnOH (329.50 g, 3050.88 mmol, 3.01 당량)를 0 ℃에서 교반하면서 한 방울씩 첨가하였다. 생성된 용액을 80 ℃에서 4 시간 동안 교반한 후, 7 L의 물/얼음을 첨가하여 냉각시키고 퀜칭하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고 농축시켜 276 g (93.46%)의 표제 화합물을 회색 고체로서 제공하였다. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$=292.

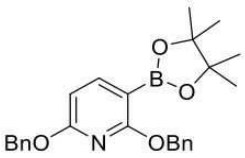
[1898] 단계 2: 2,6-비스(벤질옥시)-3-브로모피리딘



[1899]

[1900] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지된 3-L 4목 둥근 바닥 플라스크 안에, 2,6-비스(벤질옥시)피리딘 (276.00 g, 947.314 mmol, 1.00 당량), CH_3CN (2.76 L), 및 K_2CO_3 (445.00 g, 3196.54 mmol, 3.37 당량)를 넣었다. Br_2 (151.70 g, 949.26 mmol, 1.00 당량)를 0 ℃에서 교반하면서 한 방울씩 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 4 시간 동안 교반한 후, 농축시키고 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (10%)로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 253 g (72.13%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$=370.

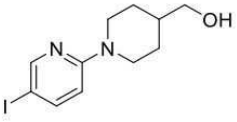
[1901] 단계 3: 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘



[1902]

[1903] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지된 3-L 4목 둥근 바닥 플라스크 안에, 2,6-비스(벤질옥시)-3-브로모피리딘 (253.00 g, 683.32 mmol, 1.00 당량), 디옥산 (2.53 L), 비스(피나콜라토)디보론 (261.00 g, 1027.80 mmol, 1.50 당량), 포타슘 아세테이트 (134.00 g, 1365.36 mmol, 2.00 당량), 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (25.10 g, 34.290 mmol, 0.05 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 100 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 진공 하에서 농축시키고, 에틸 아세테이트/석유 에테르 (15%)로 용출하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 200 g (70.14%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다.

[1904] 단계 4: (1-(5-요오도피리딘-2-일)피페리딘-4-일)메탄올



[1905]

[1906] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지된 3-L 4목 둥근 바닥 플라스크 안에, 2-플루오로-5-요오도피리딘 (200.00 g, 896.90 mmol, 1.00 당량), DMSO (2.00 L), 피페리딘-4-일메탄올 (128.90 g, 1119.15 mmol, 1.25 당량), 및

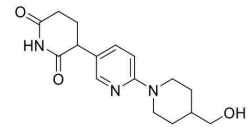
DIEA (347.00 g, 2684.86 mmol, 3.00 당량)를 넣었다. 생성된 용액을 90 ℃ 에서 3 일 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 냉각시키고 2x2 L의 EtOAc로 추출하였다. 합친 유기층을 3x2 L 의 염수로 세척한 후, 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (35%)로 용출하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 182 g (63.78%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$=319.

[1907] 단계 5: (1-(2',6'-비스(벤질옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일)피페리딘-4-일)메탄올

[1908]

[1909] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지된 3-L 4목 둥근 바닥 플라스크 안에, [1-(5-요오도피리딘-2-일)피페리딘-4-일]메탄올 (182.00 g, 572.04 mmol, 1.00 당량), 테트라하이드로퓨란 (1.82 L), 물 (364.00 mL), 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (298.40 g, 715.05 mmol, 1.25 당량), K_2CO_3 (157.90 g, 1134.23 mmol, 1.98 당량), 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (66.00 g, 57.114 mmol, 0.10 당량)을 넣었다. 생성된 용액을 90 ℃ 에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 2x3 L의 EtOAc로 추출하고, 합친 유기층을 3x3 L의 염수로 세척하였다. 감압 하에서 농축한 뒤, 잔사를 에틸 아세테이트/석유 에테르 (85%)로 용출하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 140 g (50.82%)의 표제 화합물을 녹색 고체로서 제공하였다. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$=482.

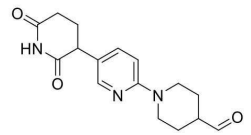
[1910] 단계 6: 3-(6-(4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



[1911]

[1912] 2-L 둥근 바닥 플라스크 안에, [1-[2',6'-비스(벤질옥시)-[3,3'-비피리딘]-6-일]피페리딘-4-일]메탄올 (35.00 g, 72.67 mmol, 1.00 당량), 테트라하이드로퓨란 (120 mL), 및 Pd/C (10.00 g, 10%)를 넣었다. 생성된 용액을 16 시간 동안 수소 분위기 하에서 (4 atm) 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 여과하고 다른 10 g 의 Pd/C(10%), 그 후 반응 혼합물을 수소 분위기 하에서 (4 atm) 교반하였다. 이를 3회 더 반복했다. 고체를 여과하고, 여액을 농축시키고 3x100 mL EtOAc로 세척하여 64g 의 표제의 조화합물을 제공하였다. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$=304.

[1913] 단계 7: 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카브알데히드



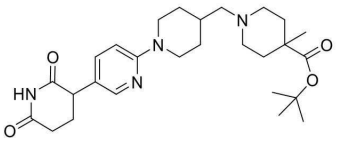
[1914]

[1915] 불활성 질소 분위기로 퍼징되고 유지된 1-L 3목 둥근 바닥 플라스크 안에, 3-[6-[4-(하이드록시메틸)피페리딘-1-일]피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온 (8.00 g, 26.37 mmol, 1.00 당량), DCM (400.00 mL)을, 그 후 Dess-Martin (12.30 g, 31.59 mmol, 1.20 당량)을 0 ℃에서 넣었다. 생성된 용액을 0 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다, 그 후 고체를 여과하고 여액을 염수 (200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 DCM/EtOAc (3:2)로 용출하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5 g (62.92%)의 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카브알데히드를 회색 고체로서 제공하였다. LCMS: (ES, m/z): $[M+H]^+$ = 302; T=1.33 분

[1916] ^{1}H-NMR: (300 MHZ, DMSO-d_6, *ppm*): δ 10.80 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 13.1, 4.2 Hz, 2H), 3.73 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 2H), 2.64 (tdd, *J* = 24.6, 11.1, 4.8 Hz, 2H), 2.18 (qd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H),

2.03-1.93 (m, 1H), 1.89 (dd, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 3H), 1.57-1.39 (m, 2H).

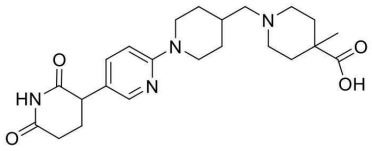
[1917] 단계 8: tert-부틸 1-((1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1918]

[1919] 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카브알데히드 (100 mg, 0.33 mmol, 트리에틸아민 (0.23 mL, 1.66 mmol), 및 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (68 mg. 0.37 mmol)를 DCM (1.0 mL) 및 DMSO (0.1 mL)에 용해시켰다. 혼합물을 소듐 비스(아세틸옥시)보라누이딜 아세테이트 (212 mg, 0.99 mmol)로 처리하고, 실온에서 3 시간 동안 교반하고 포화 염화암모늄 수용액에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시키고 ACN/물로 용출하는 역상 C18 크로마토그래피로 정제하여 오프화이트 고체 (170 mg, 100%)를 제공하였다. LCMS: [$C_{27}H_{40}N_4O_4$], 목표 질량 = 484.3, 검출: m/z = 485.5 $[M+H]^+$.

[1920] 단계 9: 1-((1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실산

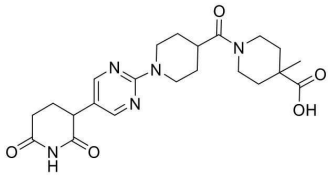


[1921]

[1922] 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 1-((1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)메틸)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (110 mg, 0.21 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (80 mg, 75%). LCMS: [$C_{23}H_{32}N_4O_4$], 목표 질량 = 428.2, 검출: m/z = 429.4 $[M+H]^+$.

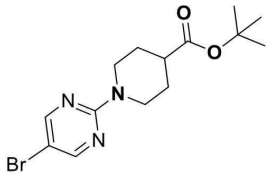
[1923] 중간체 103

[1924] 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산



[1925]

[1926] 단계 1: tert-부틸 1-(5-브로모피리미딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트

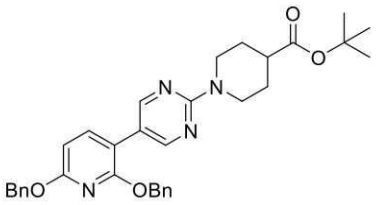


[1927]

[1928] EtOH (300 mL) 중 5-브로모-2-클로로피리미딘 (20 g, 103.397 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (19.16 g, 103.397 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 ℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA (10/1)로 용출하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 1-(5-브로모피리미딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트 (14 g, 37.59%)를 흰색 고체로서 제공하였다.

[1929] LCMS: ($C_{14}H_{20}BrN_3O_2$) 목표 질량 =342.0; 검출 질량 = 342.1$[M+H]^+$.

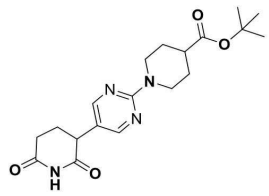
[1930] 단계 2: tert-부틸 1-(5-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트



[1931]

[1932] 디옥산 (100 mL) 및 H_2O (20 mL) 중 tert-부틸 1-(5-브로모피리미딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트 (14 g, 40.907 mmol)의 혼합물에 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (17.07 g, 40.905 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (6.66 g, 8.176 mmol) 및 K_2CO_3 (16.96 g, 122.716 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100 ℃에서 1 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EA (1/1)로 용출하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 1-{5-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]피리미딘-2-일}피페리딘-4-카복실레이트 (5.8 g, 23.09%)를 연갈색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{33}H_{36}N_4O_4$) 목표 질량 =553.2; 검출 질량 = 553.3$[M+H]^+$.

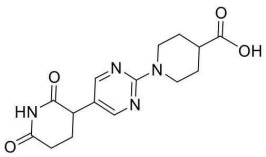
[1933] 단계 3: tert-부틸 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트



[1934]

[1935] THF (50 mL) 및 EtOH (5 mL) 중 tert-부틸 1-{5-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]피리미딘-2-일}피페리딘-4-카복실레이트 (5.8 g, 10.494 mmol)의 혼합물에 Pd/C (11.6 g)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 수소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 PE/EA (1/1)로 용출하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리미딘-2-일]피페리딘-4-카복실레이트 (580 mg, 14.76%)를 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{19}H_{26}N_4O_4$) 목표 질량 =375.2; 검출 질량 = 375.1 $[M+H]^+$.

[1936] 단계 4: 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카복실산

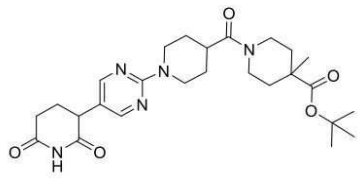


[1937]

[1938] 1,4-디옥산 (25 mL, 4M) 중 HCl (기체) 중 tert-부틸 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리미딘-2-일]피페리딘-4-카복실레이트 (780 mg, 2.083 mmol)의 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 그 결과 rac-1-{5-[(3R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리미딘-2-일}피페리딘-4-카복실산 (662.2 mg, 조화합물)을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{15}H_{18}N_4O_4$) 목표 질량 =319.2; 검출 질량 = 319.1 $[M+H]^+$.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.46 (s, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.84 - 3.60 (m, 1H), 3.51 - 3.25 (m, 2H), 2.87 - 2.70 (m, 3H), 2.43 - 2.18 (m, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 1.88 - 1.60 (m, 2H).

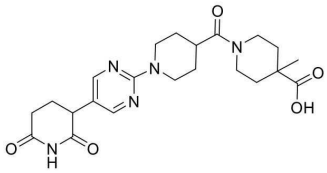
[1939] 단계 5: tert-부틸 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트



[1940]

[1941] 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카복실산 (100 mg, 0.314 mmmol) 및 tert-부틸 4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (63 mg, 0.31 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (81 mg, 52% 수율). LCMS: [$C_{26}H_{37}N_5O_5$], 목표 질량 = 499.3, 검출: m/z = 500.3 $[M+H]^+$.

[1942] 단계 6: 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산

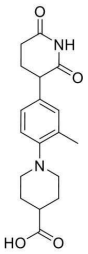


[1943]

[1944] 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리미딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (81 mg, 0.16 mmol)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (60 mg, 83% 수율). LCMS: [$C_{22}H_{29}N_5O_5$], 목표 질량 = 443.2, 검출: m/z = 444.2 $[M+H]^+$.

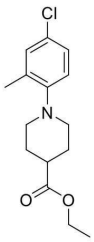
[1945] 중간체 104

[1946] 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-메틸페닐)피페리딘-4-카복실산



[1947]

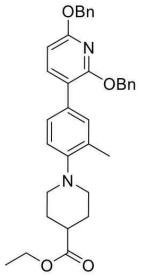
[1948] 단계 1: 에틸 1-(4-클로로-2-메틸페닐) 피페리딘-4-카복실레이트



[1949]

[1950] 톨루엔 (15 mL) 중 1-브로모-4-클로로-2-메틸벤젠 (16 g, 77.866 mmol) 및 에틸 피페리딘-4-카복실레이트 (12.24 g, 77.866 mmol)의 혼합물에 BINAP (4.85 g, 7.787 mmol), Cs_2CO_3 (76.11 g, 233.598 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (4.59 g, 7.787 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100 ℃에서 밤새 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EtOAc]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 14.5 g (66.09%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS: ($C_{15}H_{20}ClNO_2$) 목표 질량 = 282.1; 검출: m/z = 282.2 $[M+H]^+$.

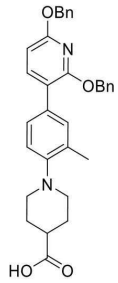
[1951] 단계 2: 에틸 1-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-2-메틸페닐} 피페리딘-4-카복실레이트



[1952]

[1953] 디옥산 (20 mL) 중 에틸 1-(4-클로로-2-메틸페닐) 피페리딘-4-카복실레이트 (14 g, 49.684 mmol) 및 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘 (20.73 g, 49.684 mmol)의 혼합물에 H_2O (4 mL) 중 K_2CO_3 (13.73 g, 99.368 mmol) 및 $Pd(dppf)Cl_2$ (2.93 g, 4.968 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 밤새 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EtOAc]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1.8 g (6.01%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{34}H_{36}N_2O_4$) 목표 질량 =537.3; 검출: m/z = 537.3 $[M+H]^+$.

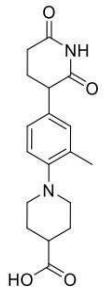
[1954] 단계 3: 1-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-2-메틸 페닐} 피페리딘-4-카복실산



[1955]

[1956] THF (10 mL) 및 EtOH (10 mL) 중 에틸 1-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-2-메틸페닐} 피페리딘-4-카복실레이트 (1.7 g, 3.168 mmol)의 혼합물에 H_2O (10 mL) 중 LiOH (0.76 g, 31.680 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 HCl (2M)로 pH 6까지 중화시켰다. 수성층을 EtOAc로 추출하고 농축시켰다. 잔사를 [이동상 ACN 및 H_2O]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1.3 g (80.69%)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{32}H_{32}N_2O_4$) 목표 질량 = 509.2; 검출: m/z = 509.4 $[M+H]^+$.

[1957] 단계 4: 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-메틸페닐)피페리딘-4-카복실산



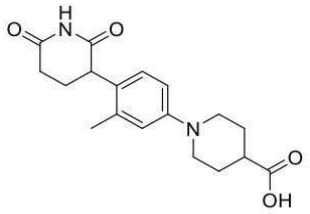
[1958]

[1959] THF (30 mL) 중 1-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-2-메틸 페닐} 피페리딘-4-카복실산 (1 g, 1.966 mmol)의 혼합물에 Pd/C (1 g)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 수소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 [이동상 ACN 및 H_2O]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 494.8 mg (71.91%)의 표제 화합물을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{18}H_{22}N_2O_4$) 목표 질량 =

331.2; 검출: m/z = 331.1 $[M+H]^+$.

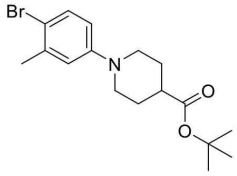
[1960] 중간체 105

[1961] 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸페닐)피페리딘-4-카복실산



[1962]

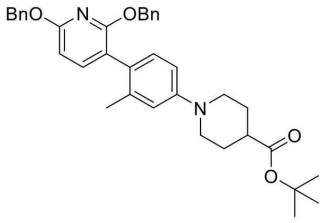
[1963] 단계 1: tert-부틸 1-(4-브로모-3-메틸페닐)피페리딘-4-카복실레이트



[1964]

[1965] DMSO (30 mL) 중 1-브로모-4-요오도-2-메틸벤젠 (8 g, 26.942 mmol)의 혼합물에 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (4.99 g, 26.942 mmol), CuI (1.03 g, 5.388 mmol), L-프롤린 (1.24 g, 10.777 mmol) 및 K_2CO_3 (14.89 g, 107.768 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80 ℃에서 2 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 추출하였다 (3 x 50 mL). 합친 유기층을 물로 세척하고 (3x50 mL), 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EtOAc]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 4.5 g (42.43%)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{17}H_{24}BrNO_2$) 목표 질량 = 354.1; 검출: m/z = 354.0 $[M+H]^+$.

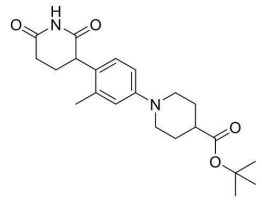
[1966] 단계 2: tert-부틸 1-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3-메틸페닐}피페리딘-4-카복실레이트



[1967]

[1968] 디옥산 (50 mL) 및 H_2O (10 mL) 중 tert-부틸 1-(4-브로모-3-메틸페닐)피페리딘-4-카복실레이트 (4.5 g, 12.702 mmol)의 혼합물에 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (5.83 g, 13.972 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (2.07 g, 2.540 mmol) 및 K_3PO_4 (5.39 g, 25.404 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60 ℃에서 3 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 [PE 및 EtOAc]의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 4.2 g (52.70%)의 표제 화합물을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS: ($C_{36}H_{40}N_2O_4$) 목표 질량 = 565.3; 검출: m/z = 565.2 $[M+H]^+$.

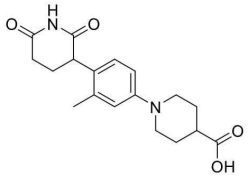
[1969] 단계 3: tert-부틸 1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸페닐]피페리딘-4-카복실레이트



[1970]

[1971] THF (50 mL) 중 tert-부틸 1-{4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]-3-메틸페닐}피페리딘-4-카복실레이트 (2 g, 3.542 mmol)의 혼합물에 Pd/C (2 g)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 수소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 [이동상 ACN 및 H_2O]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 1.05 g (76.70%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{22}H_{30}N_2O_4$) 목표 질량 = 387.2; 검출: m/z = 387.1 $[M+H]^+$.

[1972] 단계 4: 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸페닐)피페리딘-4-카복실산

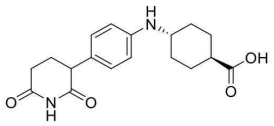


[1973]

[1974] 1,4-디옥산 (20 mL, 4M) 중 HCl (기체) 중 tert-부틸 1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸페닐]피페리딘-4-카복실레이트 (1 g, 2.587 mmol)의 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 [이동상 ACN 및 H_2O]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 542.7 mg (62.92%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{18}H_{22}N_2O_4$) 목표 질량 = 331.1; 검출: m/z = 331.3 $[M+H]^+$.

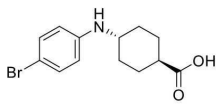
[1975] 중간체 106

[1976] (1R,4R)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)사이클로헥산-1-카복실산



[1977]

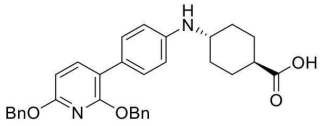
[1978] 단계 1: (1r,4r)-4-[(4-브로모페닐)아미노]사이클로헥산-1-카복실산



[1979]

[1980] 톨루엔 (300 mL) 중 메틸 (1r,4r)-4-아미노사이클로헥산-1-카복실레이트 하이드로클로라이드 (40 g, 206.537 mmol)의 혼합물에 디브로모벤젠 (97.45 g, 413.074 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18.91 g, 20.654 mmol), BINAP (25.72 g, 41.307 mmol) 및 t-BuONa (39.70 g, 413.074 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100 ℃에서 2 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 생성된 혼합물을 물 (100 mL)로 희석시켰다. 수성층을 EtOAc로 세척하였다 (3x100 mL). 수성층을 1 M HCl 수용액으로 pH 4 까지 산성화하고 EtOAc로 추출하였다 (3x100 mL). 합친 유기층을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (4.5 g)을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{13}H_{16}BrNO_2$) 목표 질량 = 298.0; 검출: m/z = 297.9$[M+H]^+$.

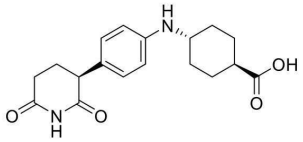
[1981] 단계 2: (1r,4r)-4-({4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]페닐}아미노)사이클로헥산-1-카복실산



[1982]

[1983] 디옥산 (100 mL) 및 H_2O (20 mL) 중 (1r,4r)-4-[(4-브로모페닐)아미노]사이클로헥산-1-카복실산 (5.5 g, 18.445 mmol)의 혼합물에 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘 (7.70 g, 18.445 mmol), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$ (3.01 g, 3.689 mmol) 및 K_3PO_4 (11.75 g, 55.335 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100 ℃에서 2 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 ACN/H2O (3/1)로 용출하는 C18 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.1 g, 11.14%)을 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS: ($C_{32}H_{32}N_2O_4$) 목표 질량 = 509.2; 검출: m/z = 509.2 $[M+H]^+$.

[1984] 단계 3: (1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)사이클로헥산-1-카복실산



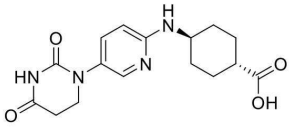
[1985]

[1986] EtOH (50 mL) 및 THF (50 mL) 중 (1r,4r)-4-({4-[2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일]페닐}아미노)사이클로헥산-1-카복실산 (1.06 g, 2.084 mmol)의 혼합물에 Pd/C (2.12 g)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 8 시간 동안 수소 (풍선) 분위기 하에서 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (503.4 mg)을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{18}H_{22}N_2O_4$) 목표 질량 = 331.1; 검출: m/z = 331.1$[M+H]^+$.

[1987] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 2H), 6.56 - 6.48 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.14 (s, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.50 - 2.39 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 2.02 - 1.98 (m, 3H), 1.96 - 1.87 (m, 3H), 1.52 - 1.33 (m, 2H), 1.21 - 1.03 (m, 2H).

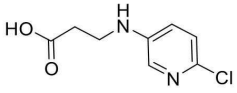
[1988] 중간체 107

[1989] (1R,4R)-4-((5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실산



[1990]

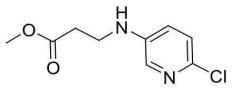
[1991] 단계 1: 3-[(6-클로로피리딘-3-일)아미노]프로판산



[1992]

[1993] 톨루엔 (300 mL) 중 6-클로로피리딘-3-아민 (30 g, 233.354 mmol)의 혼합물에 아크릴산 (16.82 g, 233.354 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 110 ℃에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS: ($C_8H_9ClN_2O_2$) 목표 질량 = 201.0; 검출: m/z = 201.0 $[M+H]^+$.

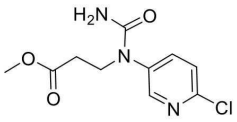
[1994] 단계 2: 메틸 3-[(6-클로로피리딘-3-일)아미노]프로파노에이트



[1995]

[1996] MeOH (300 mL) 중 3-[(6-클로로피리딘-3-일)아미노]프로판산 (30 g, 149.536 mmol)의 혼합물에 $SOCl_2$ (76 mL, 1046.752 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온까지 가열하고 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 PE/EtOAc (1/1)로 용출하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (18 g, 44.86%)을 갈색 오일로서 제공하였다. LCMS: ($C_9H_{11}ClN_2O_2$) 목표 질량 = 215.1; 검출: m/z = 215.0 $[M+H]^+$.

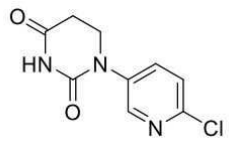
[1997] 단계 3: 메틸 3-[카바모일(6-클로로피리딘-3-일)아미노]프로파노에이트



[1998]

[1999] AcOH (20 mL) 및 DCM (20 mL) 중 메틸 3-[(6-클로로피리딘-3-일)아미노]프로파노에이트 (18 g, 83.857 mmol)의 혼합물에 포타슘 시안산염 (20.41 g, 251.571 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 CH_2Cl_2 (3 x 40mL)로 추출하였다. 합친 유기층을 물로 세척하고 (3x10 mL), 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 여액을 감압 하에서 농축시켰다. 잔사를 ACN/H_2O (1/1)로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (8 g, 29.62%)을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{10}H_{12}ClN_3O_3$) 목표 질량 = 258.1; 검출: m/z = 258.0 $[M+H]^+$.

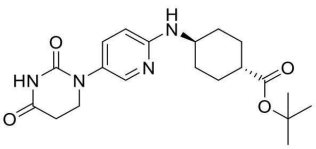
[2000] 단계 4: 1-(6-클로로피리딘-3-일)-1,3-디아지난-2,4-디온



[2001]

[2002] THF (30 mL) 중 메틸 3-[카바모일(6-클로로피리딘-3-일)아미노]프로파노에이트 (8 g, 31.047 mmol)의 혼합물에 포타슘 트리메틸실라놀레이트 (7.97 g, 62.094 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합친 유기층을 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 후, 여액을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (2 g)을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_9H_8ClN_3O_2$) 목표 질량 = 226.0; 검출: m/z = 226.0 $[M+H]^+$.

[2003] 단계 5: tert-부틸 (1r,4r)-4-{[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]아미노}사이클로헥산-1-카복실레이트

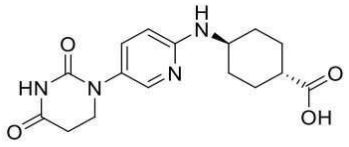


[2004]

[2005] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 1-(6-클로로피리딘-3-일)-1,3-디아지난-2,4-디온 (1.3 g, 5.762 mmol) 및 tert-부틸 (1r,4r)-4-아미노사이클로헥산-1-카복실레이트 (1.38 g, 6.914 mmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3 (3.75 g, 11.524 mmol) 및 Pd-PEPPSI-IPentCl 2-메틸피리딘 (o-피콜린) (0.24 g, 0.288 mmol)를 실온에서 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100 ℃에서 2 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반하였다. 잔사를 EtOAc/MeOH (10/1)로 용출하는 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (920 mg, 39.05%)을 흰색 고체로서 제공하였

다. LCMS: ($C_{20}H_{28}N_4O_4$) 목표 질량 = 389.2; 검출: m/z = 389.2 $[M+H]^+$.

[2006] 단계 6: (1r,4r)-4-((5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실산

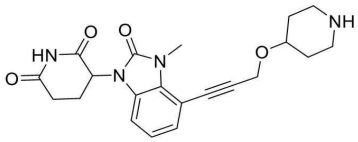


[2007]

[2008] 1,4-디옥산 (20 mL, 4M) 중 tert-부틸 (1r,4r)-4-{[5-(2,4-디옥소-1,3-디아지난-1-일)피리딘-2-일]아미노}사이클로헥산-1-카복실레이트 (830 mg, 2.137 mmol) 및 HCl의 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 감압 하에 농축시켜 표제 화합물 (920 mg, 조화합물)을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{16}H_{20}N_4O_4$) 목표 질량 = 333.2; 검출: m/z = 333.1 $[M+H]^+$.

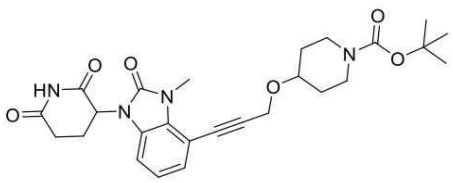
[2009] 중간체 108

[2010] 3-(3-메틸-2-옥소-4-(3-(피페리딘-4-일옥시)프로프-1-인-1-일)-2,3-디하이드로-1H-벤조[D]이미다졸-1-일)피페리딘-2,6-디온



[2011]

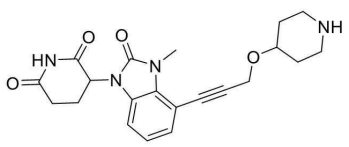
[2012] 단계 1: tert-부틸 4-((3-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)프로프-2-인-1-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트



[2013]

[2014] DMF (300 mL) 중 3-(4-브로모-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)피페리딘-2,6-디온 (30.0 g, 88.7 mmol, 1.00 당량)의 용액에 tert-부틸 4-(프로프-2-인-1-일옥시)피페리딘-1-카복실레이트 (42.5 g, 177 mmol, 2.00 당량), CuI (1.69 g, 8.87 mmol, 0.10 당량), Cs_2CO_3 (86.7 g, 266 mmol, 3.00 당량), 및 4 Å 분자체 (10.0 g)를 첨가하고, 혼합물을 25 ℃에서 30 분 동안 교반하였다. 한 부분의 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (1.04 g, 1.48 mmol, 0.10 당량)를 25 ℃에서 첨가한 후, 반응을 80 ℃에서 3 시간 동안 N_2 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과한 후, 여액을 얼음물 (2.00 L)에 붓고, EtOAc로 추출하였다 (500 mL x 3). 합친 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피 (SiO_2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 내지 2/1)로 정제하여 표제 화합물 (29.5 g, 59.4 mmol, 66.9% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다.

[2015] 단계 2: 3-(3-메틸-2-옥소-4-(3-(피페리딘-4-일옥시)프로프-1-인-1-일)-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-1-일)피페리딘-2,6-디온



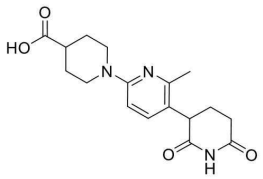
[2016]

[2017] DCM (300 mL) 중 tert-부틸 4-((3-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이

미다졸-4-일)프로프-2-인-1-일)옥시)피페리딘-1-카복실레이트 (29.5 g, 59.4 mmol, 1.00 당량)의 용액에 TFA (20.3 g, 178 mmol, 13.2 mL, 3.00 당량)를 첨가한 후, 혼합물을 25 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 혼합물에 MTBE (400 mL)를 첨가하고, 생성된 침전물을 여과하여 분리하였다. 필터 케이크를 감압 하에 건조시켜 표제 화합물 (27.5 g, 48.2 mmol, 81.1% 수율, 89.4% 순도, TFA 염)을 회색 고체로서 얻었다. LCMS: ($C_{21}H_{24}N_4O_4$) 목표 질량 = 396.2; 검출 질량 = 397.3 $[M+H]^+$.

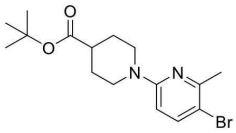
[2018] 중간체 109

[2019] 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산



[2020]

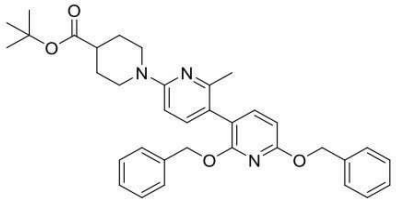
[2021] 단계 1: tert-부틸 1-(5-브로모-6-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트



[2022]

[2023] 3-브로모-6-플루오로-2-메틸피리딘 (0.31 mL, 0.50 g, 2.63 mmol) 및 tert-부틸 피페리딘-4-카복실레이트 (0.49 g, 2.63 mmol)를 DMSO (5.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.92 mL, 5.26 mmol)에 용해시켰다. 반응을 120 ℃까지 4 시간 동안 가열시켰다. 조반응 혼합물을 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.822 g, 87% 수율)을 제공하였다.

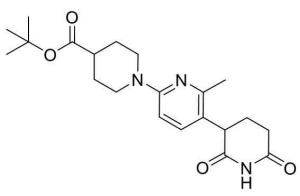
[2024] 단계 2: tert-부틸 1-(2',6'-비스(벤질옥시)-2-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일)피페리딘-4-카복실레이트



[2025]

[2026] Tert-부틸 1-(5-브로모-6-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트 (0.82 g, mmol), Pd(dppf)Cl2-DCM (0.46 g, 0.5629 mmol), 세슘 카보네이트 1N 용액 (7.04 mL, 2.29 g, 7.0368 mmol),2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일보론산 (0.94 g, 2.8147 mmol), 및 디옥산 (5.00 mL)을 밀봉된 바이알에 합쳤다. 바이알을 질소 기체로 퍼징시키고 100℃에서 60 분 동안 교반하였다. 반응을 염수에 붓고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 여과하고, 실리카상에 농축시킨 후, 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.23 g, 94% 수율)을 제공하였다.

[2027] 단계 3: tert-부틸 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트



[2028]

[2029] Tert-부틸 1-[2',6'-비스(벤질옥시)-2-메틸-[3,3'-비피리딘]-6-일]피페리딘-4-카복실레이트 (1.00 g, mmol)를 EtOH (5.00 mL) 및 THF (5.00 mL)에 용해시켰다. 탄소 상 팔라듐 10% (0.19 g, 0.1768 mmol)을 첨가하고 반응을 수소 풍선 하에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응을 셀라이트를 통하여 여과시키고 농축시켜 표제 화합물 (0.684 g, 97% 수율)을 제공하였다.

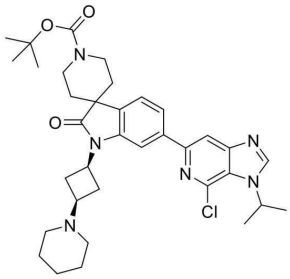
[2030] 단계 4: 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-메틸피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산

[2031]

[2032] Tert-부틸 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-6-메틸피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실레이트 (0.684 g, 1.677 mmol)를 DCM에 용해시켰다 (10.0 mL). 디옥산 중 4M HCl (4.0 mL)을 첨가하고 반응을 실온에서 밤새 교반하였다. 조반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 증발시키고 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.551 g, 95% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{17}H_{21}N_3O_4$, 목표 질량 = 331.4, 검출: m/z = 332.3 $[M+H]^+$.

[2033] 중간체 A

[2034] tert-부틸 6-{4-클로로-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

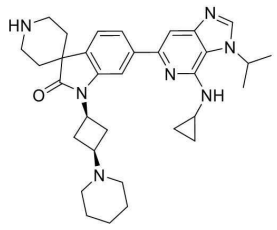


[2035]

[2036] Tert-부틸 2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (WO2020092528A1의 중간체 0558) (2.00 g, 3.5 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (0.41 g, 0.35 mmol), 6-브로모-4-클로로-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 (WO2020092528A1의 중간체 0540) (0.97 g, 3.54 mmol), 탄산나트륨 (1.50 g, 14.15 mmol), 물 (6.37 mL, 6.37 g, 353.63 mmol), 및 1,2-디메톡시에탄 (29.41 mL, 25.50 g, 282.91 mmol)을 마이크로파 바이알에 합치고, 밀봉하고, 100 ℃에서 90 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 여과한 후 실리카 겔 상에서 농축시키고 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.06 g, 94% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{35}H_{45}ClN_6O_3$ 목표 질량: 633.2, 검출: m/z = 633.8 $[M+H]^+$.

[2037] 중간체 B

[2038] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2039]

[2040] 단계 1: 6-브로모-N-사이클로프로필-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-4-아민

[2041] 6-브로모-4-플루오로-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 (WO2020092528A1의 중간체 0542) (1.5 g, 5.81 mmol) 및 아미노사이클로프로판 (3.41 g, 59.8 mmol)을 합치고 50 ℃에서 48 시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.7 g, 98% 수율)을 제공하였다.

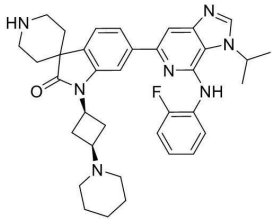
LCMS: $C_{12}H_{15}BrN_4$ 목표 질량: 295.2, 검출: m/z = 297.0 $[M+H]^+$.

[2042] 단계 2: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2043] Tert-부틸 2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (WO2020092528A1의 중간체 0558) (3.50 g, 6.2 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (0.72 g, 0.62 mmol), 6-브로모-N-사이클로프로필-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-4-아민 (1.8, 6.2 mmol), 탄산나트륨 (2.62 g, 24.75 mmol), 물 (11.15 mL, 11.15 g, 618.86 mmol), 및 1,2-디메톡시에탄 (51.46 mL, 44.62 g, 495.08 mmol)을 마이크로파 바이알에 합치고, 밀봉하고, 100 ℃에서 90 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 여과한 후 실리카 겔 상에서 농축시키고 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이 물질을 DCM에 용해시키고 (20 mL) 4M HCl (6 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반한 후 실리카 겔 상에서 농축시키고 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2.45 g, 72% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{33}H_{43}N_7O$ 목표 질량: 553.8, 검출: m/z = 554.7 $[M+H]^+$.

[2044] 중간체 C

[2045] 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

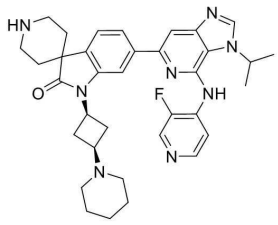


[2046]

[2047] tert-부틸 6-{4-클로로-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (1.50 g, 2.37 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.22 g, 0.24 mmol), 잔트포스 (0.14 g, 0.24 mmol), 세슘 카보네이트 (1.93 g, 5.92 mmol), 및 2-플루오로아닐린 (0.23 mL, 0.26 g, 2.37 mmol)을 두 개의 마이크로파 바이알에 합치고 120 ℃에서 60 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 염수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. Boc 보호된 생성물을 순상 플래시 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트)로 분리하였다. 생성된 물질을 DCM에 용해시키고 (15.00 mL), 디옥산 중 4M HCl로 처리하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 농축시키고 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.2 g, 81% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{36}H_{46}FN_7O$ 목표 질량: 607.8, 검출: m/z = 608.7 $[M+H]^+$.

[2048] 중간체 D

[2049] 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



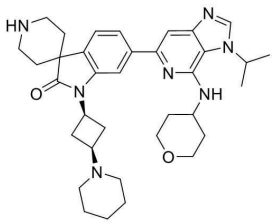
[2050]

[2051] tert-부틸 6-{4-클로로-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (0.2 g, 0.32 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (29.0 mg, 0.03 mmol), 잔트포스 (18.3 mg, 0.03 mmol), 세슘 카보네이트 (0.26 g, 0.79 mmol), 및 3-플루오로피리딘-4-아민 (35.4 mg, 0.32 mmol)을 합치고 120 ℃에서 60 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 염수에

붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. Boc 보호된 생성물을 순상 플래시 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트)으로 분리하였다. 생성된 물질을 DCM에 용해시키고 (15.00 mL), 디옥산 중 4M HCl로 처리하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 농축시키고 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.150 g, 67% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{35}H_{41}FN_8O$ 목표 질량: 608.8, 검출: m/z = 609.5 $[M+H]^+$.

[2052] 중간체 E

[2053] 6-[3-이소프로필-4-(옥산-4-일아미노)이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2054]

[2055] 단계 1: 6-브로모-3-이소프로필-n-(옥산-4-일)이미다조[4,5-c]피리딘-4-아민

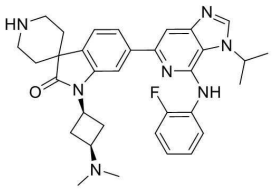
[2056] 6-브로모-4-플루오로-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 (WO2020092528A1의 중간체 0542) (0.50 g, 1.94 mmol) 및 옥산-4-아민 (0.98 g, 9.69 mmol)을 DIEA (0.5 mL) 및 NMP (3.00 mL)와 함께 마이크로파 바이알에 합쳤다. 바이알을 120 ℃에서 3 시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.21 g, 32% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{14}H_{19}BrN_4O$ 목표 질량: 339.2, 검출: m/z = 341.2 $[M+H]^+$.

[2057] 단계 2: 6-[3-이소프로필-4-(옥산-4-일아미노)이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2058] Tert-부틸 2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (WO2020092528A1의 중간체 0558) (0.35 g, 0.62 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (0.07 g, 0.06 mmol), 6-브로모-3-이소프로필-n-(옥산-4-일)이미다조[4,5-c]피리딘-4-아민 (0.2 g, 0.62 mmol), 탄산나트륨 (0.26 g, 2.5 mmol), 물 (1.11 mL, 62.0 mmol), 및 1,2-디메톡시에탄 (5.0 mL, 50.0 mmol)을 마이크로파 바이알에 합치고, 밀봉하고, 100 ℃에서 90 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 여과한 후 실리카 겔 상에서 농축시키고 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이 물질을 DCM에 용해시키고 (20 mL) 4M HCl (6 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반한 후 실리카 겔 상에서 농축시키고 역상 플래시 컬럼으로 정제하여 표제 화합물 (0.3 g, 81% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{35}H_{47}N_7O_2$ 목표 질량: 597.8, 검출: m/z = 598.7 $[M+H]^+$.

[2059] 중간체 F

[2060] 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(디메틸아미노)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2061]

[2062] 단계 1: tert-부틸 2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(디메틸아미노)사이클로부틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[2063] Tert-부틸 2-옥소-1-(3-옥소사이클로부틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[인돌린-

3,4'-피페리딘]-r-카복실레이트 (WO2020092528A1의 중간체 0557) (1.0 g, 2.0 mmol, 아세트산 (0.46 mL, 0.48 g, 8.06 mmol), 소듐 비스(아세틸옥시)보라누이딜 아세테이트 (2.56 g, 12.09 mmol), 및 디메틸아민 (0.095 g. 2.0 mmol)을 DCM에 용해시키고 (25.0 mL) 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 염화암모늄에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시켜 표제 화합물을 흰색 거품 (0.85 g, 88% 수율)으로 제공하였다. LCMS: $C_{29}H_{44}BN_3O_5$ 목표 질량: 525.5, 검출: m/z = 526.6 $[M+H]^+$.

[2064] 단계 2: tert-부틸 6-{4-클로로-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(디메틸아미노)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

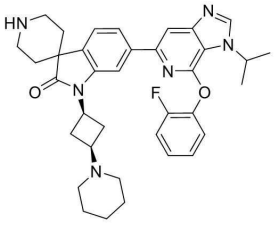
[2065] Tert-부틸
2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(디메틸아미노)사이클로부틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (90.0 mg, 1.71 mmol) 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (20.0 mg, 0.17 mmol), 6-브로모-4-클로로-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 (WO2020092528A1의 중간체 0540) (470 mg g, 0.17 mmol), 탄산나트륨 (0.73 g, 6.85 mmol), 물 (3.09 mL, 171.5 mmol), 및 1,2-디메톡시에탄 (14.1 mL, 137.0 mmol)을 마이크로파 바이알에 합치고, 밀봉하고, 100 ℃에서 90 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 여과한 후 실리카 겔 상에서 농축시키고 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.795 g, 74% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{32}H_{41}ClN_6O_3$ 목표 질량: 593.2, 검출: m/z = 593.7 $[M+H]^+$.

[2066] 단계 3: 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(디메틸아미노)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2067] tert-부틸 6-{4-클로로-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(디메틸아미노)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (0.25 g, 1.68 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (0.04 g, 0.04 mmol), 잔트포스 (0.02 g, 0.04 mmol), 세슘 카보네이트 (0.34 g, 1.05 mmol), 및 2-플루오로아닐린 (0.04 mL, 1.68 mmol) 및 디옥산 (15.0 mL)을 마이크로파 바이알에 합치고 120 ℃에서 60 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 염수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. Boc 보호된 생성물을 순상 플래시 컬럼 (헥산/에틸 아세테이트)으로 분리하였다. 생성된 물질을 DCM에 용해시키고 (15.00 mL), 디옥산 중 4M HCl로 처리하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시켜 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (0.232 g, 21% 수율). LCMS: $C_{33}H_{38}FN_7O$ 목표 질량: 567.7, 검출: m/z = 568.5 $[M+H]^+$.

[2068] 중간체 G

[2069] 6-[4-(2-플루오로페녹시)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2070] 

[2071] 단계 1: 6-브로모-4-(2-플루오로페녹시)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘

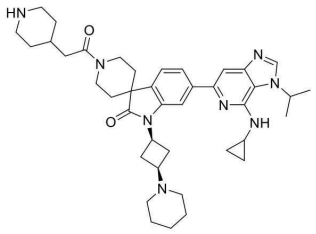
[2072] 25 ℃에서 0.5 시간 동안 교반한 N-메틸-2-피롤리돈 (7.94 mL, 0.5 M) 중 2-플루오로페놀 (0.354 mL, 3.97 mmol) 및 K_2CO_3 (1.097 g, 7.937 mmol)의 현탁액에 6-브로모-4-클로로-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 (WO2020092528A1의 중간체 0540) (1.199 g, 4.367 mmol)을 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 2 일 동안 교반한 후 DCM (50 mL)으로 희석시키고 물 (3x100 mL) 및 염수 (2x100 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에서 건조될 때까지 농축시켰다. 잔사를 헥산 및 EtOAc의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1.0 g (70% 수율)의 표제 화합물을 옅은 베이지색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{15}H_{13}BrFN_3O$, 목표 질량 = 349.0, 검출: m/z = 350.0 $[M+H]^+$.

[2073] 단계 2: 6-[4-(2-플루오로페녹시)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2074] Tert-부틸 2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (0.5 g, 0.884 mmol), 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0) (0.1 g, 0.088 mmol), 6-브로모-4-(2-플루오로페녹시)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘 (0.31 g, 0.884 mmol), 탄산나트륨 (0.37 g, 3.53 mmol), 물 (1.6 mL, 88.0 mmol), 및 1,2-디메톡시에탄 (7.35 mL, 70.7 mmol)을 마이크로파 바이알에 합치고, 밀봉하고, 100 ℃에서 90 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 여과한 후 실리카 겔 상에서 농축시키고 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이 물질을 DCM에 용해시키고 (20 mL) 4M HCl (6 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반한 후 실리카 겔 상에서 농축시키고 역상 플래시 컬럼으로 정제하여 표제 화합물 (0.4 g, 76% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{36}H_{41}FN_6O_2$ 목표 질량: 608.8, 검출: m/z = 609.6 $[M+H]^+$.

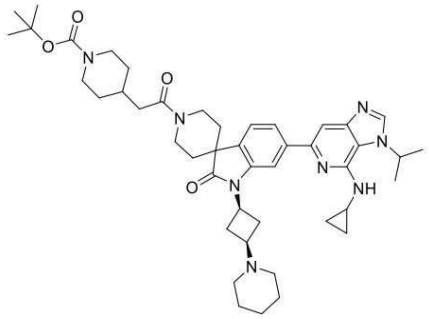
[2075] 중간체 H

[2076] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-1'-[2-(피페리딘-4-일)아세틸]-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2077]

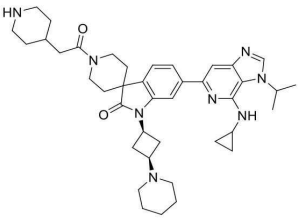
[2078] 단계 1: tert-부틸 4-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트



[2079]

[2080] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (250.00 mg, 0.4515 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (259.58 mg, 0.586 mmol) 및 [1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일]아세트산 (109.84 mg, 0.4515 mmol)를 디메틸포름아미드 (0.80 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.31 mL, 1.8059 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.301 g, 85% 수율)을 제공하였다.

[2081] 단계 2: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-[2-(피페리딘-4-일)아세틸]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

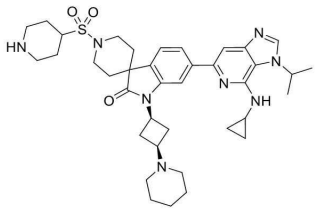


[2082]

[2083] Tert-부틸 4-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-2-옥소에틸)피페리딘-1-카복실레이트 (0.301 g, 0.386 mmol)를 DCM에 용해시켰다 (5.0 mL). 디옥산 중 4M HCl (2.0 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 조반응 혼합물을 진공 하에서 증발시키고 잔사를 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.234 g, 93% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{40}H_{54}N_8O_2$, 목표 질량 = 678.9, 검출: m/z = 679.8 $[M+H]^+$.

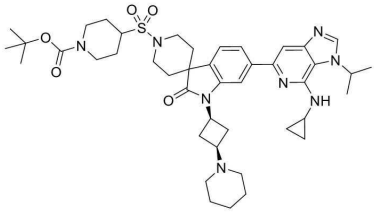
[2084] 중간체 I

[2085] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-1'-(피페리딘-4-설포닐)-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2086]

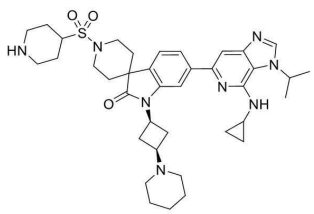
[2087] 단계 1: tert-부틸 4-((6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-일)설포닐)피페리딘-1-카복실레이트



[2088]

[2089] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (200.00 mg, 0.3612 mmol), tert-부틸 4-(클로로설포닐)피페리딘-1-카복실레이트 (102.49 mg, 0.3612 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.25 mL, 1.4447 mmol)를 DMF (5.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.25 mL, 186.72 mg, 1.4447 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.234 g, 80% 수율)을 제공하였다.

[2090] 단계 2: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-(피페리딘-4-설포닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



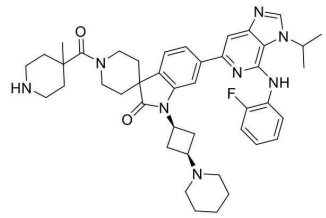
[2091]

[2092] Tert-부틸 4-((6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-

((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-일)설포닐)피페리딘-1-카복실레이트 (0.234 g, 0.292 mmol)를 DCM에 용해시켰다 (5.0 mL). 디옥산 중 4M HCl (3.0 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 조반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔사를 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.170 g, 83% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{38}H_{52}N_8O_3S$, 목표 질량 = 700.9, 검출: m/z = 701.7 $[M+H]^+$.

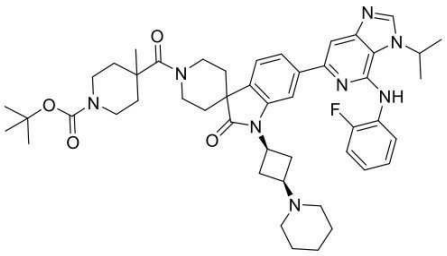
[2093] 중간체 J

[2094] 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일}-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2095]

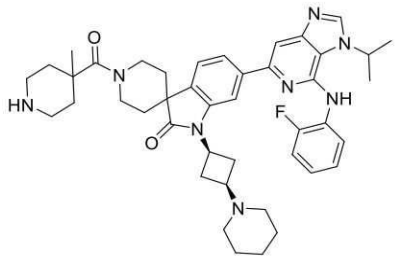
[2096] 단계 1: tert-부틸 4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[2097]

[2098] 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 C) (200.00 mg, 0.3291 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (189.20 mg, 0.4278 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.23 mL, 1.3163 mmol), 및 1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (80.06 mg, 0.3291 mmol)을 디메틸포름아미드 (3.00 mL)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조혼합물을 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.147 g, 53% 수율)을 제공하였다.

[2099] 단계 2: 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



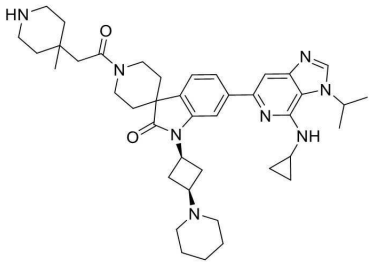
[2100]

[2101] Tert-부틸 4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트 (0.147 g, 0.176 mmol)를 DCM에 용해시켰다 (5.0 mL). TFA (1.0 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 조반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔사를 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 컬럼

크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.11 g, 86% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{43}H_{53}FN_8O_2$, 목표 질량 = 732.9, 검출: m/z = 733.8 $[M+H]^+$.

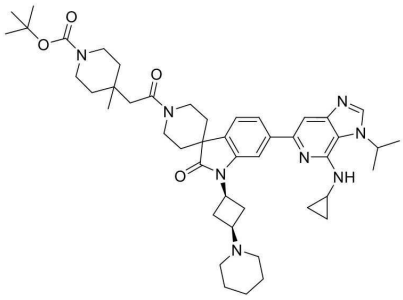
[2102] 중간체 K

[2103] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-1'-[2-(4-메틸피페리딘-4-일)아세틸]-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2104]

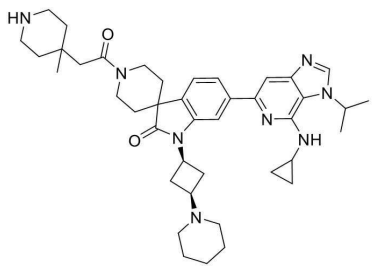
[2105] 단계 1: tert-부틸 4-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-2-옥소에틸)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트



[2106]

[2107] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (350.00 mg, 0.6320 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (363.41 mg, 0.8217 mmol) 및 [1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-4-일]아세트산 (162.65 mg, 0.6320 mmol)을 디메틸포름아미드 (0.80 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.44 mL, 2.5282 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 아세토나이트릴/물로 용출하는 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.284 g, 56% 수율)을 제공하였다.

[2108] 단계 2: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-[2-(4-메틸피페리딘-4-일)아세틸]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



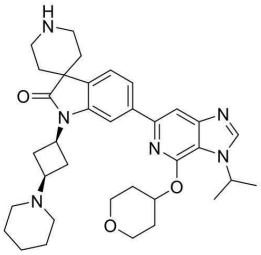
[2109]

[2110] Tert-부틸 4-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-2-옥소에틸)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트 (0.284 g, 0.358 mmol)를 DCM에 용해시켰다 (5.0 mL). 디옥산 중 4M HCl (3.0 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 조반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 증발시키고 아세토나이트릴/물로 용출하는 역

상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.204 g, 82% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{41}H_{56}N_8O_2$, 목표 질량 = 692.9, 검출: m/z = 693.9 $[M+H]^+$.

[2111] 중간체 L

[2112] Tert-부틸 6-[4-(옥산-4-일옥시)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트



[2113]

[2114] 단계 1: 6-브로모-4-(옥산-4-일옥시)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘

[2115] 무수 테트라하이드로퓨란 (6.92 mL) 중 테트라하이드로-2H-피란-4-올 (0.707 g, 6.92 mmol)에 나트륨 (0.048 g, 2.076 mmol)을 실온에서 조심스럽게 첨가하고 80 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 6-브로모-4-클로로-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 (WO2020092528A1의 중간체 0540) (0.2 g, 0.692 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 80 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 DCM으로 희석시키고 포화 $KHSO_4$ 수용액으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켜 199 mg (78% 수율)의 표제의 조화합물을 옅은 황색 오일로서 제공하였다. LCMS: C14H18BrN3O2 목표 질량: 340.22, 검출: m/z = 340.10$[M+H]^+$.

[2116] 단계 2: tert-부틸 6-[4-(옥산-4-일옥시)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[2117] 6-브로모-4-(옥산-4-일옥시)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 (0.199 g, 0.538 mmol) 및 tert-부틸 2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (WO2020092528A1 에서 설명한 것과 같이 제조됨) (0.32 g, 0.538 mmol)를 무수 디옥산 (5.38 mL)에 용해시키고 세슘 카보네이트 (0.526 g, 1.614 mmol) 및 물 (0.54 mL)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 버블링하여 탈기시키고 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 (0.044 g, 0.054 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고 80 ℃에서 1 시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고 물 및 DCM으로 희석시켰다. 수성층을 DCM으로 추출하고 (3 x 10 mL), 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 조생성물을 얻었다. 조생성물을 ACN 및 물로 용출하는 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 194 mg (52% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 얻었다. LCMS: C40H54N6O5 목표 질량: 698.91, 검출: m/z = 699.63$[M+H]^+$.

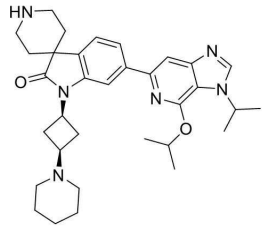
[2118] 단계 3: 6-[4-(옥산-4-일옥시)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2119] Tert-부틸 6-[4-(옥산-4-일옥시)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (0.194 g, 0.278 mmol)를 1:1 트리플루오로아세트산 (0.95 g, 8.327 mmol):디클로로메탄 (2.78 mL)에 용해시키고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증발시키고 잔사를 DCM으로 희석시키고 포화 K_2CO_3 수용액과 함께 10 분 동안 교반하였다. 수성층을 DCM으로 추출하였다 (3 X 10 mL). 합친 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 조생성물을 얻고, 디에틸 에테르로 연화하여 179 mg (97% 수율)의 표제 화합물을 갈색 고체로서 얻었다. LCMS: C35H46N6O3, 목표 질량: 598.79, 검출: m/z = 599.40$[M+H]^+$.

[2120] 중간체 M

[2121] 6-[3-(프로판-2-일)-4-(프로판-2-일옥시)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이

클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2122]

[2123] 단계 1: 6-브로모-3-(프로판-2-일)-4-(프로판-2-일옥시)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘

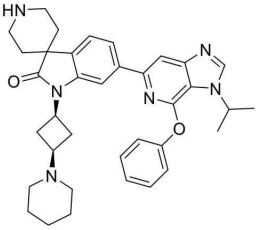
[2124] 나트륨 (0.119 g, 5.19 mmol)을 무수 2-프로판올 (1.428 mL, 18.683 mmol)에 조심스럽게 실온에서 첨가하고 80 ℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 6-브로모-4-클로로-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 (WO2020092528A1의 중간체 0540) (0.5 g, 1.73 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 80 ℃에서 30 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공 하에서 건조될 때까지 농축시켰다. 잔사를 DCM으로 희석시키고 포화 $KHSO_4$ 수용액으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켜 513 mg (99% 수율)의 표제 화합물을 옅은 황색 고체로서 얻었다. LCMS: $C_{12}H_{16}BrN_3O$, 목표 질량 = 298.18, 검출: m/z = 299.95 $[M+H]^+$.

[2125] 단계 2: 6-[3-(프로판-2-일)-4-(프로판-2-일옥시)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2126] Tert-부틸 2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (WO2020092528A1 에서 설명한 것과 같이 제조됨) (0.973 g, 1.72 mmol) 및 6-브로모-3-(프로판-2-일)-4-(프로판-2-일옥시)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 (0.513 g, 1.72 mmol)를 무수 디옥산 (17.0 mL)에 용해시키고 물 (1.7 mL) 중 세슘 카보네이트 (1.682 g, 5.161 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 버블링하여 철저히 탈기시킨 후, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 (0.141 g, 0.172 mmol)를 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고 85 ℃에서 3 시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 다시 탈기시키고 tert-부틸 2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (0.292 g, 0.517 mmol)의 두 번째 부분 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 (0.028 g, 0.034 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 2 시간 동안 추가적으로 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 DCM 및 MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하고 ACN 및 H_2O의 이동상을 이용하여 역상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 재정제하였다. 생성된 물질을 DCM에 용해시키고 (3.5 mL) TFA (3.5 mL)로 3 시간 동안 처리하였다. 잔사를 DCM 및 K_2CO_3 수용액 사이에 사이에 분배시켰다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고 분리시켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 표제 화합물을 황갈색 고체로서 제공하였다 (0.399 g, 42% 수율). LCMS: $C_{33}H_{44}N_6O_2$ 목표 질량: 556.8, 검출: m/z = 557.4 $[M+H]^+$.

[2127] 중간체 N

[2128] 6-[4-페녹시-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2129]

[2130] 단계 1: 6-브로모-4-페녹시-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘

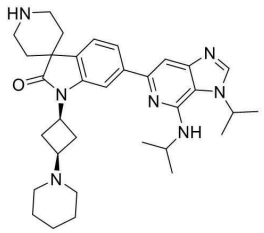
[2131] 실온에서 30 분 동안 아르곤 하에서 교반한 무수 디메틸포름아미드 (4.25 mL) 중 페놀 (0.2 g, 2.125 mmol) 및 탄산 칼륨 (0.587 g, 4.25 mmol)의 현탁액에 6-브로모-4-클로로-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 (WO2020092528A1의 중간체 0540) (0.676 g, 2.338 mmol)를 첨가하고 90 ℃에서 48 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔사를 DCM으로 희석시키고 물 및 염수로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 조생성물을 얻었고 이를 헥산 및 EtOAc의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다 (0.53 g, 75% 수율). LCMS: $C_{15}H_{14}BrN_3O$, 목표 질량 = 332.2, 검출: m/z = 334.0 $[M+H]^+$.

[2132] 단계 2: 6-[4-페녹시-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2133] 아르곤 분위기 하 압력 용기에서 tert-부틸 2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (WO2020092528A1 에서 설명한 것과 같이 제조됨) (0.908 g, 1.526 mmol) 및 6-브로모-4-페녹시-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 (0.512 g, 1.526 mmol)를 무수 디옥산 (28 mL)에 용해시키고, 물 (2.5 mL) 중 세슘 카보네이트 (1.491 g, 4.577 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 20 분 동안 탈기시키고 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 (0.125 g, 0.153 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 3 시간 동안 교반한 후, 진공 하에서 건조될 때까지 농축시켰다. 잔사를 EtOAc 및 염수 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 후, 여과하고 증발시켰다. 조잔사를 DCM 및 *i*-PrOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 물질을 DCM (5.5 mL) 및 TFA (5.5 mL)에 용해시키고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 잔사를 DCM 및 포화 K_2CO_3 수용액 사이에 분배시켰다. 혼합물을 30 분 동안 교반하고 분리시켰다. 유기층을 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (0.471 g, 52% 수율). LCMS: $C_{36}H_{42}N_6O_2$ 목표 질량: 590.8, 검출: m/z = 591.4 $[M+H]^+$.

[2134] 중간체 0

[2135] 6-[3-(프로판-2-일)-4-[(프로판-2-일)아미노]-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2136]

[2137] 단계 1: 6-브로모-N,3-비스(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-아민

[2138] 이소프로필아민 (0.949 mL, 11.042 mmol)를 무수 디옥산 (1 mL) 중 6-브로모-4-플루오로-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 (WO2020092528A1의 중간체 0540) (0.2 g, 0.736 mmol)에 첨가하였고, 반응 혼합물을 60 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 H_2O로 연화하였다. 생성된 물질을 여과하고, 고진공 하에서 건조시킨 후, 헥산 및 EtOAc의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 보라색 고체로서 제공하였다 (0.19 g, 86% 수율). LCMS: $C_{12}H_{17}BrN_4$, 목표 질량 = 297.2, 검출: m/z = 298.9 $[M+H]^+$.

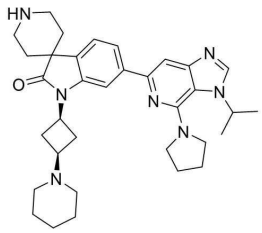
[2139] 단계 2: 6-[3-(프로판-2-일)-4-[(프로판-2-일)아미노]-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2140] 아르곤 분위기 하 압력 용기에서 tert-부틸 2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-6-(4,4,5,5-테

트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (WO2020092528A1 에서 설명한 것과 같이 제조됨) (0.429 g, 0.759 mmol) 및 6-브로모-N,3-비스(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-아민 (0.188 g, 0.633 mmol)을 무수 디옥산 (6.3 mL)에 용해시키고 물 (0.6 mL) 중 세슘 카보네이트 (0.618 g, 1.898 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 20 분 동안 탈기시키고 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 (0.052 g, 0.063 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 다시 탈기시키고 tert-부틸 2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (0.215 g, 0.380 mmol)의 두 번째 부분, 세슘 카보네이트 (0.309 g, 0.949 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 (0.015 g, 0.019 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 2 시간 동안 추가적으로 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석시키고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 분리시키고, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 잔사를 DCM 및 MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 물질을 DCM (3.5 mL) 및 TFA (3.5 mL)에 용해시키고 1 시간 동안 교반하였다. 진공 하에서 농축시킨 뒤, 잔사를 DCM (10 mL) 및 포화 K_2CO_3 수용액 (10 mL) 사이에 분배시켰다. 혼합물을 10 분 동안 교반한 후, 유기층을 분리시키고 염수 (10 mL)로 세척시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축시켜 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다 (0.16 g; 45% 수율). LCMS: $C_{33}H_{45}N_7O$, 목표 질량 = 555.4, 검출: m/z = 556.3 $[M+H]^+$.

[2141] 중간체 P

[2142] 6-[3-(프로판-2-일)-4-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2143]

[2144] 단계 1: 1-[6-브로모-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-*c*]피리딘-4-일]피롤리딘

[2145] 6-브로모-4-플루오로-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 (WO2020092528A1의 중간체 0542) (0.1 g, 0.35 mmol) 및 피롤리딘 (0.498 g, 7.00 mmol)을 합치고 80 ℃에서 16 시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.090 g, 83% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{13}H_{17}BrN_4$ 목표 질량: 308.2, 검출: m/z = 309.2 $[M+H]^+$.

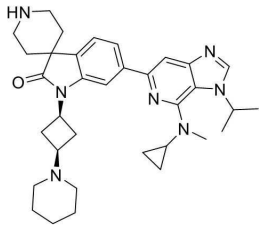
[2146] 단계 2: 6-[3-(프로판-2-일)-4-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2147] Tert-부틸 2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (WO2020092528A1 에서 설명한 것과 같이 제조됨) (0.173 g, 0.28 mmol), Pd(dppf)Cl_2·DCM (23 mg, 0.028 mmol), 1-[6-브로모-3-(프로판-2-일)-3*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-4-일]피롤리딘 (0.087 g, 0.28 mmol), 세슘 카보네이트 (0.272 g, 0.84 mmol), 물 (0.28 mL), 및 1,4-디옥산 (2.8 mL)을 바이알 내에 합치고, 10 분 동안 아르곤으로 버블링하여 탈기시키고, 밀봉하고, 80 ℃에서 60 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과한 후 실리카 겔 상에서 농축시키고 DCM/MeOH로 용출하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 생성된 물질을 DCM에 용해시키고 (2.5 mL) TFA (2 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후 소듐 비카보네이트 수용액으로 중화시켰다. 수성층을 DCM으로 추출한 후 (3x10 mL), 합친 유기층을 포화 염화나트륨 용액(5 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물 (0.14 g, 86% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{34}H_{45}N_7O$

목표 질량: 567.4, 검출: m/z = 568.4 $[M+H]^+$.

[2148] 중간체 Q

[2149] 6-{4-[사이클로프로필(메틸)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2150]

[2151] 단계 1: 6-브로모-*N*-사이클로프로필-*N*-메틸-3-(프로판-2-일)-3*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-4-아민

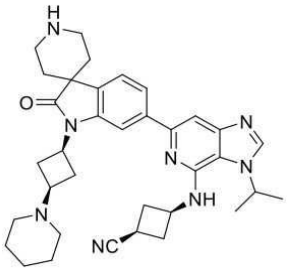
[2152] 6-브로모-4-플루오로-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 (WO2020092528A1의 중간체 0542) (0.4 g, 1.47 mmol) 및 *N*-메틸사이클로프로판아민 (0.257 g, 5.89 mmol), DIPEA (1.54 g, 8.83 mmol) 및 DMSO (2.9 mL)을 합치고 100 ℃에서 30 시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.264 g, 56% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{13}H_{17}BrN_4$ 목표 질량: 308.2, 검출: m/z = 309.2 $[M+H]^+$.

[2153] 단계 2: tert-부틸 6-{4-[사이클로프로필(메틸)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[2154] Tert-부틸 2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (WO2020092528A1의 중간체 0558) (0.36 g, 0.64 mmol), XPhos Pd G3 (36 mg, 0.042 mmol), 6-브로모-*N*-사이클로프로필-*N*-메틸-3-(프로판-2-일)-3*H*-이미다조[4,5-*c*]피리딘-4-아민 (0.135 g, 0.42 mmol), 인산칼륨 삼염기 (0.270 g, 1.27 mmol), 물 (0.42 mL), 및 1,4-디옥산 (4.2 mL)을 바이알에 합치고, 아르곤으로 10 분 동안 탈기시키고, 밀봉하고, 80 ℃에서 240 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 후 실리카 겔 상에서 농축시키고 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 이 물질을 DCM에 용해시키고 (2.5 mL) TFA로 처리하였다. 조생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.133 g, 53% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{34}H_{45}N_7O$ 목표 질량: 567.4, 검출: m/z = 568.4 $[M+H]^+$.

[2155] 중간체 R

[2156] (1S,3S)-3-[(6-{2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일}-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-4-일)아미노]사이클로부탄-1-카보나이트릴



[2157]

[2158] 단계 1: *tert*-부틸 2-옥소-6-[3-(프로판-2-일)-4-{[(1s,3s)-3-시아노사이클로부틸]아미노}-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

[2159] 아르곤을 무수 톨루엔 (20 mL) 중 tert-부틸 6-[4-클로로-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (WO2020092621A1 에서 설명한 것과 같이 제조됨) (0.7 g, 0.995 mmol), *cis*-3-아미노사이클로부탄 카보나이트릴 하이드로클로라이드 (0.264 g, 1.99 mmol), 소듐 tert-부톡사이드 (0.246 g, 2.56 mmol), 및 XPhos Pd G3

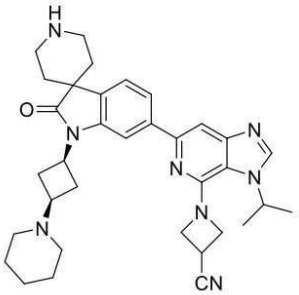
(0.084 g, 0.1 mmol)의 혼합물을 통하여 20 분 동안 버블링한 후 반응 혼합물을 115 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공 하에서 농축시키고, 잔사를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 9:1) 및 역상 플래시 크로마토그래피 (물/아세토나이트릴)로 정제하여 0.23 g (31% 수율)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{40}H_{52}N_8O_3$, 목표 질량 = 692.4, 검출: m/z = 693.3 $[M+H]^+$.

[2160] 단계 2: (1s,3s)-3-[(6-{2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일}-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노]사이클로부탄-1-카보나이트릴

[2161] 디클로로메탄 (4.4 mL) 중 tert-부틸 2-옥소-6-[3-(프로판-2-일)-4-{[(1s,3s)-3-시아노사이클로부틸]아미노}-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복시-레이트 (0.225 g, 0.31 mmol) 및 TFA (1.1 mL, 9.3 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 생성된 잔사를 건조 디에틸 에테르로 연화하여 0.17 g (89% 수율)의 표제 화합물의 트리플루오로아세테이트 염을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (0.17 g, 89% 수율). LCMS: $C_{35}H_{44}N_8O$, 목표 질량 = 592.4, 검출: m/z = 593.3 $[M+H]^+$.

[2162] 중간체 S

[2163] 1-(6-{2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일}-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-4-일)아제티딘-3-카보나이트릴; 비스(트리플루오로아세트산)

[2164] 

[2165] 단계 1: tert-부틸 6-[4-(3-시아노아제티딘-1-일)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

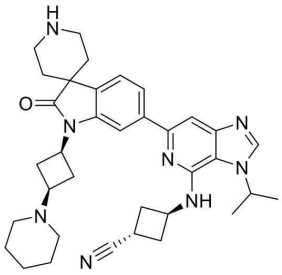
[2166] 아르곤을 건조 톨루엔 (17.1 mL) 중 tert-부틸 6-[4-클로로-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (WO2020092621A1 에서 설명한 것과 같이 제조됨) (0.6 g, 0.85 mmol), 아제티딘-3-카보나이트릴 하이드로클로라이드 (0.20 g, 1.71 mmol), 소듐 tert-부톡사이드 (0.25 g, 2.56 mmol) 및 XPhos Pd G3 (0.072 g, 0.085 mmol)의 혼합물을 통하여 30 분 동안 버블링한 후, 반응 혼합물을 115 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 건조될 때까지 농축시키고 잔사를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (DCM/MeOH, 9:1) 및 ACN/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 0.28 g (48% 수율)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{39}H_{50}N_8O_3$, 목표 질량 = 678.4, 검출: m/z = 680.1 $[M+H]^+$.

[2167] 단계 2: 1-(6-{2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일}-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아제티딘-3-카보나이트릴; 비스(트리플루오로아세트산)

[2168] 무수 디클로로메탄 (5.8 mL) 중 tert-부틸 6-[4-(3-시아노아제티딘-1-일)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (0.31 g, 0.45 mmol) 및 TFA (1.51 g, 13.5 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 건조될 때까지 농축시킨 후, 잔사를 건조 디에틸 에테르로 연화하여 0.39 g (95% 수율)의 표제 화합물을 이중 트리플루오로아세테이트 염으로서 제공하였다. LCMS: $C_{34}H_{42}N_8O$, 목표 질량 = 578.3, 검출: m/z = 579.35 $[M+H]^+$.

[2169] 중간체 T

[2170] (1R,3R)-3-[(6-{2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일}-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-4-일)아미노]사이클로부탄-1-카보나이트릴; 트리스(트리플루오로아세트산)



[2171]

[2172] 단계 1: tert-부틸 2-옥소-6-[3-(프로판-2-일)-4-{[(1r,3r)-3-시아노사이클로부틸]아미노}-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

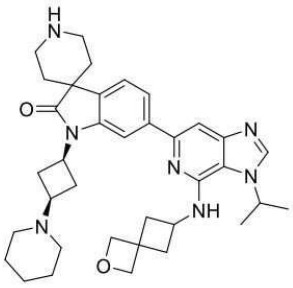
[2173] 무수 톨루엔 (22.2 mL) 중 tert-부틸 6-[4-클로로-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (WO2020092621A1 에서 설명한 것과 같이 제조됨) (0.7 g, 1.11 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0.5 g, 0.06mmol), 잔트포스 (0.064 g, 0.11 mmol), t-BuONa (0.32 g, 3.32 mmol) 및 trans-3-아미노사이클로부탄카보나이트릴 하이드로클로라이드 (0.290 g, 2.21 mmol)의 혼합물을 110 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 여과하고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH (0 내지 10% 의 MeOH)로 용출하는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 270 mg (35% 수율)의 표제 화합물을 주황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{40}H_{52}N_8O_3$ 목표 질량= 692.4, 검출: m/z = 693.0 $[M+H]^+$.

[2174] 단계 2: (1r,3r)-3-[(6-{2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일}-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노]사이클로부탄-1-카보나이트릴; 트리스(트리플루오로아세트산)

[2175] 무수 DCM (3.7 mL) 중 tert-부틸 2-옥소-6-[3-(프로판-2-일)-4-{[(1r,3r)-3-시아노사이클로부틸]아미노}-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (0.257 g, 0.37 mmol의 용액에 트리플루오로아세트산 (2.8 mL, 37.1 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 진공 하에서 건조될 때까지 농축시킨 후, 조잔사를 Et_2O로 연화하고 여과하여 321 mg (93% 수율)의 표제 화합물을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{35}H_{44}N_8O$ 목표 질량= 592.4, 검출 m/z = 593.3 $[M+H]^+$.

[2176] 중간체 U

[2177] 6-[4-({2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일}아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2178]

[2179] 단계 1: tert-부틸 6-[4-({2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일}아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실

레이트

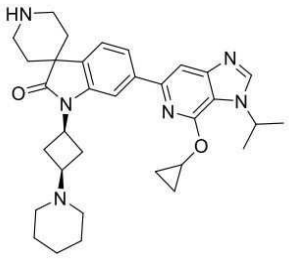
[2180] 탈기된 무수 톨루엔 (1.8 mL) 중 *tert*-부틸 6-[4-클로로-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (WO2020092621A1 에서 설명한 것과 같이 제조됨) (388 mg, 0.55 mmol)의 용액에 6-아미노-2-옥사스피로[3.3]헵탄 하이드로클로라이드 (165 mg, 1.10 mmol), 소듐 tert-부톡사이드 (159 mg, 1.65 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) (25 mg, 0.028 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (32 mg, 0.055 mmol)을 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 16 시간 동안 교반한 후, 온도를 100 ℃까지 상승시키고 16 시간 동안 추가적으로 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM 및 MeOH의 이동상을 이용하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 (구배 100:0 내지 80:20%) 177 mg (44% 수율)의 표제 화합물을 황갈색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{41}H_{55}N_7O_4$, 목표 질량 = 709.9, 검출: m/z = 710.5 $[M+H]^+$.

[2181] 단계 2: 6-[4-({2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일}아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2182] 무수 DCM (2.6 mL) 중 tert-부틸 6-[4-({2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일}아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (134 mg, 0.18 mmol)의 용액에 TFA (0.4 mL, 5.44 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 20 분 동안 교반한 후, DCM (5 mL)으로 희석시키고 $NaHCO_3$ 포화 수용액 (10 mL)에 부었다. 그 후 생성된 혼합물을 10 분 동안 격렬히 교반한 후 층을 분리시키고 수성층을 DCM으로 추출하였다 (2x 5 mL). 그 후 유기층을 합쳤고, Na_2SO_4로 건조시키고 건조될 때까지 증발시켜 105 mg (95% 수율)의 표제 화합물을 황갈색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{36}H_{47}N_7O_2$, 목표 질량 = 609.8, 검출: m/z = 610.3 $[M+H]^+$.

[2183] 중간체 V

[2184] 6-[4-사이클로프로폭시-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2185]

[2186] 단계 1: *tert*-부틸 6-[4-사이클로프로폭시-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트

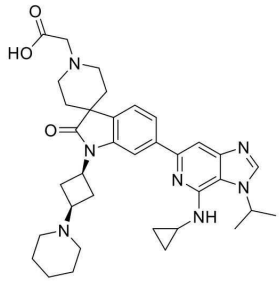
[2187] 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 디클로로팔라듐 (II) (28 mg, 0.03 mmol), 탄산 칼륨 (0.14 g, 1.0 mmol), *tert*-부틸 2-옥소-1-[3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (WO2020092528A1의 중간체 0558) (0.20 g, 0.34 mmol), 6-브로모-4-사이클로프로폭시-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 (0.10 g, 0.34 mmol)의 혼합물에 디옥산 (5.7 mL) 및 물 (1.4 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 버블링하여 0.5 시간 동안 탈기시켰다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 1 시간 동안 Ar 분위기 하에서 교반한 후, 실온으로 냉각시키고, CH_2Cl_2로 희석시키고, 셀라이트 패드 및 $MgSO_4$를 통하여 여과하였다. 여액을 진공 하에서 농축시키고 잔사를 CH_3OH/CH_2Cl_2 (0% 내지 10% 까지 구배의 CH_3OH)로 용출하는 실리카-겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 136 mg (60%)의 표제 화합물을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{38}H_{50}N_6O_4$, 목표 질량 = 654.9, 검출: m/z = 655.3 $[M+H]^+$.

[2188] 단계 2: 6-[4-사이클로프로폭시-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2189] 무수 CH_2Cl_2 (0.32 mL) 중 tert-부틸 6-[4-사이클로프로폭시-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (136 mg, 0.208 mmol)의 용액에 TFA (0.32 mL, 4.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 진공 하에서 건조될 때까지 농축시켰다. 잔사를 디에틸 에테르로 연화하여 148 mg (정량적 수율)의 표제 화합물을 갈색 고체로서 제공하였다 (TFA 염). LCMS: $C_{33}H_{42}N_6O_2$ 목표 질량: 554.7, 검출: m/z = 555.2 $[M+H]^+$.

[2190] 중간체 W

[2191] 2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}아세트산



[2192]

[2193] 단계 1: tert-부틸 2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}아세테이트

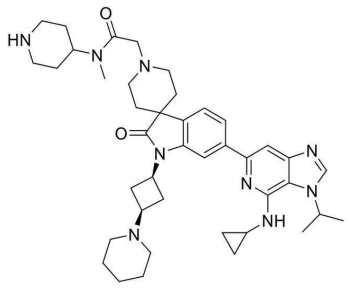
[2194] 디클로로메탄 (16.3 mL) 중 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (1.5 g, 2.44 mmol, 1.0 당량), 트리에틸아민 (1.02 ml, 7.31 mmol, 3.0 당량) 및 tert-부틸 브로모아세테이트 (0.71 g, 3.66 mmol, 1.5 당량)의 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고, 잔사를 CH_3CN/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (1.25 g, 76%). LCMS: $C_{39}H_{53}N_7O_3$ 목표 질량 = 667.90, 검출 m/z = 669.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 4.71 - 4.51 (m, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.00 (m, 1H), 2.95 - 2.78 (m, 3H), 2.70 - 2.57 (m, 2H), 2.52 (m, 6H), 2.27 (m, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.71 - 1.54 (m, 5H), 1.50 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.47 (s, 9H), 0.86 - 0.75 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).

[2195] 단계 2: 2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}아세트산 디하이드로클로라이드

[2196] 빙초산 (12 ml) 중 tert-부틸 2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피-로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}아세테이트 (1.25 g, 1.85 mmol, 0.5 당량)의 혼합물에, 디옥산 중 4.0 M 염화수소 용액 (11.56 ml, 46.25 mmol, 25.0 당량)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔사를 물 (15 ml)에 용해시키고 활성탄으로 처리하였다. 여과시킨 후 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시켜 표제 화합물을 오프화이트 흡습성 결정질 염 (1.35 g, 83%, HCl 염)으로서 제공하였다. LCMS: $C_{35}H_{45}N_7O_3$ 목표 질량 = 611.79, 검출 m/z = 612.30 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.85 (br s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 (m, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.15 - 5.01 (m, 1H), 4.35 - 4.22 (m, 1H), 3.46-3.37 (m, 8H), 3.12 - 2.87 (m, 5H), 2.87 - 2.60 (m, 2H), 2.05 (m, 4H), 1.76 (m, 5H), 1.50 (m, 8H), 0.79 (m, 2H), 0.60 (m, 2H).

[2197] 중간체 X

[2198] 2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-N-메틸-N-(피페리딘-4-일)아세트아미드



[2199]

[2200] 단계 1: tert-부틸 4-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-n-메틸아세트아미도)피페리딘-1-카복실레이트

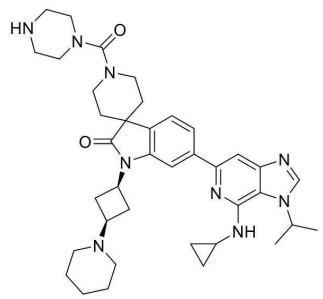
[2201] 무수 DMF (1.7 mL) 중 2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}아세트산 (중간체 W) (0.12 g, 0.173 mmol)의 용액에 DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol) 및 BOP (0.08 g, 0.185 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, tert-부틸 4-(메틸아미노)피페리딘-1-카복실레이트 (0.045 g, 0.210 mmol)를 첨가하였다. 1.5 시간 동안 추가적으로 교반한 후, 반응 혼합물을 진공 하에서 건조될 때까지 농축시켰다. 잔사를 DCM으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고, 층을 분리시켰다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 DCM:MeOH(0-15%)로 용출하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 0.07 g (50% 수율)의 표제 화합물을 주황색 고체로서 제공하였다 . LCMS: ($C_{46}H_{65}N_9O_4$) 목표 질량 = 807.5; 검출: m/z = 808.3 $[M+H]^+$.

[2202] 단계 2: 2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-N-메틸-N-(피페리딘-4-일)아세트아미드

[2203] Tert-부틸 4-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-N-메틸아세트아미도)피페리딘-1-카복실레이트 (0.07 g, 0.1 mmol)를 무수 DCM (0.8 mL)에 용해시킨 후, TFA를 첨가하였다 (0.8 mL, 8.66 mmol). 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 진공 하에서 건조될 때까지 농축시켰다. 조잔사를 Et_2O로 연화하여 90 mg (100% 수율)의 표제 화합물을 주황색 고체로서 제공하였다. LCMS: ($C_{41}H_{57}N_9O_2$) 목표 질량 = 707.5; 검출: m/z = 708.2 $[M+H]^+$.

[2204] 중간체 Y

[2205] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-1'-(피페라진-1-카보닐)-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2206]

[2207] 단계 1: tert-부틸 4-(카보노클로리도일)피페라진-1-카복실레이트

[2208] 디클로로메탄 (2 mL) 중 비스(트리클로로메틸)카보네이트 (0.25 g, 0.84 mmol)의 용액에 디클로로메탄 (1.6 mL) 중 tert-부틸 1-피페라진카복실레이트 (0.4 g, 2.14 mmol) 및 피리딘 (0.35 mL, 4.33 mmol)의 용액을 0 ℃에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 승온하고 2 시간 동안 교반한 후 HCl 수용액 (0.1 N, 200 mL)를 첨가하였다. 유기층을 분리시키고 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 0.51g (93% 수율)의 표제 화합물을 옅은 황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로폼-*d*) δ 3.71 (m, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.52 (s, 4H), 1.50 (s, 9H).

[2209] 단계 2: tert-부틸 4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페라진-1-카복실레이트

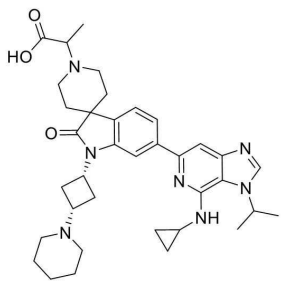
[2210] 무수 디클로로메탄 (8 mL) 중 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (0.25 g, 0.44 mmol), tert-부틸 4-(카보노클로리도일)피페라진-1-카복실레이트 (0.13 g, 0.50 mmol) 및 DIPEA (0.21 mL, 1.31 mmol)의 혼합물을 50 ℃에서 4 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고 조잔사를 DCM/MeOH (9:1)로 용출하는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 0.29 g (82% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{43}H_{59}N_9O_4$, 목표 질량 = 765.5, 검출: m/z = 767.3 $[M+H]^+$.

[2211] 단계 3: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-(피페라진-1-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2212] 무수 디클로로메탄 (5.14 mL) 중 tert-부틸 4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페라진-1-카복실레이트 (0.29 g, 0.36 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1.23 g, 10.79 mmol)의 용액을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 조생성물을 건조 디에틸 에테르로 연화하여 표제 화합물을 트리플루오로아세테이트 염으로서 얻었다. 잔사를 탄산 칼륨 수용액으로 연화하여 0.17 g (62% 수율)의 표제 화합물을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{38}H_{51}N_9O_2$, 목표 질량 = 665.4, 검출: m/z = 666.4 $[M+H]^+$.

[2213] 중간체 Z

[2214] 2-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-일)프로판산

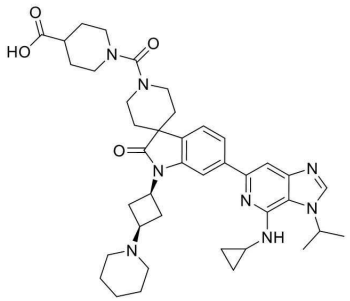


[2215]

[2216] 표제 화합물을 중간체 W와 유사한 절차로 tert-부틸 2-브로모프로파노에이트를 단계 1의 알킬화제로 사용하여 합성하였다. LCMS: $C_{36}H_{47}N_7O_3$ 목표 질량 = 625.82, 검출 m/z = 626.35 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.42 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 7.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.27 (m, 2H), 3.10 m, 3H), 2.93 (m, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.59 (m, 6H), 1.36 (m, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.79 (m, 2H).

[2217] 중간체 AA

[2218] 1-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-4-카복실산; 비스(트리플루오로아세트산)



[2219]

[2220] 단계 1: tert-부틸 1-(카보노클로리도일)피페리딘-4-카복실레이트

[2221] 디클로로메탄 (6.01 mL) 중 트리포스겐 (0.214 g, 0.72 mmol)에 디클로로메탄 (2.0 mL) 중 4-피페리딘카복실산 t-부틸 에스터 HCl (0.4 g, 1.80 mmol) 및 피리딘 (0.29 mL, 3.61 mmol)의 용액을 0 ℃에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 30 분 동안 실온까지 승온한 후 HCl 수용액 (0.1 N, 200 mL)을 첨가하였다. 유기층을 분리시키고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 0.41 g (83% 수율)의 표제 화합물을 갈색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로폼-d), δ: 4.19 (m, 2H), 3.28 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 2.58 - 2.40 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

[2222] 단계 2: tert-부틸 1-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-4-카복실레이트

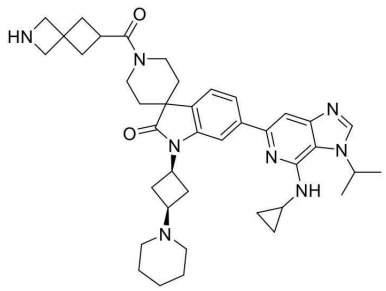
[2223] 무수 디클로로메탄 (1.63 mL) 중 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (0.2 g, 0,33 mmol), tert-부틸 1-(카보노-클로리도일)피페리딘-4-카복실레이트 (0.11 g, 0.39 mmol) 및 트리에틸아민 (0.24 mL, 1.63 mmol)의 혼합물을 격렬하게 교반하며 45 ℃에서 2 시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 진공 하에서 건조될 때까지 농축시키고 잔사를 플래시 크로마토그래피 (DCM-MeOH로 용출, 0 내지 10%)로 정제하여 0.25 g (94%)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{44}H_{60}N_8O_4$, 목표 질량 = 764.5, 검출 m/z = 765.5 $[M+H]^+$.

[2224] 단계 3: 1-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-4-카복실산; 비스(트리플루오로아세트산)

[2225] 무수 디클로로메탄 (3.04 mL) 중 tert-부틸 1-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-4-카복실레이트 (0.25 g, 0.30 mmol) 및 트리플루오로아세트산 (1.04 g, 9.12 mmol)의 용액을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 건조될 때까지 농축시키고 잔사를 건조 디에틸 에테르로 연화하여 0.3 g (95%)의 표제 화합물을 이중 TFA 염으로서 제공하였다. LCMS: $C_{40}H_{52}N_8O_4$, 목표 질량 = 708.9, 검출: m/z = 709.4 $[M+H]^+$.

[2226] 중간체 BB

[2227] 1'-{2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카보닐}-6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2228]

[2229] 단계 1: tert-부틸 6-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트

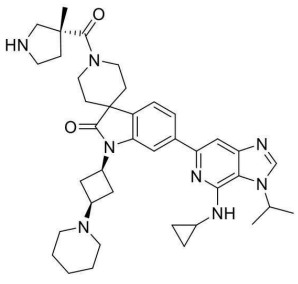
[2230] 무수 DMF (7.22 mL, 0.1 M) 중 2-[(tert-부톡시)카보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카복실산 (0.226 g, 0.93 mmol)의 용액에 DIPEA (0.63 mL, 3.62 mmol) 및 BOP (0.38 g, 0.87 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (0.4 g, 0.72 mmol)을 첨가하고 1.5 시간 동안 추가적으로 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 증발시키고, 잔사를 DCM에 용해시킨 후, 포화 $NaHCO_3$ 수용액을 첨가하고 혼합물을 격렬히 30 분 동안 교반하였다. 유기상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 그리고 건조될 때까지 농축시켰다. 잔사를 DCM:MeOH (0-15% 의 MeOH)로 용출하는 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 0.36 g (64% 수율)의 표제 화합물을 갈색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{45}H_{60}N_8O_4$ 목표 질량 = 777.03, 검출 m/z = 778.40 $[M+H]^+$.

[2231] 단계 2: 1'-{2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카보닐}-6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2232] 무수 DCM (6.6 mL) 중 tert-부틸 6-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카복실레이트 (0.36 g, 0.46 mmol)의 용액에 TFA (5.28 mL, 46.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반한 후, 진공 하에서 건조될 때까지 농축시켰다. 조잔사를 Et_2O로 연화하여 360 mg (100% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{40}H_{52}N_8O_2$ 목표 질량 = 676.91, 검출 m/z = 678.30 $[M+H]^+$.

[2233] 중간체 CC

[2234] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-1'-[(3R)-3-메틸피롤리딘-3-카보닐]-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2235]

[2236] 단계 1: 벤질 (R)-3-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트

[2237] DMF 중 (3R)-1-[(벤질옥시)카보닐]-3-메틸피롤리딘-3-카복실산 (57 mg, 0.22 mmol)에 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (BOP) (76 mg, 0.27 mmol)를 첨가한 후 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.07 mL, 0.9 mmol) 및 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-

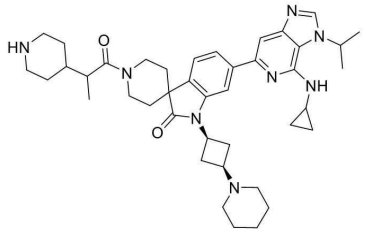
c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (100 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조혼합물을 C18 역상 크로마토그래피 (CH_3CN 및 물로 용출)로 정제하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (116 mg, 80% 수율). LCMS: [$C_{47}H_{58}N_8O_4$], 목표 질량 = 798.5, 검출: m/z = 799.4 $[M+H]^+$.

[2238] 단계 2: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-[(3R)-3-메틸피롤리딘-3-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2239] 에탄올 (2 ml) 및 THF (2 mL) 중 벤질 (R)-3-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)-3-메틸피롤리딘-1-카복실레이트 (116.00 mg, 0.1452 mmol)의 혼합물을 40 mL 바이알에 넣고 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 바이알을 비우고 N_2로 다시 채우기를 3회 반복하였다. 팔라듐 10% (154 mg, 1.45 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 비우고 H_2로 다시 채우기를 3회 반복하였다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 H_2 풍선 하에서 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트의 얇은 층을 통하여 여과하고 건조될 때까지 농축시켰다. 잔사를 CH_3CN 및 물로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (90 mg, 93% 수율). LCMS: [$C_{39}H_{52}N_8O_2$], 목표 질량 = 664.4, 검출: m/z = 665.4 $[M+H]^+$.

[2240] 중간체 DD

[2241] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-1'-[2-(피페리딘-4-일)프로파노일]-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2242]

[2243] 단계 1: tert-부틸 4-(1-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-일)-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-1-카복실레이트

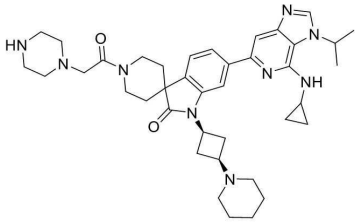
[2244] DMF 및 CH_3CN 중 2-[1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-일]프로판산 (111 mg, 0.43 mmol) 및 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (200 mg, 0.36 mmol)의 혼합물을 클로로(디메틸아미노)메틸리덴]디메틸아자늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (TCFH) (152 mg, 0.54 mmol)로 처리한 후 1-메틸이미다졸 (0.14 mL, 1.81 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 조혼합물을 CH_3CN 및 물로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하였다. 목표 생성물을 분리하여 오프화이트 고체로서 제공하였다 (116 mg, 80% 수율). LCMS: [$C_{46}H_{64}N_8O_4$], 목표 질량 = 792.5, 검출: m/z = 793.5 $[M+H]^+$.

[2245] 단계 2: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-[2-(피페리딘-4-일)프로파노일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2246] HFIP (4 mL) 중 tert-부틸 4-(1-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-1-카복실레이트 (200 mg, 0.25 mmol)의 혼합물을 TFA (0.2 mL, 2.5 mmol)로 처리하고 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 진공에서 농축시켰다. 잔사를 [CH3CN 및 H2O 이동상]의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 150 mg (83%)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 얻었다. LCMS: [$C_{41}H_{56}N_8O_2$] 목표 질량 = 692.5; 검출: m/z = 693.4 $[M+H]^+$.

[2247] 중간체 EE

[2248] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-1'-[2-(피페라진-1-일)아세틸]-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2249]

[2250] 단계 1: tert-부틸 4-(2-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트

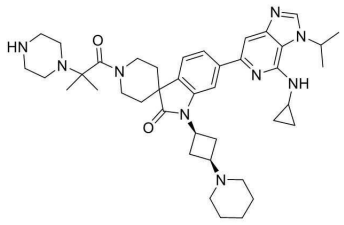
[2251] 중간체 DD (단계 1)6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (200 mg, 0.36 mmmol) 및 [4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일]아세트산 (105 mg, 0.43 mmol)을 출발 물질로 사용하여, 목표 화합물 (TFA 염)을 분리하여 오프화이트 고체로서 제공하였다 (210 mg, 74% 수율). LCMS: [$C_{44}H_{61}N_9O_4$], 목표 질량 = 779.5, 검출: m/z = 780.5 $[M+H]^+$.

[2252] 단계 2: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-[2-(피페라진-1-일)아세틸]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2253] 중간체 DD (단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 4-(2-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-일)-2-옥소에틸)피페라진-1-카복실레이트 (210 mg, 0.269 mmol)를 출발 물질로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (160 mg, 87% 수율). LCMS: [$C_{39}H_{53}N_9O_2$], 목표 질량 = 679.4, 검출: m/z = 680.4 $[M+H]^+$.

[2254] 중간체 FF

[2255] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-1'-[2-메틸-2-(피페라진-1-일)프로파노일]-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2256]

[2257] 단계 1: tert-부틸 4-(1-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-일)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)피페라진-1-카복실레이트

[2258] 중간체 DD (단계 1)와 유사한 절차로 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (200 mg, 0.36 mmmol) 및 2-[4-(tert-부톡시카보닐)피페라진-1-일]-2-메틸프로판산 (118 mg, 0.43 mmol)를 출발 물질로 사용하여, 목표 화합물 (TFA 염)을 분리하여 오프화이트 고체로서 제공하였다 (160 mg, 64% 수율). LCMS: [$C_{46}H_{65}N_9O_4$], 목표 질량 = 807.5, 검출: m/z = 808.5 $[M+H]^+$.

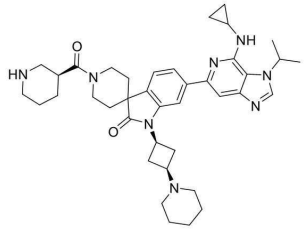
[2259] 단계 2: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-[2-메틸-2-(피페라진-1-

일)프로파노일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2260] 중간체 DD (단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 4-(1-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-일)-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)피페라진-1-카복실레이트 (159 mg, 0.197 mmol)를 출발 물질로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (120 mg, 86% 수율). LCMS: [$C_{41}H_{57}N_9O_2$], 목표 질량 = 707.5, 검출: m/z = 708.4 $[M+H]^+$.

[2261] 중간체 GG

[2262] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-1'-[(3S)-피페리딘-3-카보닐]-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2263]

[2264] 단계 1: tert-부틸 (S)-3-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3R)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트

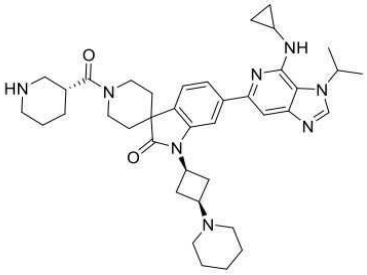
[2265] 중간체 DD (단계 1)와 유사한 절차로 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) 및 (3S)-1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-3-카복실산 (112 mg, 0.43 mmol)를 출발 물질로 사용하여, 목표 화합물 (TFA 염)을 분리하여 오프화이트 고체로서 제공하였다 (200 mg, 72% 수율). LCMS: [$C_{44}H_{60}N_8O_4$], 목표 질량 = 764.5, 검출: m/z = 765.9 $[M+H]^+$.

[2266] 단계 2: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-[(3S)-피페리딘-3-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2267] 중간체 DD (단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 (S)-3-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3R)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트 (200 mg, 0.261 mmol)를 출발 물질로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (120 mg, 69% 수율). LCMS: [$C_{39}H_{52}N_8O_2$], 목표 질량 = 664.4, 검출: m/z = 665.4 $[M+H]^+$.

[2268] 중간체 HH

[2269] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-1'-[(3R)-피페리딘-3-카보닐]-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2270]

[2271] 단계 1: tert-부틸 (R)-3-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트

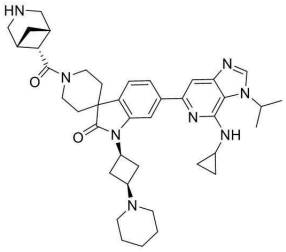
[2272] 중간체 DD (단계 1)와 유사한 절차로 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) 및 (3R)-1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-3-카복실산 (111 mg, 0.43 mmol)를 출발 물질로 사용하여, 목표 화합물을 분리하여 오프화이트 고체로서 제공하였다 (220 mg, 79% 수율). LCMS: [$C_{44}H_{60}N_8O_4$], 목표 질량 = 764.5, 검출: m/z = 765.9 $[M+H]^+$.

[2273] 단계 2: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-[(3R)-피페리딘-3-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2274] 중간체 DD (단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 (R)-3-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트 (210 mg, 0.275 mmol)를 출발 물질로 사용하여, 표제 화합물을 분리하여 오프화이트 고체로서 제공하였다 (110 mg, 60% 수율). LCMS: [$C_{39}H_{52}N_8O_2$], 목표 질량 = 664.4, 검출: m/z = 665.4 $[M+H]^+$.

[2275] 중간체 II

[2276] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-1'-[(1R,5S,6S)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-카보닐]-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2277] 

[2278] 단계 1: tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트

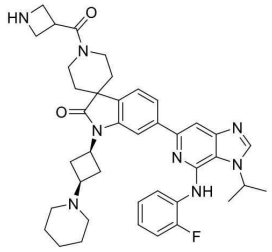
[2279] 중간체 DD (단계 1)와 유사한 절차로 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (200 mg, 0.36 mmmol) 및 (1R,5S,6s)-3-(tert-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-카복실산 (106 mg, 0.43 mmol)를 출발 물질로 사용하여, 목표 화합물을 분리하여 오프화이트 고체로서 제공하였다 (180 mg, 64% 수율). LCMS: [$C_{45}H_{60}N_8O_4$], 목표 질량 = 776.5, 검출: m/z = 777.9 $[M+H]^+$.

[2280] 단계 2: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-[(1R,5S,6s)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2281] 중간체 DD (단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 (1R,5S,6s)-6-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카복실레이트 (200 mg, 0.257 mmol)를 출발 물질로 사용하여, 표제 화합물을 분리하여 오프화이트 고체로서 제공하였다 (190 mg, 100% 수율). LCMS: [$C_{40}H_{52}N_8O_2$], 목표 질량 = 676.4, 검출: m/z = 677.7 $[M+H]^+$.

[2282] 중간체 JJ

[2283] 1'-(아제티딘-3-카보닐)-6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일}-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2284]

[2285] 단계 1: tert-부틸 3-(6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)아제티딘-1-카복실레이트

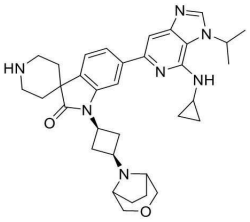
[2286] 중간체 DD (단계 1)와 유사한 절차로 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 C) (20 mg, 0.033 mmmol) 및 1-(tert-부톡시카보닐)아제티딘-3-카복실산 (6.6 mg, 0.033 mmol)을 출발 물질로 사용하여, 목표 화합물을 분리하여 오프화이트 고체로서 제공하였다 (21 mg, 81% 수율). LCMS: [$C_{45}H_{55}N_8O_4$], 목표 질량 = 790.4, 검출: m/z = 791.9 $[M+H]^+$.

[2287] 단계 2: 1'-(아제티딘-3-카보닐)-6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2288] 중간체 DD(단계 2)와 유사한 절차로 tert-부틸 3-(6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)아제티딘-1-카복실레이트 (21 mg, 0.025 mmol)를 출발 물질로 사용하여, 표제 화합물을 분리하여 오프화이트 고체로서 제공하였다 (8 mg, 30% 수율). LCMS: [$C_{40}H_{47}FN_8O_2$], 목표 질량 = 690.4, 검출: m/z = 691.7 $[M+H]^+$.

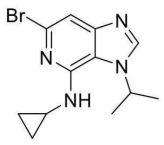
[2289] 중간체 KK

[2290] 1-((1S,3S)-3-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)사이클로부틸)-6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온



[2291]

[2292] 단계 1: 6-브로모-N-사이클로프로필-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-4-아민

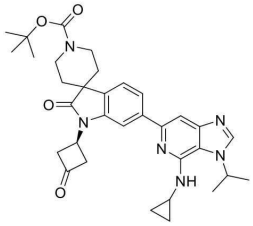


[2293]

[2294] 6-브로모-4-클로로-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘 (WO2020092528A1의 중간체 0540) (3 g, 11.6 mmol) 및 아미노사이클로프로판 (6.8 g, 119 mmol)의 혼합물을 50 ℃로 16 시간 동안 가열시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후, EtOAc로 희석시키고, 물로 세척하고 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 농축시켜 표제 화합물을 흰색 거품으로서 제공하였다 (2.6 g, 75% 수율). LCMS: $C_{12}H_{15}BrN_4$ 목표 질량: 294.1, 검출: m/z = 295.6 $[M+H]^+$.

[2295] 단계 2: tert-부틸 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-(3-옥소사

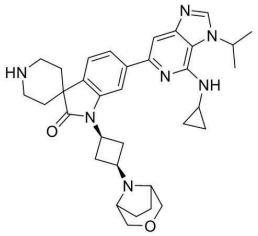
이클로부틸)스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트



[2296]

[2297] Tert-부틸 2-옥소-1-(3-옥소사이클로부틸)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (WO2020092528A1의 중간체 0557) (2 g, 4.03 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (329.0 mg, 0.4 mmol), 6-브로모-N-사이클로프로필-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-4-아민 (1.2 g g, 0.17 mmol), 1N 탄산나트륨 수용액 (12 mL, 12.1 mmol) 및 1,4-디옥산 (10mL)을 마이크로파 바이알에 합치고, 밀봉하고, 100 ℃에서 60 분 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 여과한 후 실리카 겔 상에서 농축시키고 순상 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.8 g, 76% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{33}H_{40}N_6O_4$ 목표 질량: 584.7, 검출: m/z = 585.7 [M+H]+.

[2298] 단계 3: 1-((1s,3s)-3-(3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일)사이클로부틸)-6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온

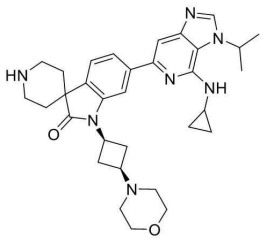


[2299]

[2300] Tert-부틸 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-(3-옥소사이클로부틸)스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (0.2 g, 0.34 mmol, 트리에틸아민 (0.24 mL, 1.71 mmol), 및 3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 (0.046 g. 0.41 mmol)의 혼합물을 DCM (1.0 mL) 및 DMSO (0.1 mL)에 용해시키고 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (217 mg, 1.03 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하고 포화 염화암모늄 수용액에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 농축시키고 HFIP (3.8 mL) 중 TFA (0.2 mL, 2.6 mmol)로 실온에서 1 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시켰고 CH_3CN/H_2O로 용출하는 C18 역상 컬럼으로 정제하여 표제 화합물 흰색 거품으로서 제공하였다 (120 mg, 69% 수율). LCMS: $C_{34}H_{43}N_7O_2$ 목표 질량: 581.4, 검출: m/z = 582.6 $[M+H]^+$.

[2301] 중간체 LL

[2302] 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일)-1-((1S,3S)-3-모폴리노사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온



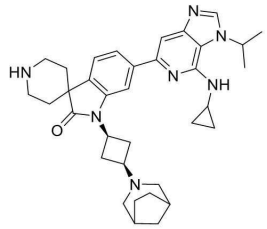
[2303]

[2304] 중간체 KK의 단계 3과 유사한 절차로 tert-부틸 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-(3-옥소사이클로부틸)스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (100 mg, 0.2 mmol), 및 모르폴린 (100 mg, 1.01 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 분리하여 TFA 염의 오프화이트 고체로서 제공하였다

(95 mg, 100% 수율). LCMS: [$C_{32}H_{41}N_7O_2$], 목표 질량 = 555.3, 검출: m/z = 556.5 $[M+H]^+$.

[2305] 중간체 MM

[2306] 1-((1S,3S)-3-(3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)사이클로부틸)-6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온

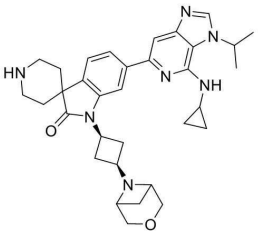


[2307]

[2308] 중간체 KK의 단계 3과 유사한 절차로 tert-부틸 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-(3-옥소사이클로부틸)스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (300 mg, 0.51 mmol), 및 3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 (111 mg, 0.77 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 분리하여 TFA 염의 오프화이트 고체로서 제공하였다 (195 mg, 66 % 수율) . LCMS: [$C_{35}H_{45}N_7O$], 목표 질량 = 579.4, 검출: m/z = 580.5 $[M+H]^+$.

[2309] 중간체 NN

[2310] 1-((1S,3S)-3-(3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)사이클로부틸)-6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온

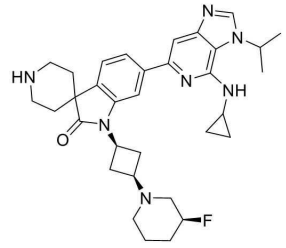


[2311]

[2312] 중간체 KK의 단계 3과 유사한 절차로 tert-부틸 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-(3-옥소사이클로부틸)스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (200 mg, 0.34 mmol), 및 3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄 (139 mg, 0.51 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 분리하여 TFA 염의 오프화이트 고체로서 제공하였다 (180 mg, 94 % 수율). LCMS: [$C_{33}H_{41}N_7O_2$], 목표 질량 = 567.3, 검출: m/z = 568.5 $[M+H]^+$.

[2313] 중간체 OO

[2314] 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일)-1-((1R,3S)-3-((S)-3-플루오로피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온



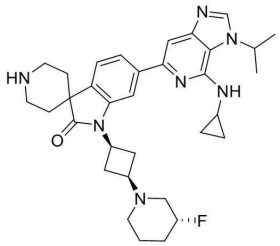
[2315]

[2316] 중간체 KK의 단계 3과 유사한 절차로 tert-부틸 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-(3-옥소사이클로부틸)스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (320 mg, 0.55 mmol),

및 (3S)-3-플루오로피페리딘 (68 mg, 0.66 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 분리하여 TFA염의 오프화이트 고체로서 제공하였다 (120 mg, 40 % 수율). LCMS: [$C_{33}H_{42}FN_7O$], 목표 질량 = 571.3, 검출: m/z = 572.5 $[M+H]^+$.

[2317] 중간체 PP

[2318] 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일)-1-((1R,3S)-3-((S)-3-플루오로피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온

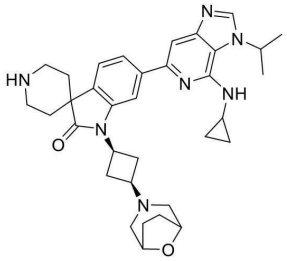


[2319]

[2320] 중간체 KK의 단계 3과 유사한 절차로 tert-부틸 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-(3-옥소사이클로부틸)스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (320 mg, 0.55 mmol), 및 (3R)-3-플루오로피페리딘 (68 mg, 0.66 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 TFA염으로서 오프화이트 고체로서 제공하였다 (140 mg, 45 % 수율). LCMS: [$C_{33}H_{42}FN_7O$], 목표 질량 = 571.3, 검출: m/z = 572.5 $[M+H]^+$.

[2321] 중간체 QQ

[2322] 1-((1S,3S)-3-(8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일)사이클로부틸)-6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온

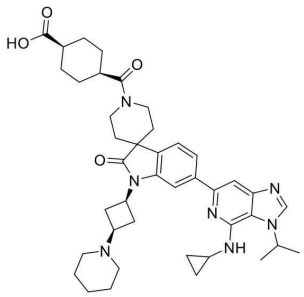


[2323]

[2324] 중간체 KK의 단계 3과 유사한 절차로 tert-부틸 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-(3-옥소사이클로부틸)스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (200 mg, 0.34 mmol), 및 8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄 (46 mg, 0.41 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 분리하여 TFA염의 오프화이트 고체로서 제공하였다 (120 mg, 73% 수율). LCMS: $C_{34}H_{43}N_7O_2$ 목표 질량: 581.4, 검출: m/z = 582.6 $[M+H]^+$.

[2325] 중간체 RR

[2326] (1S,4S)-4-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산



[2327]

[2328] 단계 1: 메틸 (1S,4s)-4-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)사이클로헥산-1-카복실레이트

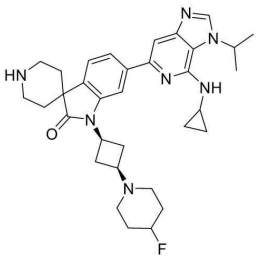
[2329] DMF 중 (1s,4s)-4-(메톡시카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (40.35 mg, 0.22 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄; 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (95.84 mg, 0.22 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.13 mL, 0.10 g, 0.74 mmol)의 혼합물을 10 분 동안 교반하였다. 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (80.00 mg, 0.14 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 후, DCM/MeOH로 용출하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (0.059 g, 56% 수율). LCMS: [$C_{42}H_{55}N_7O_4$], 목표 질량 = 721.4, 검출: m/z = 722.8 $[M+H]^+$.

[2330] 단계 2: (1S,4s)-4-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산

[2331] 0.08 mL의 1 N 수산화리튬 수화물 수용액을 THF (1 mL) 중 메틸 (1S,4s)-4-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)사이클로헥산-1-카복실레이트 (50 mg, 0.069 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 1 N HCl 수용액으로 pH 4까지 산성화하였다. 수성층을 EtOAc로 추출한 후, 유기층을 농축시키고, 잔사를 CH_3CN 및 물로 용출하는 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 오프화이트 고체로서 제공하였다 (0.030g, 61% 수율). LCMS: [$C_{41}H_{53}N_7O_4$], 목표 질량 = 707.4, 검출: m/z = 708.7 $[M+H]^+$.

[2332] 중간체 SS

[2333] 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일)-1-((1S,3S)-3-(4-플루오로피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온

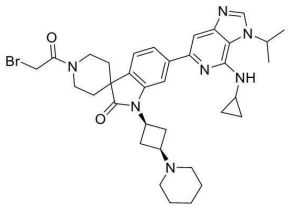


[2334]

[2335] 중간체 KK의 단계 3과 유사한 절차로 tert-부틸 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-(3-옥소사이클로부틸)스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-카복실레이트 (200 mg, 0.34 mmol), 및 4-플루오로피페리딘 (46 mg, 0.41 mmol)을 사용하여, 표제 화합물을 분리하여 TFA 염의 오프화이트 고체로서 제공하였다 (120 mg, 63 % 수율). LCMS: [$C_{33}H_{42}FN_7O$], 목표 질량 = 571.3, 검출: m/z = 572.5 $[M+H]^+$.

[2336] 중간체 TT

[2337] 1'-(2-브로모아세틸)-6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온



[2338]

[2339] DCM (1 mL) 중 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (50 mg, 0.903 mmol) 및 트리에틸아민 (0.038 mL, 0.27 mmol)의 냉각된 (0 ℃) 용액에 2-브로모아세틸 브로마이드 (18 mg, 0.093 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃에서 1 시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물에 붓고 (10 mL) DCM으로 추출하였다 (3 x 10 mL). 합친 유기층을 무수 황산나트륨으로 건조시켰고 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 역상 isco (CH_3CN/물로 용출)로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다 (20 mg, 33%). LCMS: [$C_{35}H_{44}BrN_7O_2$], 목표 질량 = 674.3, 검출: m/z = 675.5 $[M+H]^+$.

[2340] 실시예

[2341] 정제 절차

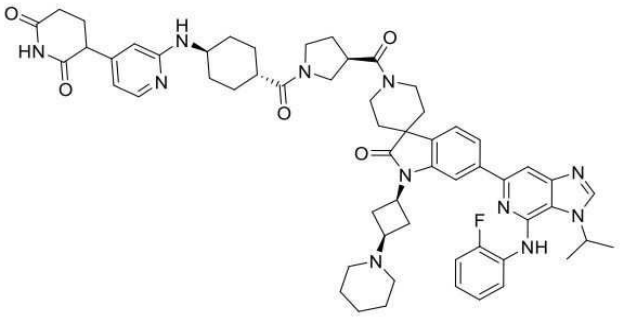
[2342] (물-0.1% 포름산)/아세토나이트릴, (물-10 mmol/L NH_4HCO_3)/아세토나이트릴, 또는 (물-10 mmol/L NH_4HCO_3)/아세토나이트릴과 같은 용매 시스템을 사용하여, 분취-스케일 HPLC을 SunFire Prep C18 OBD, XBridge Prep OBD C18 및 Xbridge Shield RP18 OBD와 같은 컬럼을 사용함으로써 수행하였다. 크로마토그래피 A는 일반적으로 사전-팩킹된 카트리지에서, 헥산 또는 석유 에테르 중 EtOAc의 혼합물로 용출시키는 실리카 겔 상 정제를 지칭하고; 크로마토그래피 B는 DCM 중 MeOH의 혼합물을 이용하는 용출을 지칭하고; 크로마토그래피 C는 물 중 아세토나이트릴의 혼합물로 용출시키는 C18 역상 실리카 겔의 사용을 지칭한다. 입체화학 없이 그려진 화합물은 생물학적 실시예에서 라세미 또는 부분입체이성질체 혼합물로서 테스트하였다.

[2343] 약어

[2344] 실시예에서 사용된 약어는 하기를 포함한다: aq (수용액), BOP (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트, BINAP (2,2-비스(디페닐포스피노)-1,1-비나프틸), Bn (벤질), Boc (tert-부톡시카보닐), CBz: (벤질옥시카보닐), HATU (*N*-[(디메틸아미노)-1H-1,2,3-트리아졸로-[4,5-b]피리딘-1-일메틸렌]-N-메틸메탄아미늄 헥사플루오로포스페이트 N-옥사이드), IPA (이소프로필 알코올), DMSO (디메틸 설폭사이드), THF (테트라하이드로퓨란), EtOAc (에틸 아세테이트), ACN (아세토나이트릴), Et_2O (디에틸 에테르), DCM (디클로로메탄), MeOH (메탄올), EtOH (에탄올), DCE (1,2-디클로로에탄), DIC (N,N'-디이소프로필카보디이미드). DME (에틸렌 글리콜 디메틸 에테르), TEA (트리메틸아민), TFA (트리플루오로아세트산), DIEA (N,N-디이소프로필에틸아민), DIPEA (*N,N*-디이소프로필에틸아민), DMF (*N,N*-디메틸포름아미드), MTBE (메틸 tert-부틸 에테르), NMP (*N*-메틸-2-피롤리돈), N,N-디메틸아세트아미드 (DMA), EDCI (1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드), HFIP (헥사플루오로이소프로판올), HOBT (하이드록시벤조트리아졸), STAB (소듐 트리아세톡시보로하이드라이드), $Pd_2(dba)_3$ (트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐), $Pd(dppf)Cl_2$ ([1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)), PE (석유 에테르), RuPhos (팔라다사이클 3세대: 메탄설포나토(2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-비스(디메틸아미노)-1,1'-비페닐)(2'-아미노-1,1'-비페닐-2-일)팔라듐(II)), SFC (초임계 유체 크로마토그래피), T_3P (프로판포스폰산 고리형 무수물), 잔트포스 (9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐), TFA (트리플루오로아세트산), rt 또는 RT (실온), anh (무수), eq. 또는 eqiv. (당량), FC (플래시 크로마토그래피), h 또는 hr (시간), LCMS (액체 크로마토그래피-질량 분석법), min (분), NMR (핵자기공명 분광학), uplc (초고성능 액체 크로마토그래피).

[2345] 실시예 1

[2346] (3RS)-3-(2-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}피리딘-4-일)피페리딘-2,6-디온

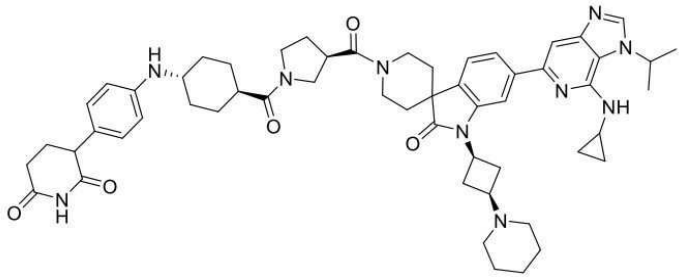


[2347]

[2348] (3R)-1-((1r,4R)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 1) (7 mg, 0.016 mmol), EDCI (4.7 mg, 0.025 mmol) 및 HOBT (3.8 mg, 0.025 mmol)의 혼합물을 DMF (0.2 mL) 및 DIPEA (0.013 mL, 9.4 mg, 0.074 mmol)에 용해시키고, 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 조반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (4.6 mg, 26% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{68}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1018.2, 검출: m/z = 1018.8 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.90 (t, J = 4.3 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 8.5, 4.1 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 1H), 7.22 (dp, J = 8.9, 5.2, 4.5 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.29 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 4H), 4.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 12.2, 4.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 1H), 2.88 (dq, J = 19.6, 12.1, 8.9 Hz, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.69 (ddd, J = 17.4, 12.0, 5.0 Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.28 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.88 (d, J = 13.5 Hz, 3H), 1.82 - 1.77 (m, 5H), 1.71 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.44 (q, J = 12.5 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 12.2 Hz, 3H).

[2349] 실시예 2

[2350] (3RS)-3-(4-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}페닐)피페리딘-2,6-디온

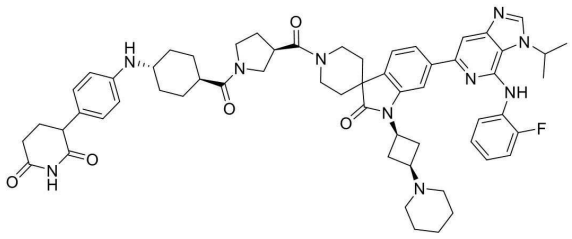


[2351]

[2352] 실시예 2를 실시예 1과 유사한 절차로 (R)-1-((1R,4R)-4-((4-((RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 2) (7 mg, 0.018) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.018)를 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (10.4 mg, 57% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{70}N_{10}O_5$], 목표 질량 = 963.2, 검출: m/z = 964.8 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.92 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.97 (dt, J = 15.0, 7.5 Hz, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.67 - 3.49 (m, 5H), 3.07 (s, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.91 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 1H), 2.60 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.27 (dd, J = 33.5, 7.1 Hz, 3H), 2.15 (s, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 7H), 1.91 (s, 3H), 1.79 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.72 - 1.57 (m, 9H), 1.53 (d, J = 14.6 Hz, 3H), 1.31 (s, 2H), 1.13 (s, 2H), 0.93 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

[2353] 실시예 3

[2354] (3RS)-3-(4-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}페닐)피페리딘-2,6-디온

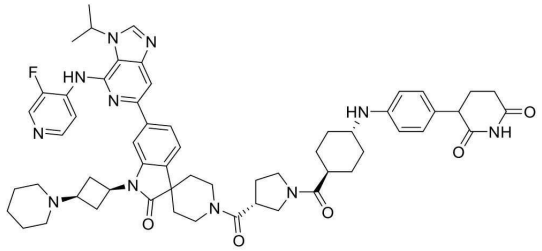


[2355]

[2356] 실시예 3을 실시예 1과 유사한 절차로 (R)-1-((1R,4R)-4-((4-((RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 2) (7 mg, 0.016 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (10.2 mg, 55% 수율). LCMS: [$C_{59}H_{69}FN_{10}O_5$], 목표 질량 = 1017.2, 검출: m/z = 1017.7 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.92 (s, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.53 (q, J = 8.3, 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 3H), 5.32 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 14.2 Hz, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 2H), 3.55 (s, 4H), 3.08 (s, 2H), 3.05 - 2.90 (m, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 1H), 2.59 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.15 (s, 5H), 2.08 - 1.88 (m, 7H), 1.86 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 6.6 Hz, 8H), 1.58 (dt, J = 32.9, 12.9 Hz, 5H), 1.31 (s, 1H).

[2357] 실시예 4

[2358] 3-(4-(((1R,4r)-4-((R)-3-(6-(4-((3-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피롤리딘-1-카보닐)사이클로헥실)아미노)페닐)피페리딘-2,6-디온



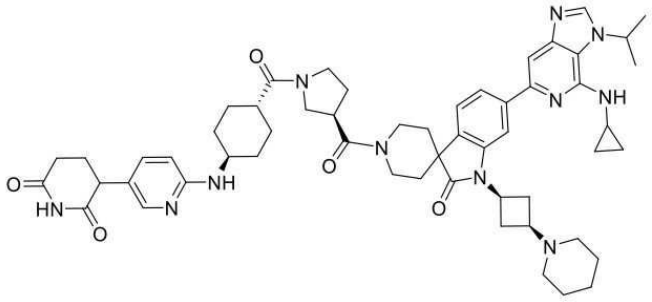
[2359]

[2360] BOP 커플링을 사용하고 실시예 10과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. 유리 염기의 오프화이트 고체 (5 mg, 0.0049 mmol, 8 수율)로서 제공하였다. LCMS: [$C_{58}H_{68}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1017.5, 검출: m/z = 1018.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.70 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.88 - 7.67 (m, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.18 (p, *J* = 6.7, 6.7, 6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.5, 5.2 Hz, 1H), 3.27 - 3.17 (m, 9H), 3.14 (s, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 7H), 2.25 (s, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 3H), 1.82 - 1.63 (m, 6H), 1.56 (dd, *J* = 37.1, 6.6 Hz, 11H), 1.28 - 1.07 (m, 4H).

[2361] 실시예 5

[2362] (3RS)-3-(6-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-

일}카보닐)피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

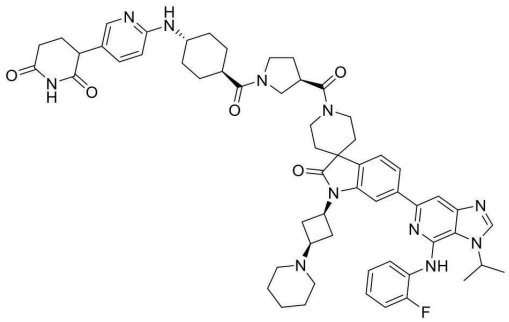


[2363]

[2364] 실시예 5를 실시예 1과 유사한 절차로 (3R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 3) (9 mg, 0.022 mmol) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.018 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (4.6 mg, 25% 수율). LCMS: $C_{55}H_{69}N_{11}O_5$ 목표 질량 964.2, 검출 m/z = 964.7 $[M+H]^+$.

[2365] 실시예 6

[2366] (3RS)-3-(6-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

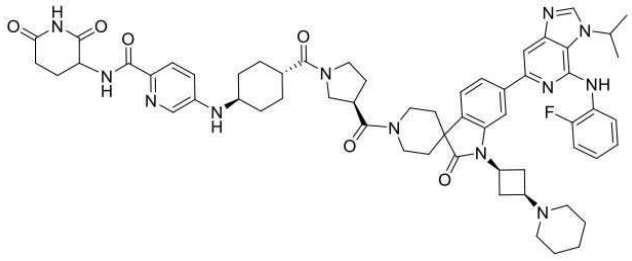


[2367]

[2368] BOP 커플링을 사용하고 실시예 24와 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. (흰색 고체, 67 mg, 68% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{68}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1017.5, 검출: m/z = 1018.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm): 10.93 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (td, *J* = 12.6, 10.9, 5.9 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 7.4, 4.1 Hz, 2H), 7.08 - 6.95 (m, 1H), 5.28 (p, *J* = 6.6, 6.6, 6.5, 6.5 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 12.9, 5.0 Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (s, 4H), 3.35 (d, *J* = 13.2 Hz, 3H), 2.86 (dt, *J* = 21.7, 12.7, 12.7 Hz, 5H), 2.69 (ddt, *J* = 17.7, 12.7, 6.3, 6.3 Hz, 4H), 2.60 - 2.52 (m, 1H), 2.24 (tt, *J* = 12.3, 12.3, 6.2, 6.2 Hz, 1H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 4H), 1.86 (d, *J* = 15.1 Hz, 3H), 1.78 (d, *J* = 15.1 Hz, 4H), 1.68 (t, *J* = 6.3, 6.3 Hz, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 7H), 1.52 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.42 - 1.29 (m, 3H).

[2369] 실시예 7

[2370] N-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-5-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}피리딘-2-카복스아미드

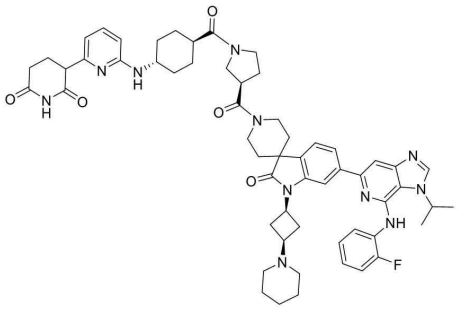


[2371]

[2372] 실시예 7을 실시예 1과 유사한 절차로 tert-부틸 (3R)-1-((1r,4R)-4-((6-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)카바모일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실레이트 (중간체 4) (12 mg, 0.026 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (3.6 mg, 19% 수율). LCMS: [$C_{59}H_{69}FN_{12}O_6$], 목표 질량 = 1061.2, 검출: m/z = 1062.0 $[M+H]^+$.

[2373] 실시예 8

[2374] (3RS)-3-(6-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}피리딘-2-일)피페리딘-2,6-디온

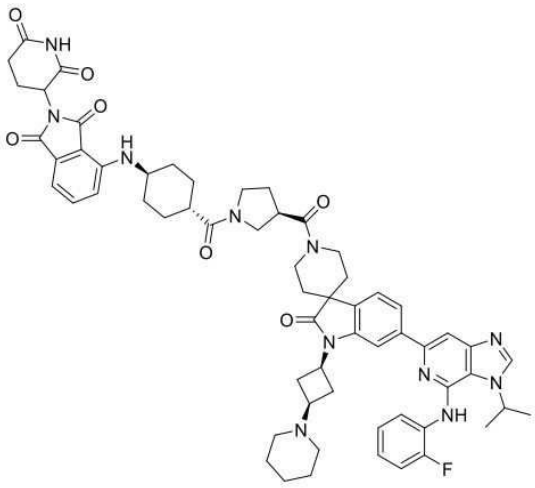


[2375]

[2376] 실시예 8을 실시예 1과 유사한 절차로 (3R)-1-((1r,4R)-4-((6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (7 mg, 0.016 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (4.9 mg, 29% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{68}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1018.2, 검출: m/z = 1019.6 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.90 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.35 - 5.25 (m, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.51 (dd, J = 17.1, 8.3 Hz, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.90 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.86 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.14 (dd, J = 14.8, 8.1 Hz, 6H), 2.04 - 1.96 (m, 2H), 1.88 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 13.9 Hz, 4H), 1.71 (s, 4H), 1.60 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.55 - 1.40 (m, 4H), 1.29 (m, 2H).

[2377] 실시예 9

[2378] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온

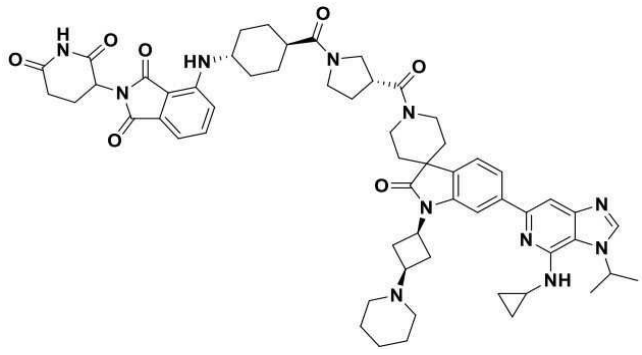


[2379]

[2380] 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (50.00 mg, 0.08 mmol) 및 BOP (47.30 mg, 0.11 mmol)를 디메틸포름아미드 (2.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.06 mL, 42.53 mg, 0.33 mmol)에 용해시키고 실온에서 5 분 동안 교반하였다. (3R)-1-((1r,4R)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 6) (40.85 mg, 0.08 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 역 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (42.3 mg, 46% 수율). LCMS: [$C_{61}H_{68}FN_{11}O_7$], 목표 질량 = 1085.5, 검출: m/z = 1087.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.03 (s, 1H), 9.02 - 8.97 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 3H), 7.28 - 7.24 (m, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.5, 5.4 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.97 (d, *J* = 14.5 Hz, 3H), 3.82 (dd, *J* = 15.6, 8.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.63 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 5H), 3.09 (s, 1H), 3.02 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.90 (q, *J* = 15.6 Hz, 6H), 2.75 (t, *J* = 14.5 Hz, 2H), 2.61 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.28 (s, 2H), 2.22 (d, *J* = 12.9 Hz, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.04 (d, *J* = 14.3 Hz, 3H), 1.94 (s, 5H), 1.86 (s, 2H), 1.75 (d, *J* = 6.7 Hz, 8H), 1.70 (s, 1H), 1.59 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.40 (q, *J* = 12.2 Hz, 2H).

[2381] 실시예 10

[2382] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온



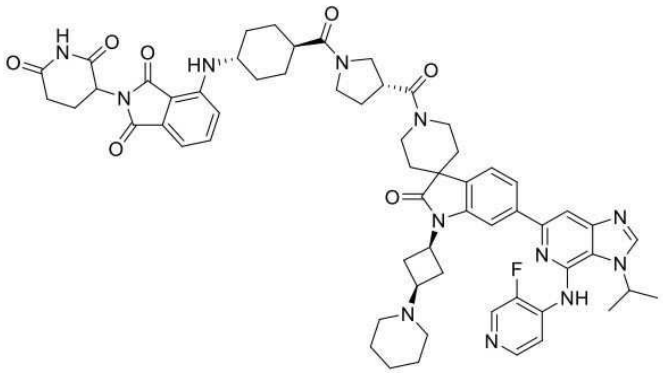
[2383]

[2384] DMF (3 mL) 중 중간체 6 (100 mg, 0.2016 mmol)의 용액에 BOP (9 mg, 0.2016 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.12 mL, 0.62 mmol, 4 당량)을 실온에서 10 분 동안 첨가하였다. 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-1,3,5-트리아자-3*H*-인덴-6-일]-1-[(1*s*,3*s*)-3-피페리디노사이클로부틸]스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (86 mg, 0.155 mmol, 1 당량)을 첨가하고 실온에서 1 시간 동안 교반을 계속하였다. 반응 혼합물을 워크업 없이

직접 HPLC에 로딩하여 목표 생성물을 TFA 염으로서 제공하였고 이를 NH_4OH 수용액 (0.3%, 0.5 mL, 1.2 당량)으로 처리하고 DCM으로 추출하였다 (3 x 0.5 mL). 합친 유기층을 Na_2SO_4를 사용해 건조시키고 농축시켜 표제 화합물 (밝은 황색 고체, 71 mg, 0.0689 mmol, 34% 수율)을 유리 염기로서 제공하였다. LCMS: [$C_{58}H_{69}N_{11}O_7$], 목표 질량 = 1031.5, 검출: m/z = 1033.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 9.0, 7.0, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.7, 3.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.13 - 5.07 (m, 1H), 5.03 (dd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.25 (m, 1H), 3.97 - 3.74 (m, 4H), 3.68 (dd, *J* = 32.4, 8.5 Hz, 2H), 3.05 - 2.73 (m, 11H), 2.64 - 2.52 (m, 1H), 2.48 - 2.43 (m, 5H), 2.20 - 1.99 (m, 4H), 1.90 - 1.66 (m, 8H), 1.64 - 1.52 (m, 4H), 1.50 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.43 - 1.28 (m, 3H), 1.28 - 1.20 (m, 1H), 0.82 (m, 1H), 0.62 (m, 1H).

[2385] 실시예 11

[2386] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온

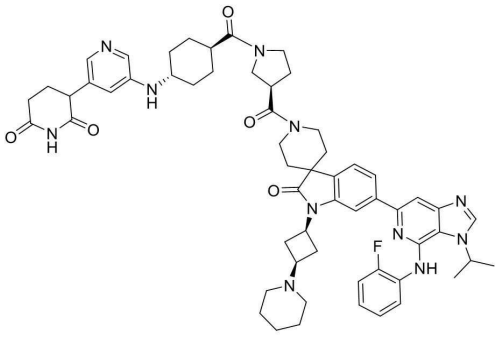


[2387]

[2388] 실시예 11을 실시예 1과 유사한 절차로 (3R)-1-((1r,4R)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 6) (9 mg, 0.018 mmol) 및 6-(4-((3-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (11.2 mg, 61% 수율). LCMS: [$C_{60}H_{67}FN_{12}O_7$], 목표 질량 = 1087.2, 검출: m/z = 1087.3 $[M+H]^+$,

[2389] 실시예 12

[2390] (3RS)-3-(5-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

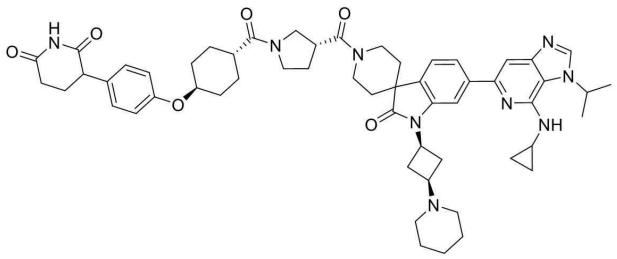


[2391]

[2392] 실시예 12를 실시예 1과 유사한 절차로 (3R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 7) (10 mg, 0.023 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (14 mg, 0.023 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (6 mg, 24% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{68}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1018.2, 검출: m/z = 1018.6 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.03 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 5.29 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.08 (td, J = 14.6, 12.7, 6.4 Hz, 1H), 3.94-3.84 (s, 3H), 3.38 (d, J = 11.0 Hz, 6H), 2.97 - 2.66 (m, 6H), 2.62 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.39 - 2.29 (m, 1H), 2.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 2.01 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 4H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.56 (s, 1H), 1.45 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 1.27 (m, 4H).

[2393] 실시예 13

[2394] 3-(4-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}페닐)피페리딘-2,6-디온

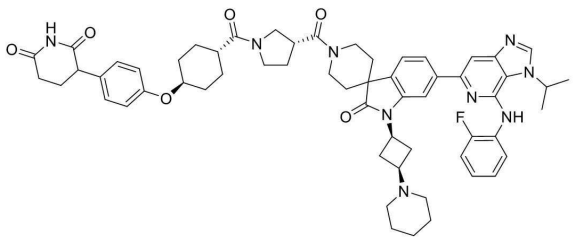


[2395]

[2396] (3R)-1-((1r,4R)-4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 8) (15.5 mg, 0.036 mmol), 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.0 mg, 0.036 mmol), 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (20.77 mg, 0.05 mmol)를 DMF (1.0 mL) 및 DIEA (0.03 mL, 0.14 mmol)에 용해시키고 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 prep-HPLC로 정제하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (29.1 mg, 79% 수율). LCMS: $C_{56}H_{69}N_9O_6$ 목표 질량 = 963.5, 검출: m/z = 964.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.67 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.2, 3.7 Hz, 3H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.93 (dq, *J* = 17.4, 9.2, 7.8 Hz, 1H), 3.81 (q, *J* = 9.2, 7.7 Hz, 3H), 3.77 - 3.54 (m, 5H), 3.16 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 3.03 - 2.95 (m, 2H), 2.90 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 2.65 (ddd, *J* = 36.7, 20.8, 10.9 Hz, 4H), 2.35 - 2.19 (m, 9H), 2.05 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.91 (s, 6H), 1.79 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.67 (s, 2H), 1.52 (dd, *J* = 22.5, 11.6 Hz, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.15 (s, 2H), 0.95 (s, 2H).

[2397] 실시예 14

[2398] 3-(4-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}페닐)피페리딘-2,6-디온

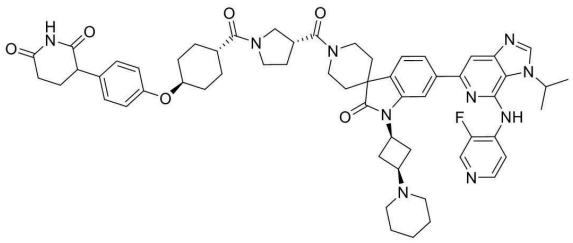


[2399]

[2400] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 (3R)-1-((1r,4R)-4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 8) (15.5 mg, 0.036 mmol) 및 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-[(3R)-피롤리딘-3-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.0 mg, 0.036 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (27.4 mg, 79% 수율). LCMS: $C_{59}H_{68}FN_9O_6$ 목표 질량 = 1017.5, 검출: m/z = 1018.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (s, 3H), 7.20 - 7.14 (m, 3H), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.10 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.74 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 16.8, 7.9 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.31 (s, 4H), 3.10 (s, 1H), 3.01 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 13.9 Hz, 5H), 2.74 - 2.60 (m, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.04 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 17.4 Hz, 6H), 1.86 (s, 2H), 1.75 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.65 (dd, J = 29.0, 14.5 Hz, 2H), 1.50 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.31 (s, 2H).

[2401] 실시예 15

[2402] 3-(4-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}페닐)피페리딘-2,6-디온



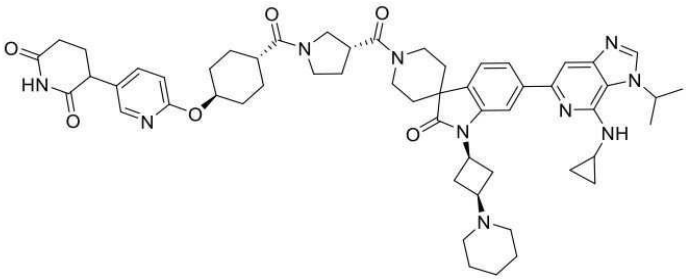
[2403]

[2404] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 (3R)-1-((1r,4R)-4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 8) (15.0 mg, 0.033 mmol) 및 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.0 mg, 0.033 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (29.7 mg, 88% 수율). LCMS: $C_{58}H_{67}FN_{10}O_6$ 목표 질량 = 1018.5, 검출: m/z = 1020.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.80 - 8.73 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 3H), 6.97 - 6.90 (m, 3H), 5.17 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 1H), 3.83 (q, J = 8.8, 7.4 Hz, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (dd, J = 18.7, 10.1 Hz, 5H), 2.97 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.76 - 2.56 (m, 4H), 2.25 - 2.19 (m, 1H), 2.04 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 1.97 (s, 2H), 1.91 (d, J = 18.2 Hz, 5H), 1.79 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 8H), 1.61 - 1.51 (m, 1H), 1.50 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.31 (s, 2H).

[2405] 실시예 16

[2406] (3RS)-3-(6-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-

6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



[2407]

[2408] 단계 1: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-[(3R)-피롤리딘-3-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온:

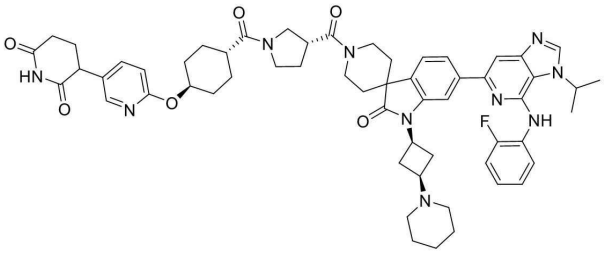
[2409] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (50.00 mg, 0.090 mmol) 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (51.92 mg, 0.117 mmol)를 디메틸포름아미드 (1.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.06 mL, 46.68 mg, 0.361 mmol)에 용해시키고 실온에서 5 분 동안 교반하였다. (3R)-1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (19.44 mg, 0.090 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 보호된 중간체를 역상 플래시 컬럼으로 분리하고, DCM에 용해시키고 디옥산 중 4M HCl로 2 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시켜 HCl 염으로서 사용하였다. (52.4 mg, 89% 수율).

[2410] 단계 2: (3rs)-3-(6-{[(1r,4r)-4-[(3r)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

[2411] 실시예 36과 유사한 절차로 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-[(3R)-피롤리딘-3-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (15.00 mg, 0.02 mmol) 및 (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 9) (7.66 mg, 0.02 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (8.1 mg, 35% 수율). LCMS: $C_{55}H_{68}N_{10}O_6$ 목표 질량 = 964.5, 검출: m/z = 965.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 1H), 6.74 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.85 (dd, J = 12.3, 4.9 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.48 - 3.37 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.92 (d, J = 15.2 Hz, 4H), 2.82 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.56 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.50 - 2.45 (m, 3H), 2.24 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.15 (s, 4H), 1.85 (d, J = 17.2 Hz, 6H), 1.75 (s, 4H), 1.61 (dd, J = 18.1, 9.6 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.49 (s, 8H), 1.25 (s, 1H), 0.84 (s, 3H), 0.63 (s, 2H).

[2412] 실시예 17

[2413] (3RS)-3-(6-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



[2414]

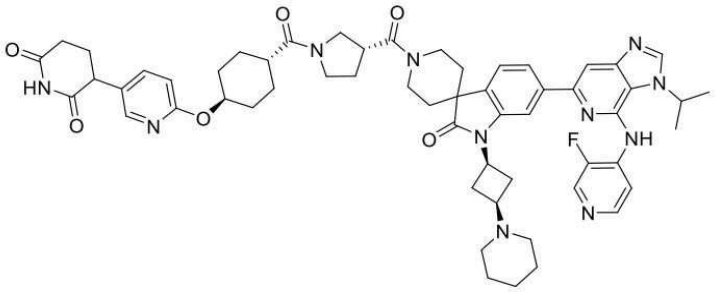
[2415] 단계 1: 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-[(3R)-피롤리딘-3-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2416] (3R)-1-(tert-부톡시카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (24.79 mg, 0.12 mmol) 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (66.22 mg, 0.15 mmol)를 디메틸포름아미드 (1.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.08 mL, 59.54 mg, 0.46 mmol)에 용해시키고 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (70.00 mg, 0.12 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 보호된 중간체를 역상 플래시 컬럼으로 분리하고, DCM에 용해시키고 디옥산 중 4M HCl로 2 시간 동안 처리하였다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시켜 HCl 염으로서 사용하였다. (75 mg, 92% 수율).

[2417] 단계 2: 실시예 36과 유사한 절차로 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-[(3R)-피롤리딘-3-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (15.00 mg, 0.02 mmol) 및 (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 9) (7.07 mg, 0.02 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (12.3 mg, 56% 수율). LCMS: $C_{58}H_{67}FN_{10}O_6$ 목표 질량 = 1018.5, 검출: m/z = 1020.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.04 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.26 (s, 3H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.92 - 3.80 (m, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.63 - 3.51 (m, 4H), 3.29 (ddd, J = 12.9, 10.0, 1.7 Hz, 4H), 2.97 - 2.86 (m, 4H), 2.81 - 2.66 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.20 (s, 2H), 2.04 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.94 (s, 4H), 1.86 (s, 1H), 1.74 (d, J = 6.7 Hz, 8H), 1.56 (s, 3H).

[2418] 실시예 18

[2419] (3RS)-3-(6-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

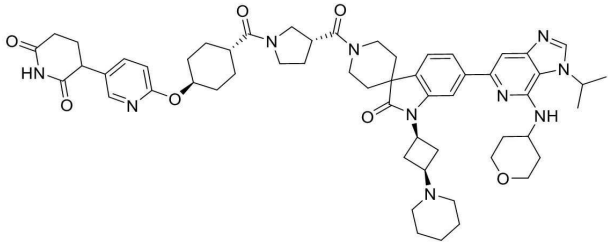


[2420]

[2421] 실시예 17과 유사한 절차를 사용하되 6-(4-((3-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-((R)-피롤리딘-3-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10.00 mg, 0.02 mmol) 및 (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 9) (7.05 mg, 0.02 mmol)을 단계 2의 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (7.8 mg, 43% 수율). LCMS: $C_{57}H_{66}FN_{11}O_6$ 목표 질량 = 1019.5, 검출: m/z = 1021.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.74 (s, 1H), 8.30 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.96 - 3.80 (m, 2H), 3.78 - 3.59 (m, 3H), 3.59 (s, 4H), 3.31 (s, 1H), 3.23 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.90 (t, J = 12.6 Hz, 2H), 2.81 - 2.66 (m, 2H), 2.61 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.28 (s, 5H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.19 (s, 2H), 2.03 (d, J = 15.0 Hz, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.91 (d, J = 15.9 Hz, 5H), 1.83 - 1.62 (m, 8H), 1.61 - 1.51 (m, 3H), 1.33 (d, J = 13.9 Hz, 2H).

[2422] 실시예 19

[2423] (3RS)-3-(6-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(옥산-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

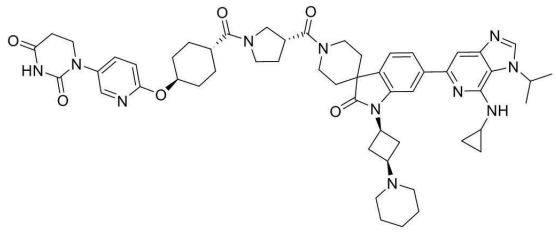


[2424]

[2425] 실시예 17과 유사한 절차를 사용하되 (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 9) (14.4 mg, 0.03 mmol) 및 6-(3-이소프로필-4-((테트라하이드로-2H-피란-4-일)아미노)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-((R)-피롤리딘-3-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.00 mg, 0.03 mmol)을 단계 2의 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (15.1 mg, 44% 수율). LCMS: $C_{57}H_{72}N_{10}O_7$ 목표 질량 = 1008.6, 검출: m/z = 1010.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.05 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 - 7.57 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.58 - 4.51 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.12 (d, J = 11.8 Hz, 5H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.94 - 3.80 (m, 2H), 3.77 (dd, J = 11.7, 7.7 Hz, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 4H), 3.60 (t, J = 10.5 Hz, 4H), 3.56 - 3.48 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.92 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.83 - 2.67 (m, 2H), 2.62 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 5H), 2.18 (s, 2H), 2.00 (q, J = 15.0, 14.5 Hz, 9H), 1.90 (s, 4H), 1.75 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.69 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.57 (t, J = 12.0 Hz, 4H), 1.31 (s, 1H).

[2426] 실시예 20

[2427] 1-(6-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실}옥시}피리딘-3-일)-1,3-디아지난-2,4-디온



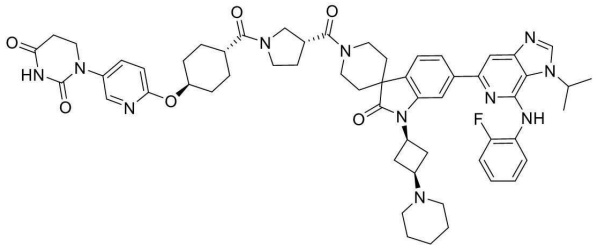
[2428]

[2429] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 (R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 10) (15.5 mg, 0.036 mmol) 및 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.00 mg, 0.04 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (19.5 mg, 54% 수율). LCMS: $C_{54}H_{67}N_{11}O_6$ 목표 질량 = 965.5, 검출: m/z = 966.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.95 (s, 1H), 8.15 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H), 3.84 (dt, J = 16.2, 7.5 Hz, 4H), 3.80 - 3.66 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 21.3, 9.8 Hz, 4H), 3.21 (s, 1H), 3.10 - 3.04 (m, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.95 - 2.81 (m, 5H), 2.62 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.04 (s, 1H), 2.01 (s, 4H), 1.92 (s, 7H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.56 (t, J = 12.2 Hz, 4H), 1.31 (s, 1H),

1.15 (s, 2H), 0.96 (s, 2H).

[2430] 실시예 21

[2431] 1-(6-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}피리딘-3-일)-1,3-디아지난-2,4-디온

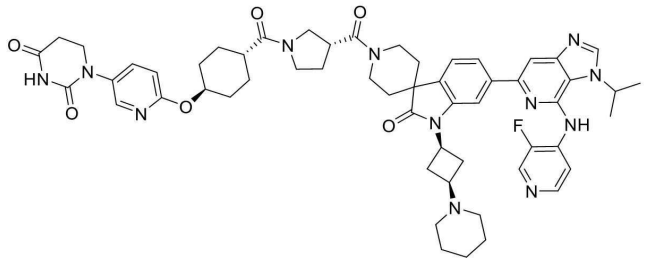


[2432]

[2433] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 (R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 10) (15.5 mg, 0.036 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.0 mg, 0.036 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (21.7 mg, 72% 수율). LCMS: $C_{57}H_{66}FN_{11}O_6$ 목표 질량 = 1019.5, 검출: m/z = 1020.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.33 - 9.18 (m, 1H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.32 (d, J = 11.3 Hz, 3H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.11 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.04 - 3.38 (m, 14H), 3.25 - 2.99 (m, 3H), 2.98 - 2.78 (m, 7H), 2.72 (s, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.42 - 2.22 (m, 4H), 2.18 - 1.83 (m, 11H), 1.78 (d, J = 6.7 Hz, 8H), 1.75 - 1.25 (m, 8H).

[2434] 실시예 22

[2435] 1-(6-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}피리딘-3-일)-1,3-디아지난-2,4-디온



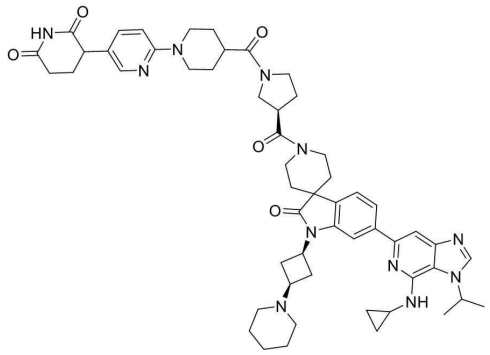
[2436]

[2437] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 (R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 10) (15.5 mg, 0.033 mmol) 및 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.00 mg, 0.033 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (27.7 mg, 80% 수율). LCMS: $C_{56}H_{65}FN_{12}O_6$ 목표 질량 = 1020.5, 검출: m/z = 1021.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.79 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.89 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.86 - 7.65 (m, 3H), 7.58 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.21 - 5.10 (m, 1H), 4.51 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.07 - 3.39 (m, 12H), 3.16 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.05 - 2.76 (m, 6H), 2.61 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 2.10 - 1.86 (m, 9H), 1.85 - 1.68 (m, 4H), 1.65 (dd, J

= 6.7, 3.0 Hz, 6H), 1.61 - 1.27 (m, 4H).

[2438] 실시예 23

[2439] (3RS)-3-(6-{4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피롤리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

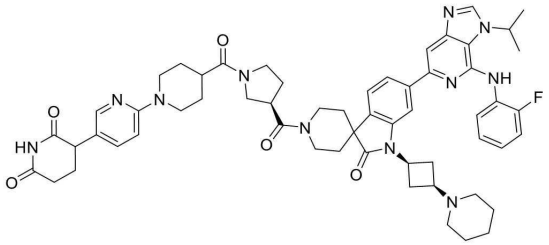


[2440]

[2441] 실시예 23을 실시예 1과 유사한 절차로 (3R)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 11) (10 mg, 0.024 mmol) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (13.3 mg, 0.024 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (7.8 mg, 33% 수율). LCMS: $[C_{54}H_{67}N_{11}O_5]$, 목표 질량 = 950.2, 검출: m/z = 950.7 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.93 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (s, 3H), 7.67 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.34 (s, 3H), 4.29 - 4.20 (m, 4H), 3.97 (s, 1H), 3.90 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.48 (s, 1H), 3.41 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.69 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.28 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.86 (d, J = 14.8 Hz, 5H), 1.76 (s, 4H), 1.67 - 1.59 (m, 5H), 1.54 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.42 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 0.87 (s, 2H), 0.68 (s, 2H).

[2442] 실시예 24

[2443] 3-(6-(4-((R)-3-(6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피롤리딘-1-카보닐)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



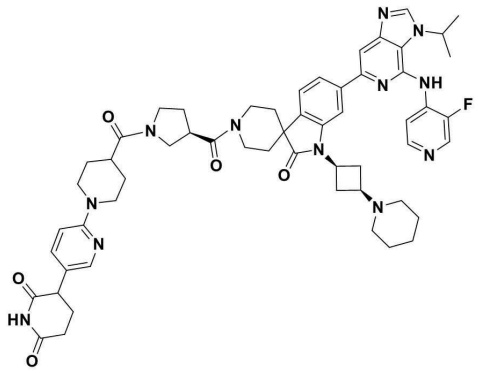
[2444]

[2445] 무수 DMF (0.6 mL) 중 중간체 11(31 mg, 0.07 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (35 mg, 0.06 mmol)의 용액에 BOP (33 mg, 0.07 mmol)를 첨가한 후 10 분 동안 실온에서 교반하고, DIPEA (0.04 mL, 0.23 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 워크업 없이 곧바로 HPLC로 정제하여 목표 화합물을 TFA 염으로서 제공하였다. 결합된 HPLC 분획을 감압 하에 농축시키고 잔사를 NH_4OH 수용액 (0.3%, 0.5 mL)으로 처리한 후, DCM으로 추출하였다 (3 x 0.5 mL). 45 mg (79% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 얻었다. LCMS: $[C_{57}H_{66}FN_{11}O_5]$, 목표 질량 = 1003.5, 검출: m/z = 1003.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz,

DMSO-d_6): δ (ppm): 10.87 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.77 - 7.64 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 1H), 7.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.31 - 5.19 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 4.06 (q, *J* = 8.8, 8.1, 8.1 Hz, 2H), 3.95 - 3.68 (m, 26H), 3.58 - 3.40 (m, 6H), 3.10 (s, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 3H), 2.74 - 2.64 (m, 2H), 2.24 (q, *J* = 12.7, 12.5, 12.5 Hz, 1H), 2.13 (s, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.76 (s, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H).

[2446] 실시예 25

[2447] (3RS)-3-(6-{4-[(3R)-3-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

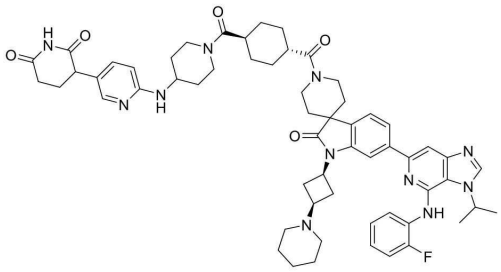


[2448]

[2449] BOP 커플링을 사용하고 실시예 10과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. 유리 염기의 오프화이트 고체 (45 mg, 0.044 mmol, 18%)로서 제공하였다. LCMS: [$C_{56}H_{65}FN_{12}O_5$], 목표 질량 = 1004.5, 검출: m/z = 1005.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.41 - 8.26 (m, 2H), 7.89 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 28.8 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 15.1, 7.4 Hz, 3H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.22 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 11H), 3.58 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.38 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.12 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.04 - 2.87 (m, 1H), 2.82 (s, 5H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.55 (m, 14H), 1.51 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.39 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H).

[2450] 실시예 26

[2451] 3-(6-((1-((1R,4r)-4-(6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



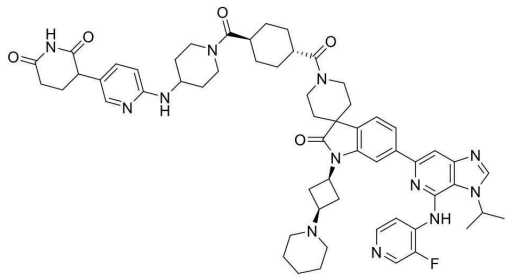
[2452]

[2453] BOP 커플링을 사용하고 실시예 10과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. 유리 염기의 오프화이트 분말 (18 mg, 0.0174 mmol)로서 제공하였다. LCMS: [$C_{59}H_{70}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1031.2, 검출: m/z = 1032.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.58 - 7.49 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.29

(ddd, *J* = 11.3, 7.6, 2.1 Hz, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.25 (p, *J* = 6.5, 6.5, 6.4, 6.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.08 (p, *J* = 9.6, 9.6, 9.1, 9.1 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.83 (m, 6H), 2.95 - 2.78 (m, 10H), 2.77 - 2.62 (m, 9H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.01 - 1.59 (m, 14H), 1.57 (m, 9H), 1.41 (q, *J* = 12.7, 12.4, 12.4 Hz, 2H).

[2454] 실시예 27

[2455] (3RS)-3-[6-({1-[(1r,4r)-4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-일}옥시)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

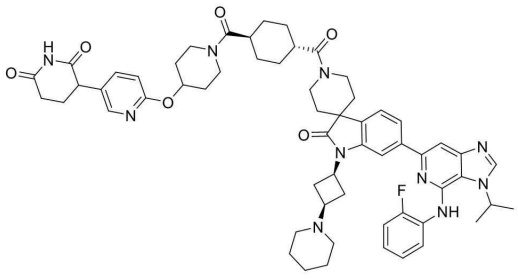


[2456]

[2457] EDCI (9.5 mg, 0.049 mmol)를 DMF (250 μL) 중 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20 mg, 0.033 mmol), HOBT 수화물 (7.6 mg, 0.049 mmol), (1r,4r)-4-[4-({5-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}아미노)피페리딘-1-카보닐]사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 12) (14.5 mg, 0.033 mmol), 및 DIPEA (26 μL, 0.15 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 조반응 혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (16 mg, 46% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{69}FN_{12}O_5$], 목표 질량 = 1032.5, 검출: m/z = 1034.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.94 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.88 (s, 5H), 3.80 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.97 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.83 (s, 5H), 2.68 (d, *J* = 12.8 Hz, 6H), 2.59 (s, 1H), 2.25 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.86 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.79 (s, 2H), 1.71 (s, 7H), 1.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 8H), 1.41 (s, 2H), 1.25 (dd, *J* = 12.4, 5.4 Hz, 2H).

[2458] 실시예 28

[2459] (3RS)-3-[6-({1-[(1r,4r)-4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-일}옥시)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온



[2460]

[2461] 단계 1: (1r,4r)-4-(4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)옥시)피페리딘-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산

[2462] 3-(6-(피페리딘-4-일옥시)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (100.00 mg, 0.35 mmol), (1r,4r)-사이클로헥산-1,4-디카복실산 (65.46 mg, 0.38 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (168.15 mg, 0.38 mmol), 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.24 mL, 178.68 mg, 1.38

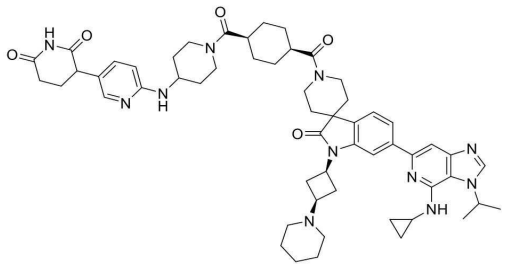
mmol)를 디메틸포름아미드 (2.00 mL)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 역상 플래시 컬럼으로 정제하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다 (20.0 mg, 26% 수율).

[2463] 단계 2:

[2464] 실시예 36과 유사한 절차로 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-[(3R)-피롤리딘-3-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.00 mg, 0.033 mmol) 및 (1r,4r)-4-(4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)옥시)피페리딘-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (14.59 mg, 0.03 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (10.4 mg, 30% 수율). LCMS: $C_{59}H_{69}FN_{10}O_6$ 목표 질량 = 1032.5, 검출: m/z = 1033.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.50 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 7.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.97 (s, 1H), 3.94 (s, 5H), 3.89 (dd, J = 12.1, 5.1 Hz, 1H), 2.89 (s, 9H), 2.84 - 2.67 (m, 2H), 2.29 (dd, J = 12.7, 4.7 Hz, 1H), 2.23 - 2.18 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.85 (m, 20H), 1.65 (s, 4H), 1.31 (s, 3H).

[2465] 실시예 29

[2466] (3RS)-3-[6-({1-[(1s,4s)-4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-일}아미노)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

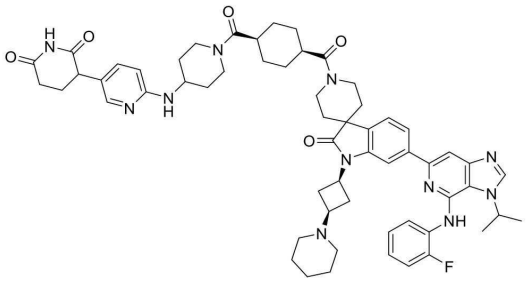


[2467]

[2468] 실시예 27과 유사한 절차로, (1s,4s)-4-(4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 14) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (10.2 mg, 42% 수율). LCMS: [C56H71N11O5], 목표 질량 = 977.6, 검출: m/z = 978.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.86 (s, 1H), 7.90 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.09 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.15 - 5.09 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.49 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.97 - 3.87 (m, 2H), 3.63 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.37 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.90 (s, 6H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.32 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.03 (d, J = 15.3 Hz, 9H), 1.96 (s, 1H), 1.89 (s, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 12H), 1.58 (s, 4H), 1.31 (s, 1H), 1.11 (s, 2H), 0.91 (s, 3H).

[2469] 실시예 30

[2470] (3RS)-3-[6-({1-[(1s,4s)-4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-일}아미노)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

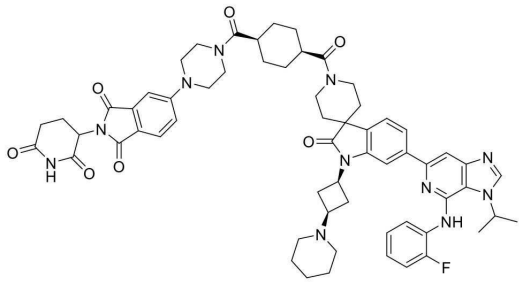


[2471]

[2472] 실시예 27과 유사한 절차로, (1s,4s)-4-(4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 14) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (포름산염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (5.0 mg, 24% 수율). LCMS: [C59H70FN11O5], 목표 질량 = 1031.6, 검출: m/z = 517.2 $[(M+2H)/2]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.53 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.17 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.28 - 5.21 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.97 (s, 14H), 3.76 (dd, *J* = 11.5, 5.1 Hz, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.80 (s, 6H), 2.78 - 2.72 (m, 1H), 2.68 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 4H), 1.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 9H), 1.43 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).

[2473] 실시예 31

[2474] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-5-{4-[(1s,4s)-4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]사이클로헥산카보닐]피페라진-1-일}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온



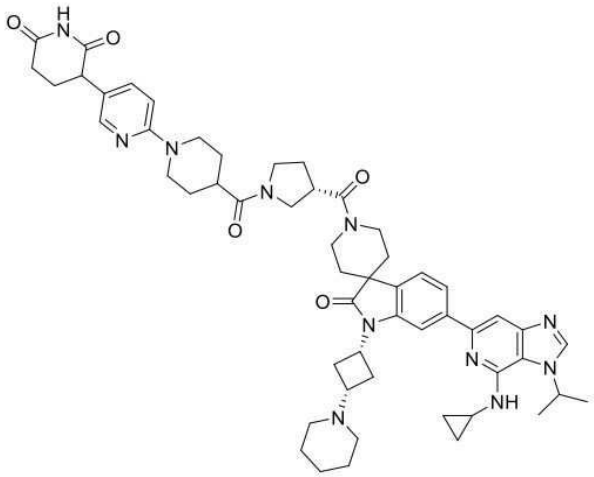
[2475]

[2476] BOP (8.8 mg, 0.020 mmol)를 DMF 중 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 (9.9 mg, 0.015 mmol), (1s,4s)-4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (9.4 mg, 0.018 mmol), 및 DIPEA (10.7 μL, 0.062 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 조혼합물을 역상 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (10.4 mg, 62% 수율). LCMS: [C61H68FN11O7], 목표 질량 = 1085.5, 검출: m/z = 1086.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 9.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 14.7, 8.1 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.25 (dtd, *J* = 13.5, 7.8, 3.0 Hz, 3H), 5.32 (p, *J* = 6.7 Hz, 2H), 5.09 (dd, *J* = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.09 (p, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.76 - 3.72 (m, 5H), 3.62 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H), 3.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.94 - 2.82 (m, 5H), 2.76 - 2.69 (m, 4H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.04 (dd, *J* = 11.1, 5.6 Hz, 2H), 1.89 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 1.75 (d, *J* = 15.4 Hz, 5H), 1.68 (s, 2H), 1.61 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.57 - 1.54 (m, 1H), 1.53 (s, 2H), 1.44 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H).

[2477] 실시예 32

[2478] (3RS)-3-(6-{4-[(3S)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피

롤리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

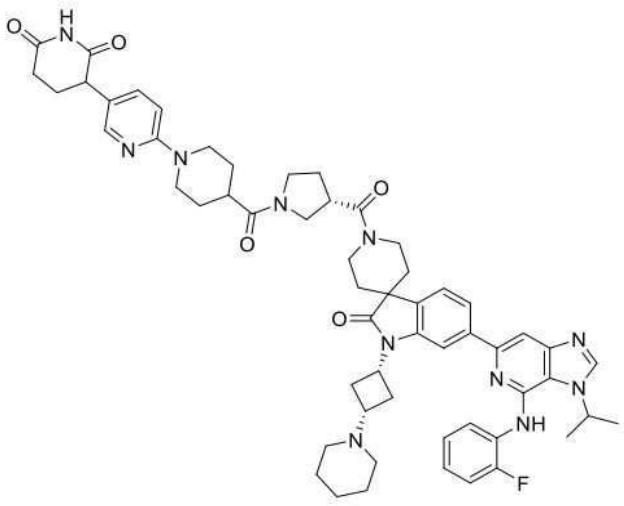


[2479]

[2480] 실시예 32을 실시예 1과 유사한 절차로 (3S)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 16) (10 mg, 0.024 mmol) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (13 mg, 0.024 mmol)을 출발물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (6.7 mg, 29% 수율). LCMS: $[C_{54}H_{67}N_{11}O_5]$, 목표 질량 = 950.2, 검출: m/z = 950.6 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.39 (s, 4H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.27 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.66 - 3.51 (m, 4H), 3.44 (dd, J = 30.3, 9.4 Hz, 3H), 3.10 - 2.98 (m, 3H), 2.93 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 2.82 (t, J = 11.2 Hz, 3H), 2.69 (td, J = 12.6, 6.2 Hz, 1H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.99 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 14.5 Hz, 5H), 1.74 (d, J = 21.5 Hz, 5H), 1.63 (d, J = 14.0 Hz, 4H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.48 - 1.37 (m, 1H), 0.84 (s, 2H), 0.64 (s, 2H).

[2481] 실시예 33

[2482] (3RS)-3-(6-{4-[(3S)-3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



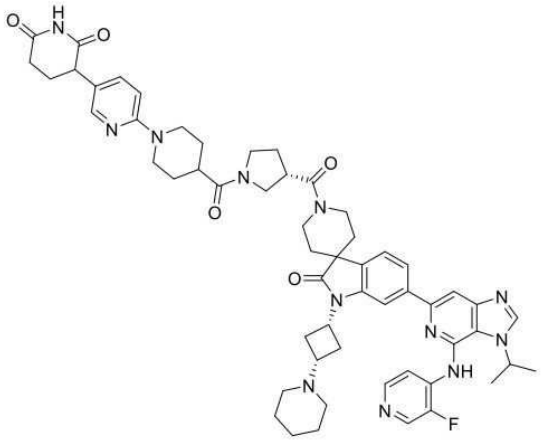
[2483]

[2484] 실시예 33을 실시예 1과 유사한 절차로 (3S)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 16) (10

mg, 0.024 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (15 mg, 0.024 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (3.6 mg, 15% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{66}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1004.2, 검출: m/z = 1004.6 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.63 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 10.8, 3.1 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.50 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.22 (dt, J = 9.7, 4.4 Hz, 2H), 5.29 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 4.10 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.38 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.85 (s, 6H), 2.74 (s, 3H), 2.69 (td, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.48 (s, 2H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 1.99 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 1.78 (s, 5H), 1.71 (s, 3H), 1.67 (m, 3H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.45 (t, J = 12.8 Hz, 1H).

[2485] 실시예 34

[2486] (3RS)-3-(6-{4-[(3S)-3-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

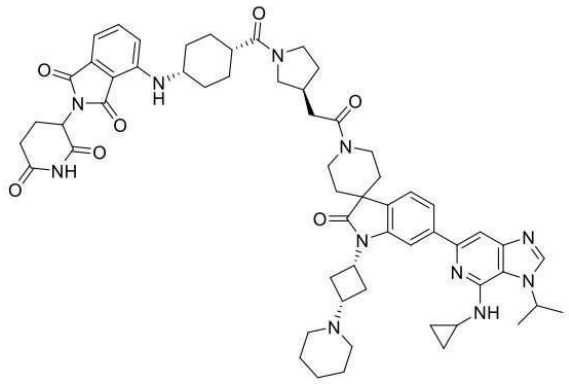


[2487]

[2488] 실시예 34을 실시예 1과 유사한 절차로 (3S)-1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 16) (10 mg, 0.024 mmol) 및 6-(4-((3-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (15 mg, 0.024 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (4.7 mg, 18% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{65}FN_{12}O_5$], 목표 질량 = 1005.2, 검출: m/z = 1005.6 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.89 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.74 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 8.39 - 8.26 (m, 2H), 7.93 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (dt, J = 20.5, 5.3 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.25 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.99 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.84 (s, 6H), 2.69 (td, J = 12.4, 6.1 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.49 (s, 5H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.85 (t, J = 15.8 Hz, 6H), 1.74 (s, 5H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 1.55 (dd, J = 9.4, 6.7 Hz, 6H), 1.44 (s, 1H).

[2489] 실시예 35

[2490] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-{[(1r,4r)-4-[(3S)-3-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-2-옥소에틸)피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온

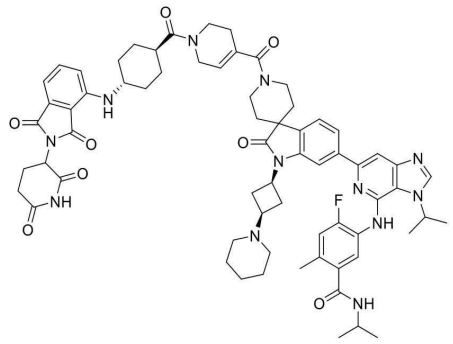


[2491]

[2492] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 및 2-((3S)-1-((1s,4R)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-일)아세트산(중간체 17)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (6.7 mg, 48% 수율). LCMS: [C59H71N11O7], 목표 질량 = 1045.6, 검출: m/z = 1046.7 $[M+H]^+$.

[2493] 실시예 36

[2494] 4-플루오로-2-메틸-5-{[6-(2-옥소-1'-{1-[(1r,4r)-4-({2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일}아미노)사이클로헥산카보닐]-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-카보닐}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일]아미노}-N-(프로판-2-일)벤즈아미드



[2495]

[2496] 단계 1: 4-플루오로-N-이소프로필-5-((3-이소프로필-6-(2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-6-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노)-2-메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드

[2497] DMF (440 μL) 중 4-플루오로-N-이소프로필-5-[(3-이소프로필-6-{2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일}이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노]-2-메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드 (33 mg, 0.044 mmol), 1-(tert-부톡시카보닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-4-카복실산 (10 mg, 0.044 mmol), 및 DIPEA (31 μL, 0.18 mmol)의 혼합물에 BOP (22 mg, 0.051 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DCM (300 μL)으로 희석시키고, HCl (디옥산 중 4N 용액)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 18 시간 동안 추가적으로 교반한 후, 진공에서 농축시켜 표제 화합물을 황색 오일로서 제공하였고 이를 추가 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

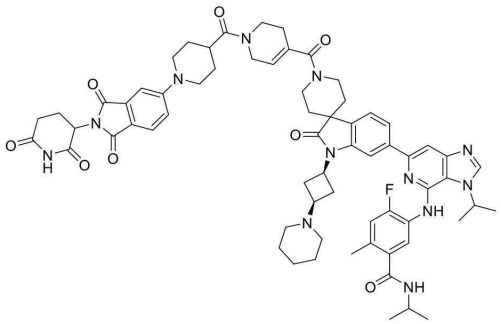
[2498] 단계 2: 4-플루오로-2-메틸-5-{[6-(2-옥소-1'-{1-[(1r,4r)-4-({2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일}아미노)사이클로헥산카보닐]-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-카보닐}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일]아미노}-N-(프로판-2-일)벤즈아미드

[2499] 실시예 31과 유사한 절차로 4-플루오로-N-이소프로필-5-((3-이소프로필-6-(2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-

(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-6-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노)-2-메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드 및 (1r,4r)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실산 (단계 1, 중간체 17)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (4.1 mg, 22% 수율). LCMS: [C67H77FN12O8], 목표 질량 = 1196.6, 검출: m/z = 1198.3 $[M+H]^+$.

[2500] 실시예 37

[2501] 5-[(6-{1'-[1-(1-{2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}피페리딘-4-카보닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-카보닐]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일}-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노]-4-플루오로-2-메틸-N-(프로판-2-일)벤즈아미드

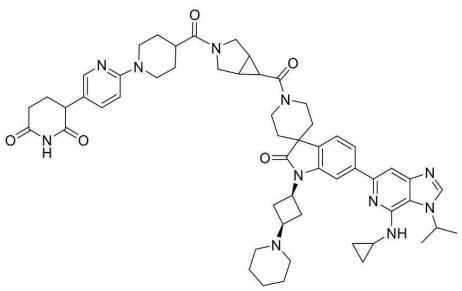


[2502]

[2503] 실시예 36과 유사한 절차로 4-플루오로-N-이소프로필-5-((3-이소프로필-6-(2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-6-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노)-2-메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드 및 1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카복실산 (중간체 18)을 마지막 단계에서 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (6.2 mg, 35% 수율). LCMS: [C66H75FN12O8], 목표 질량 = 1182.6, 검출: m/z = 1183.3 $[M+H]^+$.

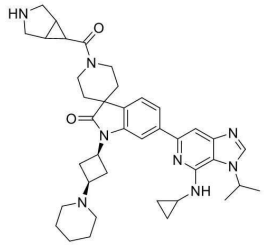
[2504] 실시예 38

[2505] (3RS)-3-(6-{4-[6-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



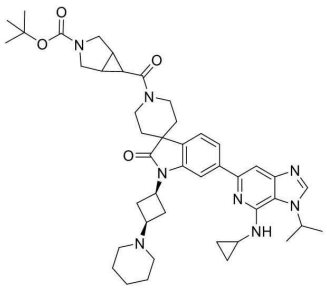
[2506]

[2507] 단계 1: 1'-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카보닐)-6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온



[2508]

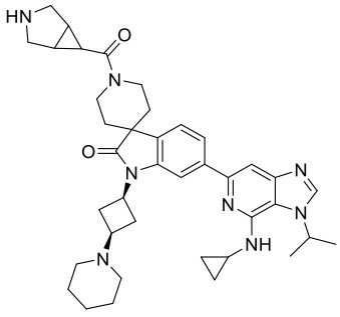
[2509] 단계 2: tert-부틸 4-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트



[2510]

[2511] 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로 준비하고 3-(2-(tert-부톡시)아세틸)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실산 (10 mg, 0.043 mmol) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (20 mg, 0.036mmol)을 출발 물질로 사용하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (20 mg, 70% 수율). LCMS: [$C_{44}H_{58}N_8O_4$], 목표 질량 = 763.0, 검출: m/z = 763.6 $[M+H]^+$.

[2512] 단계 3: 1'-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카보닐)-6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온



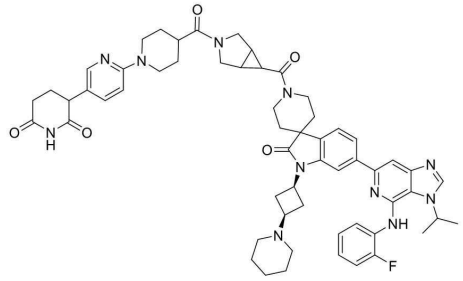
[2513]

[2514] 중간체 5 (단계 2)와 유사한 절차로 준비하고 tert-부틸 4-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트 (20 mg, 0.026 mmol)를 출발 물질로 사용하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (16 mg, 96% 수율). LCMS: [$C_{39}H_{50}N_8O_2$], 목표 질량 = 662.9, 검출: m/z = 663.4 $[M+H]^+$.

[2515] 단계 4: 실시예 38을 실시예 1과 유사한 절차로 1'-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카보닐)-6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (16 mg, 0.024 mmol) 및 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산 (중간체 11의 단계 2에서 준비됨) (8 mg, 0.024 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (14 mg, 556). LCMS: [$C_{55}H_{67}N_{11}O_5$], 목표 질량 = 962.2, 검출: m/z = 962.7 $[M+H]^+$.

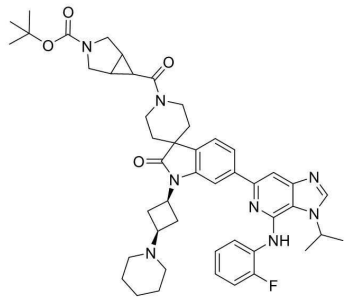
[2516] 실시예 39

[2517] (3RS)-3-[6-(4-{6-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온



[2518]

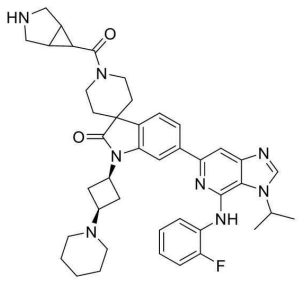
[2519] 단계 1: tert-부틸 4-(6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트



[2520]

[2521] 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로 준비하고 3-(tert-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카복실산 (9.7 mg, 0.043 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (20 mg, 0.033mmol)를 출발 물질로 사용하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (22 mg, 82% 수율). LCMS: [$C_{47}H_{57}FN_8O_4$], 목표 질량 = 817.0, 검출: m/z = 817.7 $[M+H]^+$.

[2522] 단계 2: 1'-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카보닐)-6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온



[2523]

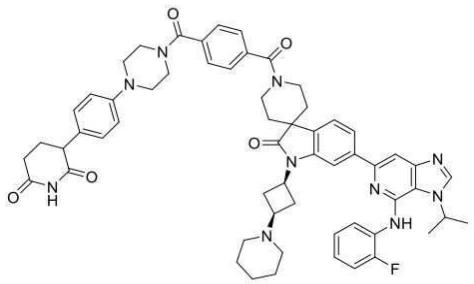
[2524] 중간체 5 (단계 1)와 유사한 절차로 준비하고 tert-부틸 4-(6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피페리딘-1-카복실레이트 (22 mg, 0.027 mmol)를 출발 물질로 사용하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (18 mg, 93% 수율). LCMS: [$C_{42}H_{49}FN_8O_2$], 목표 질량 = 716.9, 검출: m/z = 717.4 $[M+H]^+$.

[2525] 단계 3:

[2526] 실시예 39을 실시예 1과 유사한 절차로 1'-(3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-6-카보닐)-6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (18 mg, 0.025 mmol) 및 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산 (중간체 11의 단계 2에서 준비됨) (8 mg, 0.025 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (16 mg, 61% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{66}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1016.2, 검출: m/z = 1016.7 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.90 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.57 (td, J = 7.3, 2.9 Hz,2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.23 (dt, J = 9.6, 4.2 Hz, 2H), 5.34 - 5.26 (m, 1H), 4.22 (d, J = 13.1 Hz, 4H), 4.09 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 3.77 (s, 4H), 3.68 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.88 (q, J = 12.6, 12.0 Hz, 2H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.25 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.88 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 1.81 (s, 5H), 1.79 - 1.67 (m, 4H), 1.64 - 1.51 (m, 11H), 1.43 (d, J = 15.2 Hz, 1H).

[2527] 실시예 40

[2528] (3RS)-3-[4-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]벤조일}피페라진-1-일)페닐]피페리딘-2,6-디온

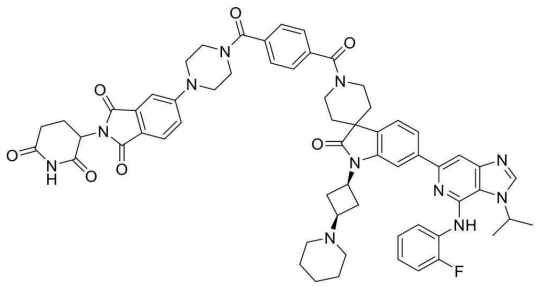


[2529]

[2530] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 및 4-(4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페라진-1-카보닐)벤조산 (중간체 19)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (10 mg, 58% 수율). LCMS: [C59H63FN1005], 목표 질량 = 1010.5, 검출: m/z = 1011.7 $[M+H]^+$.

[2531] 실시예 41

[2532] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-5-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]벤조일}피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온



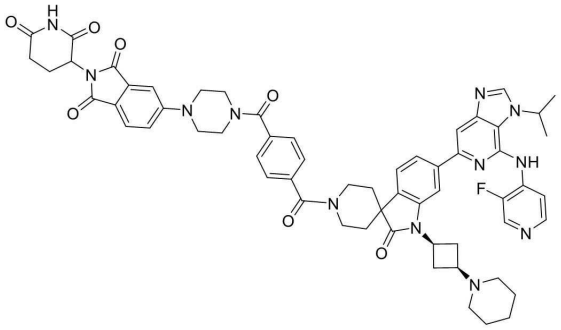
[2533]

[2534] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 및 4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-카보닐)벤조산 (중간체 20)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (7.4 mg, 41% 수율). LCMS:

[C61H62FN11O7], 목표 질량 = 1079.5, 검출: m/z = 1080.4 $[M+H]^+$.

[2535] 실시예 42

[2536] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-5-(4-{4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]벤조일}피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온

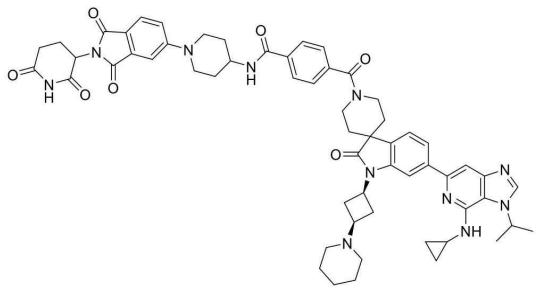


[2537]

[2538] 실시예 42을 실시예 1과 유사한 절차로 4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-카보닐)벤조산 (중간체 21) (9 mg, 0.018 mmol) 및 6-(4-((3-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 분리하여 황색 고체로서 제공하였다 (8.8 mg, 49% 수율). LCMS: $[C_{60}H_{61}FN_{12}O_7]$, 목표 질량 = 1081.1, 검출: m/z = 1082.0 $[M+H]^+$.

[2539] 실시예 43

[2540] 4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-N-(1-{2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}피페리딘-4-일)벤즈아미드



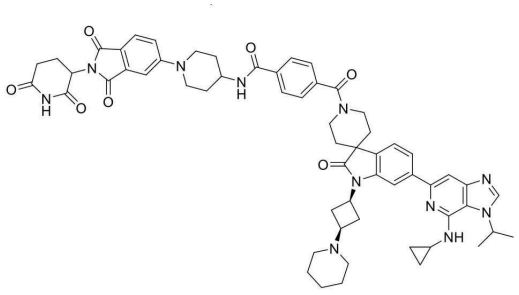
[2541]

[2542] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 및 4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)카바모일)벤조산 (중간체 22)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (8.4 mg, 41% 수율). LCMS: [C59H65N11O7], 목표 질량 = 1039.5, 검출: m/z = 1040.3 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 3H), 7.63 (dd, *J* = 9.2, 7.5 Hz, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 2H), 4.49 (p, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 15.7 Hz, 3H), 4.01 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 4H), 3.22 (s, 4H), 3.18 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.07 (tt, *J* = 6.9, 3.7 Hz, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 4H), 2.81 - 2.67 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 4H), 1.90 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 3H), 1.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 7H), 1.14 (dd, *J* = 7.1, 5.1 Hz, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H).

[2543] 실시예 44

[2544] 4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피

페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-N-(1-{2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}피페리딘-4-일)벤즈아미드

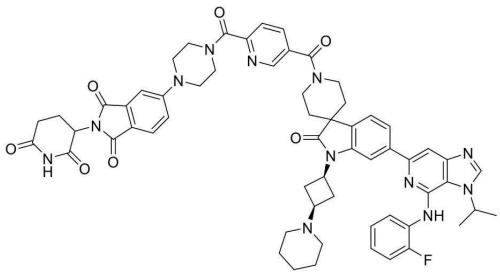


[2545]

[2546] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 및 4-((1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-일)카바모일)벤조산 (중간체 22)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (8.4 mg, 41% 수율). LCMS: [C59H65N11O7], 목표 질량 = 1039.5, 검출: m/z = 1040.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 3H), 7.63 (dd, *J* = 9.2, 7.5 Hz, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 5.18 - 5.06 (m, 2H), 4.49 (p, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 15.7 Hz, 3H), 4.01 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 4H), 3.22 (s, 4H), 3.18 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.07 (tt, *J* = 6.9, 3.7 Hz, 1H), 3.00 (s, 2H), 2.94 - 2.83 (m, 4H), 2.81 - 2.67 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 3H), 2.07 - 1.98 (m, 4H), 1.90 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 1.83 - 1.72 (m, 3H), 1.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 7H), 1.14 (dd, *J* = 7.1, 5.1 Hz, 2H), 0.98 - 0.93 (m, 2H).

[2547] 실시예 45

[2548] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-5-(4-{5-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피리딘-2-카보닐}피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온

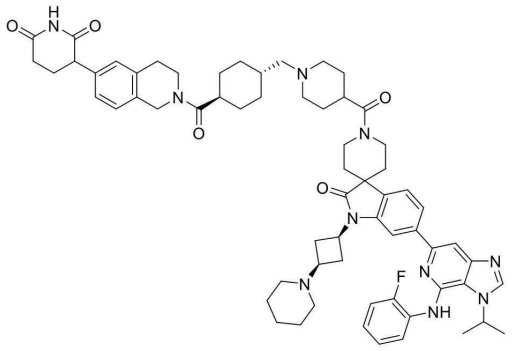


[2549]

[2550] 실시예 27과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 23)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (11 mg, 46% 수율). LCMS: [C60H61FN12O7], 목표 질량 = 1080.5, 검출: m/z = 1081.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.15 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.66 (m, 5H), 7.60 (s, 2H), 7.59 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 5.39 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.23 (p, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.99 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.81 - 3.76 (m, 3H), 3.67 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.60 (q, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.57 - 3.52 (m, 5H), 3.07 (s, 3H), 2.94 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.91 - 2.83 (m, 4H), 2.81 - 2.67 (m, 3H), 2.13 (dd, *J* = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 14.7 Hz, 3H), 1.92 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 8H), 1.59 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H).

[2551] 실시예 46

[2552] (3RS)-3-{2-[(1r,4r)-4-({4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-일}메틸)사이클로헥산카보닐]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일}피페리딘-2,6-디온



[2553]

[2554] 단계 1: 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-(피페리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드

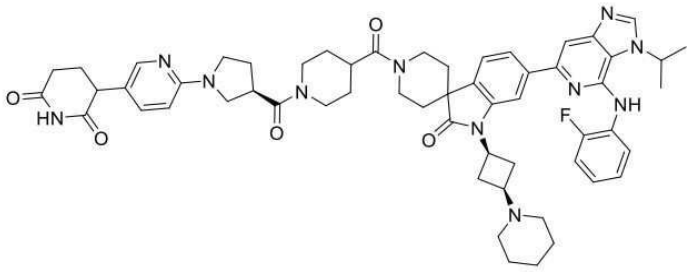
[2555] 4-플루오로-N-이소프로필-5-((3-이소프로필-6-(2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-6-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노)-2-메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드 (실시예 36, 단계 1)를 합성하기 위한 절차와 유사한 절차로, 그리고 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 및 1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 얻었고 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[2556] 단계 2: (3RS)-3-{2-[(1r,4r)-4-({4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-일}메틸)사이클로헥산카보닐]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일}피페리딘-2,6-디온

[2557] 폴리머 지지 시아노보로하이드라이드 (~2 mmol/g, 10 당량, 50 mg)를 (1r,4r)-4-{6-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-3,4-디하이드로-1H-이소퀴놀린-2-카보닐}사이클로헥산-1-카브알데히드 (중간체 24) (4.00 mg, 0.01 mmol), 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-(피페리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 (6.32 mg, 0.01 mmol), 트리에틸아민 (14.50 μL, 0.01 g, 0.10 mmol), 및 DMSO (0.50 mL)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 여과하고 여액을 ~5 mL 의 DCM으로 세척하고 농축시켰다. 100 μL 의 TFA를 조반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피 (15.5 g C18 실리카, 0-100% MeCN/물 +0.1% TFA)로 정제하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (3 mg, 21% 수율). LCMS: [$C_{64}H_{77}FN_{10}O_5$], 목표 질량 = 1084.6, 검출: m/z = 1085.8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.82 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 3H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 5.34 - 5.22 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 2.72 (s, 5H), 2.18 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.58 (dd, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H).

[2558] 실시예 47

[2559] (3RS)-3-{6-[(3R)-3-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온



[2560]

[2561] 단계 1: 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-(피페리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온

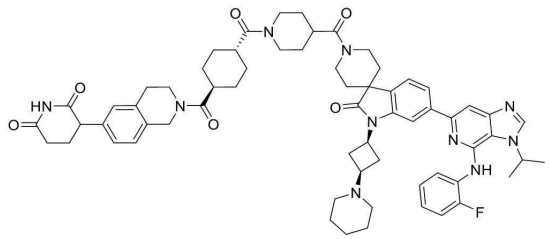
[2562] 1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산 (226.34 mg, 0.99 mmol) 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (473.01 mg, 1.07 mmol)를 디메틸포름아미드 (1.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.57 mL, 425.31 mg, 3.29 mmol)에 용해시키고 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (500.00 mg, 0.82 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성물을 역상 플래시 컬럼으로 분리한 후, DCM에 용해시키고 1M HCl로 실온에서 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 옅은 황색 고체로서 제공하였다(420 mg, 71% 수율).

[2563] 단계 2:

[2564] 실시예 36과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-(피페리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (15.00 mg, 0.02 mmol) 및 (3R)-1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 25) (6.33 mg, 0.02 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (9.2 mg, 40% 수율). LCMS: $C_{57}H_{66}FN_{11}O_5$ 목표 질량 = 1003.5, 검출: m/z = 1005.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.22 (ddd, J = 9.8, 5.9, 3.6 Hz, 2H), 5.28 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.51 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 3.38 (s, 2H), 3.19 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.92 - 2.79 (m, 2H), 2.74 (t, J = 10.4 Hz, 6H), 2.61 (s, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 3H), 2.31 (d, J = 15.6 Hz, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.89 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.78 (d, J = 17.1 Hz, 4H), 1.69 (s, 6H), 1.66 - 1.56 (m, 7H), 1.45 (s, 3H), 1.25 (s, 1H).

[2565] 실시예 48

[2566] 3-(2-((1r,4r)-4-(4-(6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피페리딘-1-카보닐)사이클로헥산-1-카보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일)피페리딘-2,6-디온



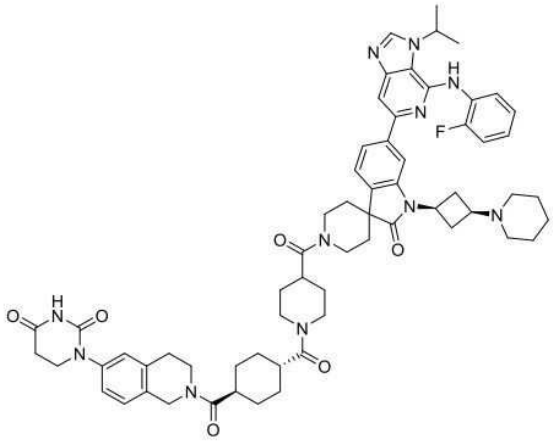
[2567]

[2568] BOP 커플링을 사용하고 실시예 24와 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. (흰색 고체, 61 mg, 30% 수율). LCMS: [$C_{64}H_{75}FN_{10}O_6$], 목표 질량 = 1099.3, 검출: m/z = 1100.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm): 10.79 (s, 1H), 9.29 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (td, J = 8.0, 7.9, 2.3 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (ddd, J =

11.5, 7.5, 2.3 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (q, *J* = 7.4, 7.4, 7.0 Hz, 2H), 5.26 (p, *J* = 6.5, 6.5, 6.3, 6.3 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.40 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.08 (p, *J* = 9.1, 9.1, 9.1, 9.1 Hz, 2H), 4.01 (t, *J* = 7.1, 7.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.79 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 3H), 3.73 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.09 (s, 1H), 2.95 (d, *J* = 14.3 Hz, 2H), 2.85 - 2.81 (m, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.64 - 2.61 (m, 2H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.86 (d, *J* = 14.1 Hz, 3H), 1.69 (q, *J* = 26.6, 26.6, 22.9 Hz, 14H), 1.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 7H), 1.52 - 1.46 (m, 4H), 1.40 (s, 1H), 1.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H).

[2569] 실시예 49

[2570] 1-{2-[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}사이클로헥산카보닐]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-6-일}-1,3-디아지난-2,4-디온

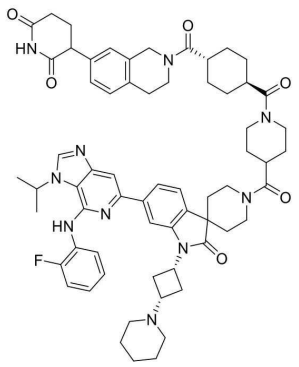


[2571]

[2572] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-(피페리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 (20 mg) 및 (1r,4r)-4-(6-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 27) (15 mg)을 커플링 파트너로 사용하고, HATU를 커플링 시약으로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 흰색 고체로서 분리하였다 (9 mg, 32% 수율). LCMS: [$C_{63}H_{74}FN_{11}O_6$], 목표 질량 = 1099.6, 검출: m/z = 1100.7 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.82 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 3H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 5.34 - 5.22 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 2.72 (s, 5H), 2.18 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.58 (dd, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H).

[2573] 실시예 50

[2574] (3RS)-3-{2-[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}사이클로헥산카보닐]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-7-일}피페리딘-2,6-디온

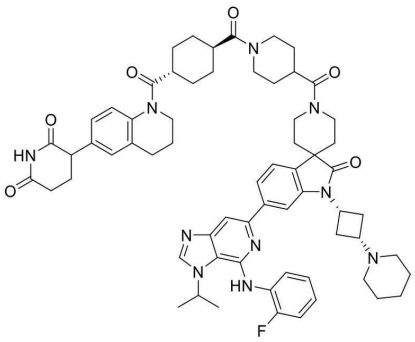


[2575]

[2576] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-(피페리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 및 (1r,4r)-4-(7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린-2-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 28)를 커플링 파트너로 사용하고, HATU를 커플링 시약으로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다. LCMS: [$C_{64}H_{75}FN_{10}O_6$], 목표 질량 = 1098.6, 검출: m/z = 1099.4 $[M+H]^+$.

[2577] 실시예 51

[2578] (3RS)-3-{1-[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}사이클로헥산카보닐]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-6-일}피페리딘-2,6-디온

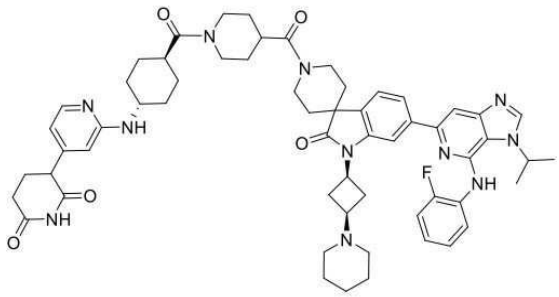


[2579]

[2580] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-(피페리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 및 (1r,4r)-4-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린-1-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 29)을 커플링 파트너로 사용하고, HATU를 커플링 시약으로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다. LCMS: [$C_{64}H_{75}FN_{10}O_6$], 목표 질량 = 1098.6, 검출: m/z = 1099.3 $[M+H]^+$.

[2581] 실시예 52

[2582] (3RS)-3-(2-{[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]아미노}피리딘-4-일)피페리딘-2,6-디온

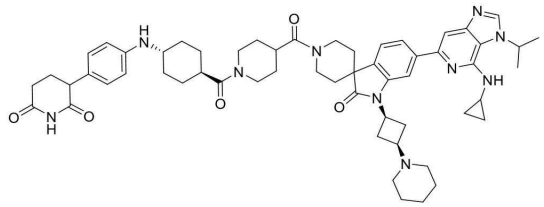


[2583]

[2584] 실시예 52를 실시예 1과 유사한 절차로 1-((1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 30) (7 mg, 0.016 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (4.2 mg, 26% 수율). LCMS: [$C_{59}H_{70}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1032.2, 검출: m/z = 1032.8 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (td, J = 7.8, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (ddd, J = 11.0, 7.8, 2.1 Hz, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.28 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93 - 3.78 (m, 4H), 3.13 (m, 1H), 3.06-2.82 (m, 4H), 2.75 - 2.53 (m, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.27 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.89 (d, J = 13.9 Hz, 3H), 1.77 (d, J = 18.9 Hz, 12H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.44 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.39 (m, 5H).

[2585] 실시예 53

[2586] (3RS)-3-(4-{[(1r,4r)-4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}페닐)피페리딘-2,6-디온

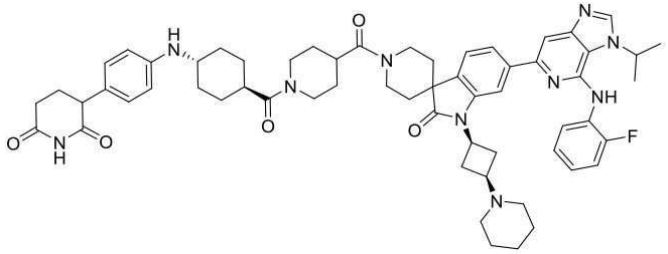


[2587]

[2588] 실시예 53을 실시예 1과 유사한 절차로 1-((1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 31) (8 mg, 0.018 mmol) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.018 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (8.6 mg, 49% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{72}N_{12}O_5$], 목표 질량 = 977.2, 검출: m/z = 978.6 $[M+H]^+$.

[2589] 실시예 54

[2590] (3RS)-3-(4-{[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]아미노}페닐)피페리딘-2,6-디온

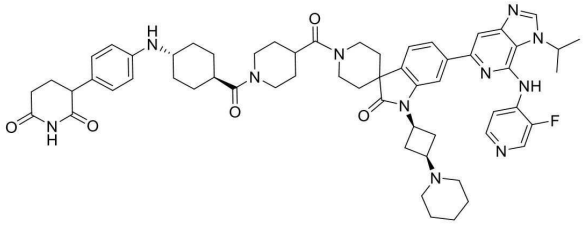


[2591]

[2592] 실시예 54을 실시예 1과 유사한 절차로 1-((1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 31) (7 mg, 0.016 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (7 mg, 42% 수율). LCMS: [$C_{60}H_{71}FN_{10}O_5$], 목표 질량 = 1031.2, 검출: m/z = 1031.8 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.87 (s, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.70 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 - 7.21 (m, 5H), 5.32 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 4.12 (s, 4H), 3.98 (dd, J = 11.6, 5.1 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.54 (s, 4H), 3.10 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 2.96 (dt, J = 37.7, 11.1 Hz, 5H), 2.83 - 2.66 (m, 5H), 2.35 - 2.19 (m, 1H), 2.14 (s, 2H), 2.04 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.96 - 1.76 (m, 11H), 1.73 ((d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.59 (m, 3H), 1.31 (s, 2H).

[2593] 실시예 55

[2594] (3RS)-3-(4-{[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]아미노}페닐)피페리딘-2,6-디온

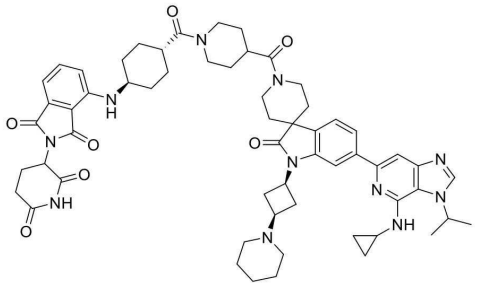


[2595]

[2596] 1-((1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 31) (7 mg, 0.016 mmol) 및 6-(4-((3-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 출발 물질로 사용하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (6.8 mg, 39% 수율). LCMS: [$C_{59}H_{70}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1032.2, 검출: m/z = 1032.8 $[M+H]^+$,

[2597] 실시예 56

[2598] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-{[(1r,4r)-4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온

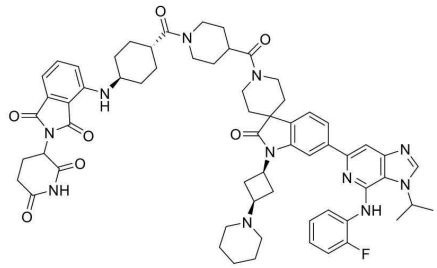


[2599]

[2600] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 및 1-((1r,4r)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 32)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (78 mg, 92% 수율). LCMS: [C59H71N11O7], 목표 질량 = 1045.6, 검출: m/z = 1046.8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.90 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.16 - 5.09 (m, 1H), 5.07 (dd, *J* = 12.4, 5.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.48 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.04 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.66 - 3.55 (m, 4H), 3.25 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.15 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.07 (s, 1H), 3.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.91 (d, *J* = 15.0 Hz, 3H), 2.79 (d, *J* = 9.5 Hz, 3H), 2.76 - 2.68 (m, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 2.01 (t, *J* = 11.7 Hz, 4H), 1.90 (s, 8H), 1.77 (s, 7H), 1.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.57 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.44 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.13 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.93 (s, 2H).

[2601] 실시예 57

[2602] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-{[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]아미노}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온

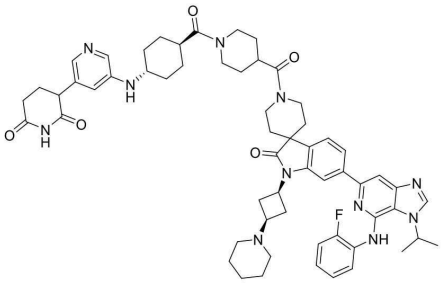


[2603]

[2604] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 및 1-((1r,4r)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 32)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (10.1 mg, 56% 수율). LCMS: [C62H70FN11O7], 목표 질량 = 1099.5, 검출: m/z = 1100.2 $[M+H]^+$.

[2605] 실시예 58

[2606] (3rs)-3-(5-{[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]아미노}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

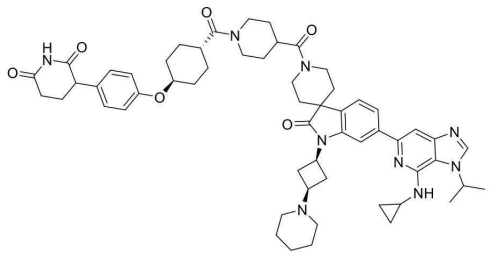


[2607]

[2608] 실시예 58을 실시예 1과 유사한 절차로 1-((1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 33) (11 mg, 0.025 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (15 mg, 0.025 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (11 mg, 39% 수율). LCMS: [$C_{59}H_{70}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1032.2, 검출: m/z = 1032.8 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 9.50 - 9.44 (m, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.91 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 25.7, 7.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 3H), 7.32 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.30 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.13 - 4.00 (m, 4H), 3.56 - 3.32 (m, 6H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 2.97 - 2.75 (m, 6H), 2.75 - 2.58 (m, 6H), 2.37 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.88 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 1.82 - 1.71 (m, 12H), 1.61 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.44 (q, J = 12.9 Hz, 1H), 1.25 (m, 5H).

[2609] 실시예 59

[2610] (3RS)-3-(4-{[(1r,4r)-4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}페닐)피페리딘-2,6-디온



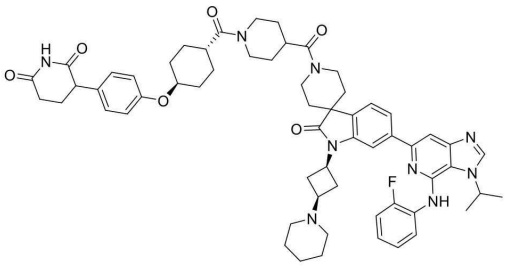
[2611]

[2612] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 1-((1r,4r)-4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 34) (16 mg, 0.036 mmol) 및 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.0 mg, 0.036 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (24.2 mg, 67% 수율). LCMS: $C_{57}H_{71}N_9O_6$ 목표 질량 = 977.6, 검출: m/z = 978.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.67 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.4, 5.2 Hz, 2H), 6.93 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 2H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.49 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.16 (t, *J* = 15.9 Hz, 3H), 4.05 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.82 (dd, *J* = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 3H), 3.26 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.07 (dt, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 2H), 2.74 - 2.66 (m, 1H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.22 (q, *J* = 9.2, 5.8 Hz, 6H), 2.02 (dd, *J* = 23.9, 7.3 Hz, 4H), 1.90 (s, 8H), 1.79 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 7H), 1.54 (q, *J* = 13.0, 11.9 Hz, 2H), 1.31 (s, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 0.95 (s, 2H).

[2613] 실시예 60

[2614] (3RS)-3-(4-{[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카

보닐]피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]옥시}페닐)피페리딘-2,6-디온

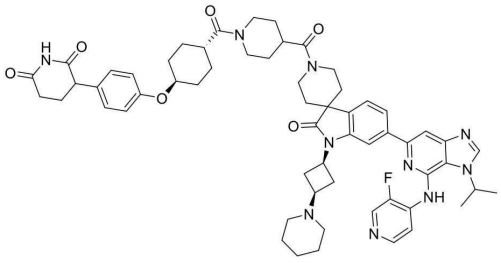


[2615]

[2616] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 1-((1r,4r)-4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 34) (15.0 mg, 0.033 mmol) 및 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.0 mg, 0.033 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (28.7 mg, 81% 수율). LCMS: $C_{60}H_{70}FN_9O_6$ 목표 질량 = 1031.5, 검출: m/z = 1033.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.81 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.82 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.58 (dt, J = 29.6, 10.6 Hz, 4H), 3.30 (s, 4H), 3.24 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.10 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.64 (dt, J = 17.4, 4.9 Hz, 1H), 2.22 (td, J = 10.9, 10.3, 5.2 Hz, 5H), 2.04 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 19.0 Hz, 6H), 1.85 (s, 3H), 1.76 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 1.70 - 1.48 (m, 2H), 1.31 (s, 1H).

[2617] 실시예 61

[2618] (3RS)-3-(4-{[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]옥시}페닐)피페리딘-2,6-디온

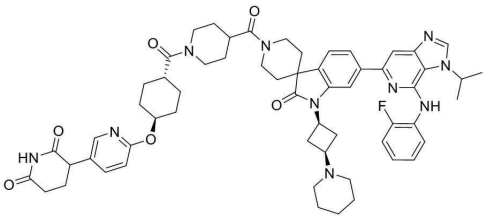


[2619]

[2620] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 1-((1r,4r)-4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 34) (15.0 mg, 0.033 mmol) 및 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.0 mg, 0.033 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (29.8 mg, 87% 수율). LCMS: $C_{59}H_{69}FN_{10}O_6$ 목표 질량 = 1032.5, 검출: m/z = 1034.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.77 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.3 Hz, 3H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.51 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.15 (dd, J = 21.7, 11.9 Hz, 4H), 4.02 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.82 (dd, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 11.0 Hz, 4H), 3.25 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.91 (q, J = 12.7, 12.3 Hz, 2H), 2.84 - 2.59 (m, 4H), 2.27 - 2.19 (m, 3H), 2.03 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.88 (s, 9H), 1.79 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.65 (dd, J = 6.8, 2.9 Hz, 8H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 1.31 (s, 1H).

[2621] 실시예 62

[2622] (3RS)-3-(6-{[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]옥시}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



[2623]

[2624] 단계 1: 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-(피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

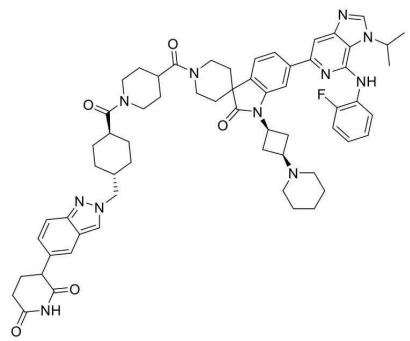
[2625] 1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산 (226.34 mg, 0.99 mmol) 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (473.01 mg, 1.07 mmol)를 디메틸포름아미드 (1.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.57 mL, 425.31 mg, 3.29 mmol)에 용해시키고 실온에서 5 분 동안 교반하였다.
6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (500.00 mg, 0.82 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성물을 역상 플래시 컬럼으로 분리한 후, DCM에 용해시키고 1M HCl로 실온에서 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 옅은 황색 고체로서 제공하였다(420 mg, 71% 수율).

[2626] 단계 2:

[2627] 실시예 36과 유사한 절차로 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-(피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (15.00 mg, 0.02 mmol) 및 (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 9) (6.93 mg, 0.02 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (13.0 mg, 58% 수율). LCMS: $C_{59}H_{69}FN_{10}O_6$ 목표 질량 = 1032.5, 검출: m/z = 1034.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.74 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.30 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.10 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.85 (dd, J = 12.6, 4.9 Hz, 2H), 3.51 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.02 - 2.82 (m, 2H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.56 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.47 (s, 2H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.13 (s, 2H), 2.00 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.81 - 1.71 (m, 7H), 1.69 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.51 (s, 14H).

[2628] 실시예 63

[2629] (3RS)-3-(2-{[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]메틸}-2H-인다졸-5-일)피페리딘-2,6-디온

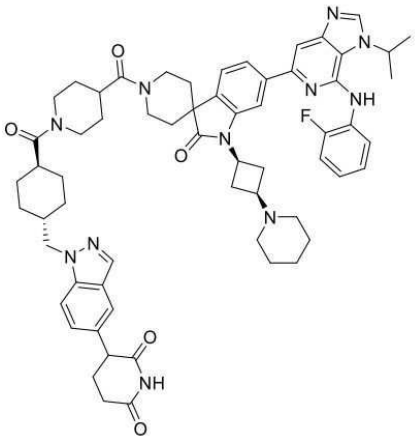


[2630]

[2631] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-(피페리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 (20 mg) 및 (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2H-인다졸-2-일)메틸)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 35) (10 mg)을 커플링 파트너로 사용하고, HATU를 커플링 시약으로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (12 mg, 40% 수율). LCMS: [$C_{62}H_{72}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1069.6, 검출: m/z = 1070.8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.82 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 3H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 5.34 - 5.22 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.00 - 2.92 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.85 (s, 2H), 2.72 (s, 5H), 2.18 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 3H), 1.82 (s, 2H), 1.78 (s, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.58 (dd, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.10 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H).

[2632] 실시예 64

[2633] (3RS)-3-(1-{[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]메틸}-1H-인다졸-5-일)피페리딘-2,6-디온

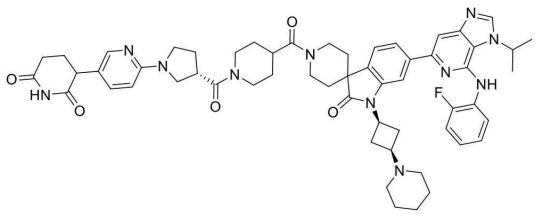


[2634]

[2635] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-(피페리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 (20 mg) 및 (20 mg) 및 (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1H-인다졸-1-일)메틸)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 36) (10 mg)을 커플링 파트너로 사용하고, HATU를 커플링 시약으로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (11 mg, 39% 수율). LCMS [$C_{62}H_{72}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1069.6, 검출: m/z = 1070.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 5.30 - 5.24 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.07 (s, 1H), 2.93 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.71 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 13.8 Hz, 3H), 1.76 (s, 1H), 1.66 (s, 11H), 1.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.31 (s, 4H), 1.23 (s, 1H), 1.14 (s, 2H).

[2636] 실시예 65

[2637] (3RS)-3-{6-[(3S)-3-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온



[2638]

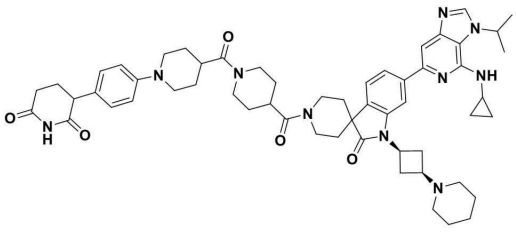
[2639] 단계 1: 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-(피페리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온

[2640] 1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산 (226.34 mg, 0.99 mmol) 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (473.01 mg, 1.07 mmol)를 디메틸포름아미드 (1.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.57 mL, 425.31 mg, 3.29 mmol)에 용해시키고 실온에서 5 분 동안 교반하였다.
6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (500.00 mg, 0.82 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성물을 역상 플래시 컬럼으로 분리한 후, DCM에 용해시키고 1M HCl로 실온에서 처리하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물을 옅은 황색 고체로서 제공하였다(420 mg, 71% 수율).

[2641] 단계 2: 실시예 36과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-(피페리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (15.00 mg, 0.02 mmol) 및 (3S)-1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 37) (6.33 mg, 0.02 mmol)를 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (4.1 mg, 17% 수율). LCMS: $C_{57}H_{66}FN_{11}O_5$ 목표 질량 = 1003.5, 검출: m/z = 1005.0 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.98 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 3H), 7.21 - 7.13 (m, 1H), 4.91 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.71 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 3.65 - 3.50 (m, 3H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.29 (s, 1H), 3.16 (s, 0H), 3.09 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.02 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 2.97 - 2.79 (m, 5H), 2.76 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.48 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 12.1 Hz, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.04 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.88 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.60 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 1.31 (s, 1H), 0.77 - 0.69 (m, 1H).

[2642] 실시예 66

[2643] 3-(4-(4-(4-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-1-일)페닐)피페리딘-2,6-디온



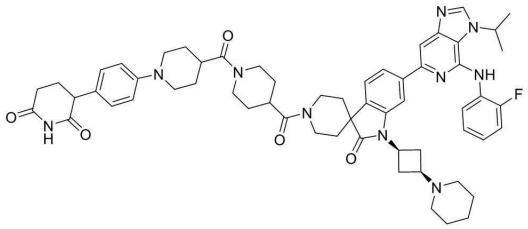
[2644]

[2645] BOP 커플링을 사용하고 실시예 10과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. 유리 염기의 오프화이트 고체 (76 mg, 0.079 mmol, 34% 수율)로서 제공하였다. LCMS: $[C_{56}H_{70}N_{10}O_5]$, 목표 질량 = 962.5, 검출: m/z = 963.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.23 - 6.92 (m, 5H), 5.13 (p, J = 5.9, 5.9, 5.5, 5.5 Hz, 1H), 4.42 (m,

1H), 4.31 (q, *J* = 8.0, 8.0, 7.7 Hz, 1H), 4.10 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.00 (dd, *J* = 6.8, 3.1 Hz, 7H), 2.91 (s, 5H), 2.80 (d, *J* = 12.6 Hz, 4H), 2.70 - 2.57 (m, 4H), 2.14 (q, *J* = 11.6, 11.3, 11.3 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.81 (m, 5H), 1.72 (m, 10H), 1.60 (m, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.39 (m, 2H), 0.84 (m, 4H), 0.65 (m, 2H).

[2646] 실시예 67

[2647] (3RS)-3-[4-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)페닐]피페리딘-2,6-디온

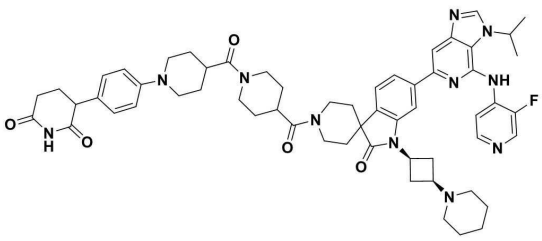


[2648]

[2649] 실시예 67을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 38) (7 mg, 0.016 mmol) 및 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (7.3 mg, 42% 수율). LCMS: [$C_{59}H_{69}FN_{10}O_5$], 목표 질량 = 1017.2, 검출: m/z = 1017.8 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 9.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.32 (ddd, J = 11.0, 7.3, 2.5 Hz, 1H), 7.22 (dt, J = 7.9, 3.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.03 (s, 2H), 5.30 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 1H), 3.37 (m, 3H), 3.16 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 3.10 - 2.74 (m, 6H), 2.77 - 2.50 (m, 6H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.88 (d, J = 13.8 Hz, 3H), 1.84 - 1.64 (m, 15H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 1.42 (d, J = 10.9 Hz, 2H).

[2650] 실시예 68

[2651] 3-(4-(4-(4-(6-(4-((3-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-1-일)페닐)피페리딘-2,6-디온



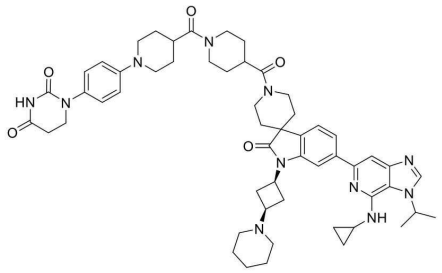
[2652]

[2653] BOP 커플링을 사용하고 실시예 10과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. (오프화이트 고체, 29 mg, 0.027 mmol, 42%) 유리 염기의 표제 화합물. LCMS: [$C_{58}H_{68}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = [1017.5], 검출: m/z = [1018.9] $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.78 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 7.77 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.53 (m, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 5.12 (p, *J* = 6.7, 6.7, 6.5, 6.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.29 (p, *J* = 8.7, 8.7, 8.7, 8.7 Hz, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.38 (d, *J* = 9.3 Hz, 4H), 3.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 2.84 (m, 9H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.88 - 1.54 (m, 15H), 1.51 (d, *J* = 6.6 Hz, 7H), 1.40 (d, *J* =

10.9 Hz, 2H).

[2654] 실시예 69

[2655] 1-(4-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3h-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)-1,3-디아지난-2,4-디온

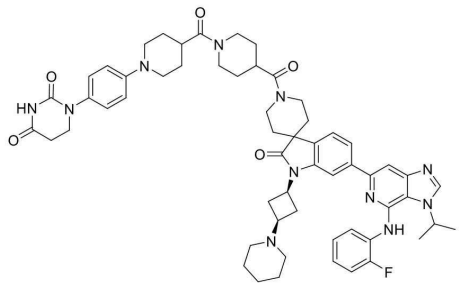


[2656]

[2657] 실시예 69을 실시예 1과 유사한 절차로 1-((1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 39) (15 mg, 0.036 mmol) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (18 mg, 0.032 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (12.4 mg, 38% 수율). LCMS: [$C_{55}H_{69}N_{11}O_5$], 목표 질량 = 964.2, 검출: m/z = 964.6 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.94 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (q, J = 8.7 Hz, 4H), 5.14 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.49 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 4H), 4.05 (m, 1H), 3.90 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 11.9 Hz, 3H), 3.64 (m, 3H), 3.19 - 3.11 (m, 6H), 3.11 - 2.97 (m, 5H), 2.80 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 5H), 1.91 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 1.81 (t, J = 13.2 Hz, 3H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.57 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.31 (s, 1H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.95 (s, 2H).

[2658] 실시예 70

[2659] 1-[4-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)페닐]-1,3-디아지난-2,4-디온



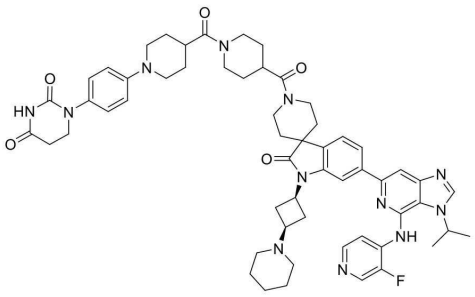
[2660]

[2661] 실시예 70을 실시예 1과 유사한 절차로 1-((1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 39) (14 mg, 0.033 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (18 mg, 0.029 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (11.3 mg, 37% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{68}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1018.2, 검출: m/z = 1018.6 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.00 (d, J = 7.9, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.70 (td, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 2H), 4.15 - 4.03 (m, 4H), 3.99 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.82 (m, 3H), 3.65 - 3.51 (m, 3H), 3.21 - 3.07 (m, 6H), 3.05 - 2.88 (m, 5H), 2.85 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 14.7 Hz, 5H), 1.97 - 1.75

(m, 9H), 1.75 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.59 (d, J = 15.6 Hz, 2H).

[2662] 실시예 71

[2663] 1-[4-(4-{4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)페닐]-1,3-디아지난-2,4-디온

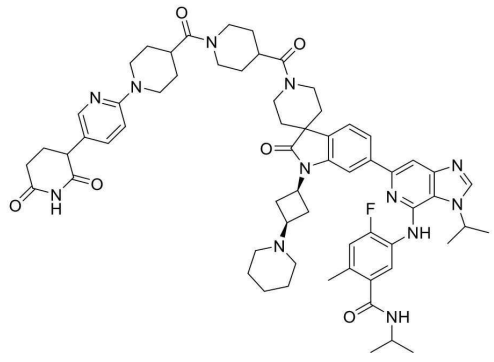


[2664]

[2665] 실시예 71을 실시예 1과 유사한 절차로 1-((1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 39) (18 mg, 0.035 mmol) 및 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (18 mg, 0.029 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (15.9 mg, 53% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{67}FN_{12}O_5$], 목표 질량 = 1019.2, 검출: m/z = 1019.6 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.83 ((d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.74 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 - 7.52 (m, 2H), 7.53 (s, 3H), 5.16 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.50 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 4H), 4.03 (s, 1H), 3.92 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 11.1 Hz, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 3H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 3.27 - 3.13 (m, 5H), 3.03 - 2.87 (m, 5H), 2.84 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.21 - 2.05 (m, 4H), 2.04 - 1.90 (m, 9H), 1.79 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.65 (dd, J = 6.7, 2.6 Hz, 6H), 1.59 -1.50 (m, 2H).

[2666] 실시예 72

[2667] 5-[(6-{1'-[1-(1-{5-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카보닐]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일}-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노]-4-플루오로-2-메틸-N-(프로판-2-일)벤즈아미드

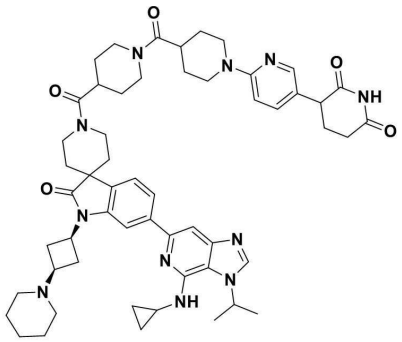


[2668]

[2669] 실시예 31과 유사한 절차로 4-플루오로-N-이소프로필-5-((3-이소프로필-6-(2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-6-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노)-2-메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드 및 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 40)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (4.5 mg, 28% 수율). LCMS: [C63H77FN1206], 목표 질량 = 1116.6, 검출: m/z = 1118.1 $[M+H]^+$.

[2670] 실시예 73

[2671] 3-(6-(4-(4-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

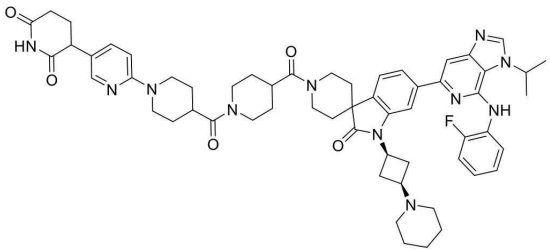


[2672]

[2673] BOP 커플링을 사용하고 실시예 10과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. 유리 염기의 오프화이트 고체 (76 mg, 0.079 mmol, 34%)로서 제공하였다. LCMS: $[C_{55}H_{69}N_{11}O_5]$, 목표 질량 = 963.5, 검출: m/z = 964.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.63 (s, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.14 (q, J = 6.6, 6.5, 6.5 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.32 (p, J = 8.7, 8.7, 8.6, 8.6 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 1H), 3.97 - 3.83 (m, 11H), 3.52 (q, J = 7.9, 7.9, 7.9 Hz, 2H), 3.41 - 3.34 (m, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.80 (q, J = 10.1, 10.1, 9.8 Hz, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 1.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.86 - 1.55 (m, 16H), 1.52 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.39 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 0.85 (s, 2H), 0.66 (s, 1H).

[2674] 실시예 74

[2675] (3RS)-3-[6-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

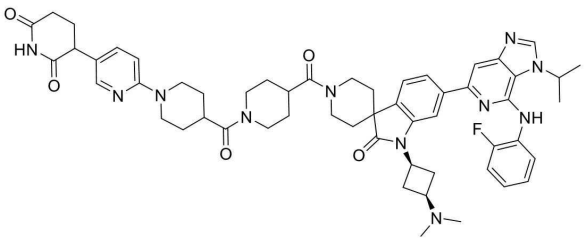


[2676]

[2677] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 1-(1-{5-[2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 40) (15.0 mg, 0.033 mmol) 및 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.0 mg, 0.033 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (20.4 mg, 74% 수율). LCMS: $C_{58}H_{68}FN_{11}O_5$ 목표 질량 = 1017.5, 검출: m/z = 1018.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.99 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (td, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.97 (dd, J = 12.9, 5.0 Hz, 2H), 3.65 - 3.50 (m, 3H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.12 (dt, J = 19.9, 10.3 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 12.0 Hz, 3H), 2.87 - 2.73 (m, 2H), 2.32 (tt, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 2.00 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.90 (s, 11H), 1.86 (s, 1H), 1.79 (s, 2H), 1.74 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.33 (d, J = 18.7 Hz, 1H).

[2678] 실시예 75

[2679] (3RS)-3-[6-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(디메틸아미노)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

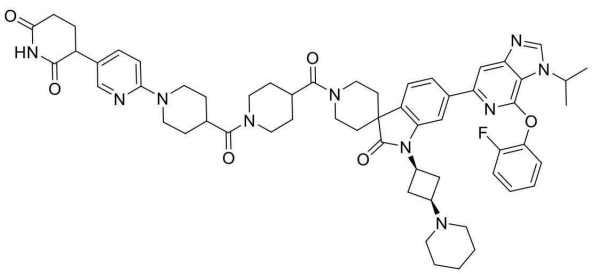


[2680]

[2681] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 1-(1-{5-[2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 40) (11.3 mg, 0.026 mmol) 및 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(디메틸아미노)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (15.0 mg, 0.026 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (7.7 mg, 27% 수율). LCMS: $C_{55}H_{64}FN_{11}O_5$ 목표 질량 = 977.5, 검출: m/z = 978.9 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.98 (dd, J = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.70 (td, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.67 (p, J = 8.2 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.07 (s, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.93 - 2.86 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.32 (tt, J = 12.7, 6.4 Hz, 1H), 2.24 - 2.17 (m, 1H), 1.90 (dd, J = 29.9, 15.5 Hz, 13H), 1.73 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.63 (dd, J = 23.9, 13.4 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 16.5 Hz, 1H).

[2682] 실시예 76

[2683] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(2-플루오로페녹시)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



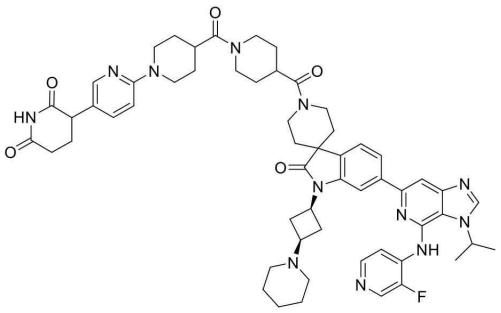
[2684]

[2685] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 1-(1-{5-[2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 40) (11.3 mg, 0.026 mmol) (7.4 mg, 0.016 mmol) 및 6-[4-(2-플루오로페녹시)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (10.0 mg, 0.016 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (16.3 mg, 94% 수율). LCMS: $C_{58}H_{67}FN_{10}O_6$ 목표 질량 = 1018.5, 검출: m/z = 1020.0 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.65 (s, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 6H), 7.39 (q, J = 8.2, 7.2 Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.17 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.96 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 3H), 3.59 (dd, J = 24.0, 10.4 Hz, 4H), 3.43 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 1H), 2.96 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.37 - 2.26 (m, 1H),

2.06 (d, *J* = 14.2 Hz, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.91 (s, 5H), 1.78 (d, *J* = 6.7 Hz, 11H), 1.60 (d, *J* = 14.6 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 20.0 Hz, 2H).

[2686] 실시예 77

[2687] (3RS)-3-[6-(4-{4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

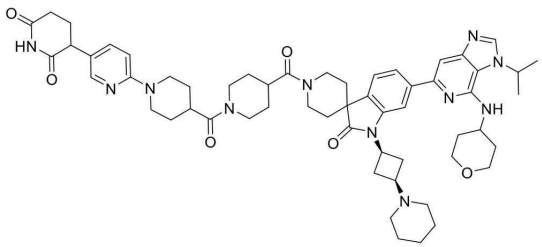


[2688]

[2689] 실시예 77을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-{5-[2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 40) (15 mg, 0.025 mmol) 및 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (13 mg, 0.03 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (15.5 mg, 62% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{67}FN_{12}O_5$], 목표 질량 = 1019.2, 검출: m/z = 1019.6 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.00 (d, J = 7.9, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.70 (td, J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 1H), 7.26 (s, 2H), 5.39 - 5.31 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.29 - 4.17 (m, 2H), 4.15 - 4.03 (m, 4H), 3.99 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 3.89 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.82 (m, 3H), 3.65 - 3.51 (m, 3H), 3.21 - 3.07 (m, 6H), 3.05 - 2.88 (m, 5H), 2.85 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.04 (d, J = 14.7 Hz, 5H), 1.97 - 1.75 (m, 9H), 1.75 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.59 (d, J = 15.6 Hz, 2H).

[2690] 실시예 78

[2691] (3RS)-3-[6-(4-{4-[(6-{4-[(옥산-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온



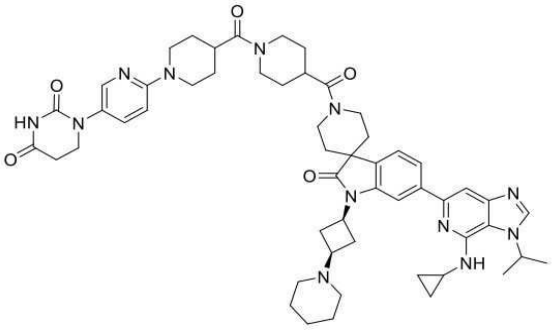
[2692]

[2693] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 1-(1-{5-[2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 40) (11.3 mg, 0.026 mmol) (15.0 mg, 0.033 mmol) 및 6-[3-이소프로필-4-(옥산-4-일아미노)이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.0 mg, 0.033 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (17.9 mg, 51% 수율). LCMS: $C_{57}H_{73}N_{11}O_6$ 목표 질량 = 1007.6, 검출: m/z = 1008.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.00 (dd, *J* = 9.5, 2.3 Hz, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.51 (dd, *J* = 28.6, 9.8 Hz, 1H), 4.22 (s, 4H), 4.13 (t, *J* = 13.7 Hz, 5H), 4.04 (s, 1H), 3.97 (dd, *J* = 12.9, 4.9 Hz, 2H), 3.76 (q,

J = 7.1, 6.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.55 (m, 7H), 3.44 (s, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.96 - 2.72 (m, 7H), 2.33 (qd, *J* = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 4H), 2.04 - 1.92 (m, 3H), 1.90 (s, 7H), 1.74 (d, *J* = 6.5 Hz, 8H), 1.60 (d, *J* = 18.4 Hz, 3H), 1.31 (s, 1H).

[2694] 실시예 79

[2695] 1-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)-1,3-디아지난-2,4-디온

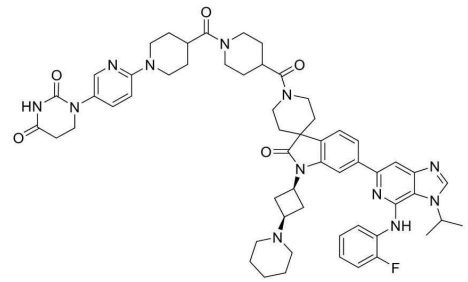


[2696]

[2697] 실시예 79를 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 41) (11 mg, 0.025 mmol) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10mg, 0.018 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (13.6 mg, 74% 수율). LCMS: [$C_{54}H_{68}N_{12}O_5$], 목표 질량 = 965.2, 검출: m/z = 965.6 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.94 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.25 (m, 4H), 4.23 - 4.05 (m, 4H), 3.87 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.60 (m, 3H), 3.17 (m, 6H), 3.15 - 2.97 (m, 5H), 2.96 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 5H), 1.94 - 1.81 (m, 11H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.59 (m, 2H), 1.31 (s, 1H), 1.14 (s, 2H), 0.94 (s, 2H).

[2698] 실시예 80

[2699] 1-[6-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]-1,3-디아지난-2,4-디온



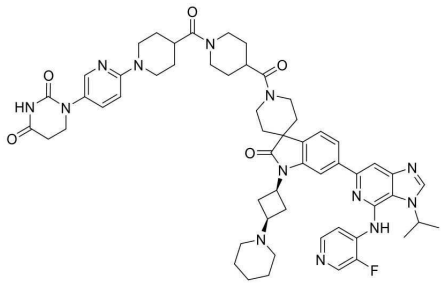
[2700]

[2701] 실시예 80을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 41) (10 mg, 0.023 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (11 mg, 60% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{67}FN_{12}O_5$], 목표 질량 = 1019.2, 검출: m/z = 1019.6 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.95 (d, J = 7.9, 1H), 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.70 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m,

4H), 5.34 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.3 - 4.21 (m, 4H), 4.20 - 4.06 (m, 4H), 3.98 (m, 2H), 3.87 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.64 - 3.54 (m, 3H), 3.25 - 3.11 (m, 6H), 3.10 - 2.76 (m, 7H), 2.09 - 2.05 (m, 5H), 2.03 - 1.78 (m, 9H), 1.74 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 1.61 (s, 2H).

[2702] 실시예 81

[2703] 1-[6-(4-{4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]-1,3-디아지난-2,4-디온

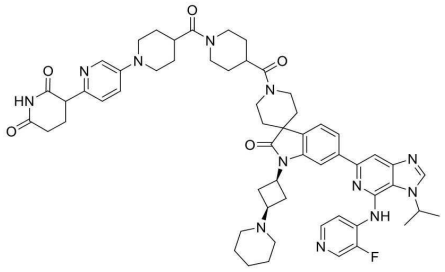


[2704]

[2705] 실시예 81을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 41) (7 mg, 0.016 mmol) 및 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (3.6 mg, 21% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{66}FN_{13}O_5$], 목표 질량 = 1020.2, 검출: m/z = 1020.4 $[M+H]^+$.

[2706] 실시예 82

[2707] (3RS)-3-[5-(4-{4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-2-일]피페리딘-2,6-디온



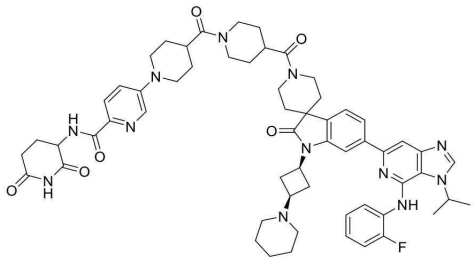
[2708]

[2709] 실시예 82를 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 42) (10 mg, 0.023 mmol) 및 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (8.1 mg, 49% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{67}FN_{12}O_5$], 목표 질량 = 1019.2, 검출: m/z = 1019.7 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.74 (s, 2H), 8.36 - 8.26 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.75 - 7.64 (m, 3H), 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.21 - 5.13 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.18 - 4.07 (m, 2H), 4.01 (m, 4H), 3.58 (m, 6H), 3.25 - 3.06 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 2.90 - 2.81 (m, 5H), 2.42 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 5H), 1.89 - 1.75 (m, 9H), 1.65 (dd, J = 6.6, 3.0 Hz, 6H), 1.59 (m, 2H).

[2710] 실시예 83

[2711] N-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-5-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조

[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-2-카복스아미드

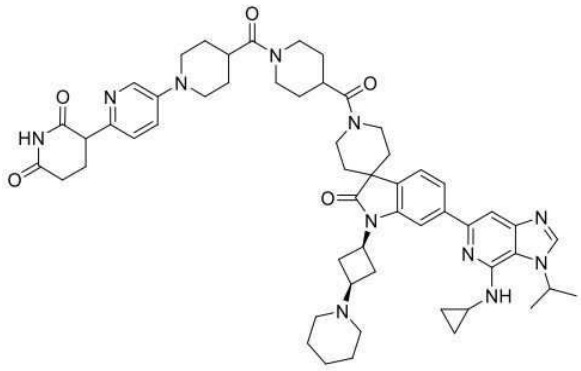


[2712]

[2713] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 및 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 43)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (7.0 mg, 39% 수율). LCMS: [C59H69FN12O6], 목표 질량 = 1060.5, 검출: m/z = 1061.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.91 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 12.4, 8.1 Hz, 1H), 7.82 - 7.68 (m, 4H), 7.68 - 7.61 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 5.34 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.68 (s, 4H), 3.56 (d, *J* = 12.6 Hz, 7H), 3.12 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.97 - 2.83 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 13.9 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 2.03 (d, *J* = 13.7 Hz, 5H), 1.89 (s, 3H), 1.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 7H), 1.59 (t, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.31 (s, 1H), 1.21 - 1.14 (m, 6H).

[2714] 실시예 84

[2715] 3-(5-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-2-일)피페리딘-2,6-디온

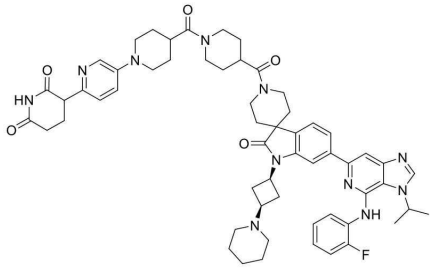


[2716]

[2717] 실시예 84을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 42) (7.7 mg, 0.018 mmol) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.018 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (10.6 mg, 55% 수율). LCMS: [$C_{55}H_{69}N_{11}O_5$], 목표 질량 = 964.2, 검출: m/z = 964.6 $[M+H]^+$.

[2718] 실시예 85

[2719] 3-[5-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-2-일]피페리딘-2,6-디온

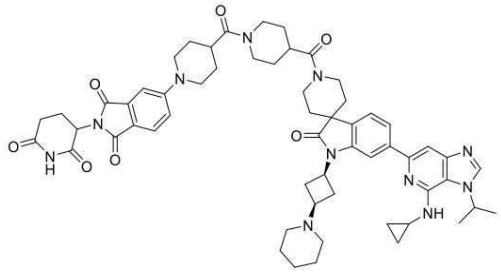


[2720]

[2721] 실시예 85을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 42) (10 mg, 0.023 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (8.3 mg, 45% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{68}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1018.2, 검출: m/z = 1018.6 $[M+H]^+$.

[2722] 실시예 86

[2723] 5-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}-2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온

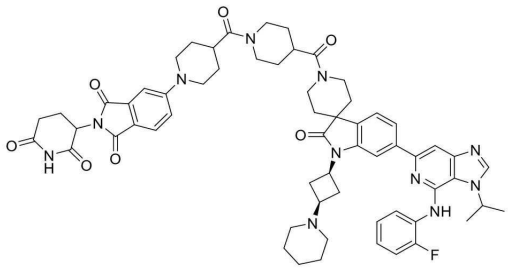


[2724]

[2725] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 및 1-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 44)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (31 mg, 86% 수율). LCMS: [C58H69N11O7], 목표 질량 = 1031.5, 검출: m/z = 1032.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 3H), 7.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 5.21 - 5.14 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 12.8, 5.4 Hz, 2H), 4.42 (s, 1H), 4.34 (q, *J* = 8.2 Hz, 3H), 4.08 (s, 4H), 3.94 (s, 5H), 3.54 (q, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 3H), 3.19 - 3.07 (m, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.83 (td, *J* = 15.1, 7.6 Hz, 3H), 2.69 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.62 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 2.06 - 2.00 (m, 1H), 1.84 (s, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.63 (d, *J* = 13.7 Hz, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.41 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.25 (s, 1H), 0.88 (s, 1H), 0.68 (s, 1H).

[2726] 실시예 87

[2727] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-5-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온

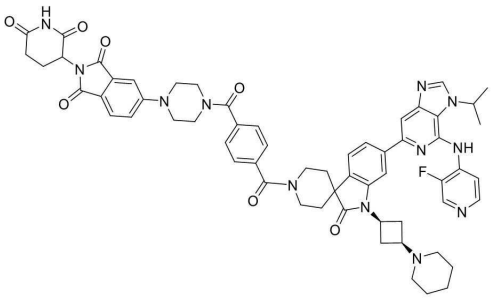


[2728]

[2729] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 및 1-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 44)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (9.6 mg, 54% 수율). LCMS: [C61H68FN11O7], 목표 질량 = 1085.5, 검출: m/z = 1086.5 $[M+H]^+$.

[2730] 실시예 88

[2731] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-5-(4-{4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온

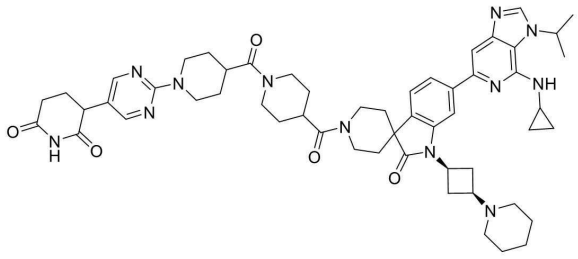


[2732]

[2733] 실시예 88을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 44) (56 mg, 0.144 mmol) 및 6-(4-((3-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (65 mg, 0.090 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (49 mg, 50% 수율). LCMS: [$C_{60}H_{67}FN_{12}O_7$], 목표 질량 = 1087.2, 검출: m/z = 1088.3 $[M+H]^+$.

[2734] 실시예 89

[2735] (3RS)-3-(2-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리미딘-5-일)피페리딘-2,6-디온



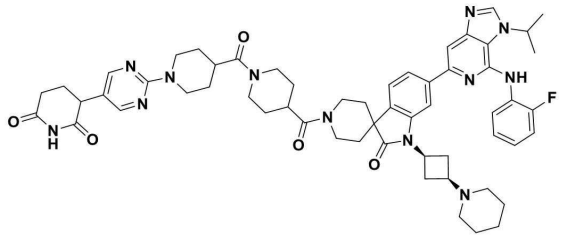
[2736]

[2737] 실시예 89를 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 45) (7.7 mg, 0.018 mmol) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다

조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.018 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (3 mg, 17% 수율). LCMS: [$C_{54}H_{68}N_{12}O_5$], 목표 질량 = 965.2, 검출: m/z = 965.8 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.27 (m, J = 6.7, 6.7, 6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.39 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.08 (m, J = 9.6, 9.6, 9.5, 9.5 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 30.9 Hz, 4H), 3.72 (dd, J = 12.7, 4.8 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 12.2, 12.2 Hz, 2H), 3.02 - 2.58 (m, 15H), 2.22 (qd, J = 12.9, 12.8, 12.8, 4.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.86 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 10H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.51 (m, 2H), 1.08 (m, 1H), 0.88 (s, 2H), 0.66 (s, 2H).

[2738] 실시예 90

[2739] 3-(2-(4-(4-(6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)피페리딘-2,6-디온

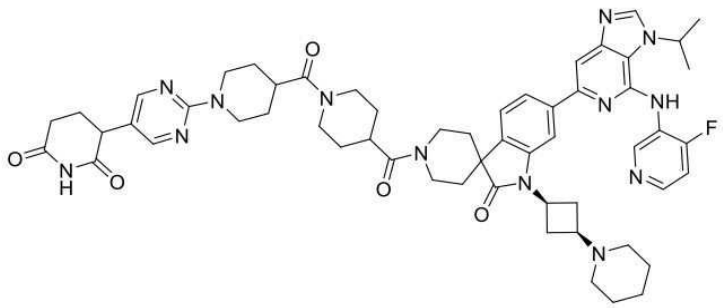


[2740]

[2741] 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 45) 과 함께 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온을 농축시키기 위해 BOP 커플링을 사용하고 실시예 10과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다 . 유리 염기의 옅은 흰색 고체 (62 mg, 0.0609 mmol, 35%)로서 제공하였다. LCMS: [$C_{57}H_{67}FN_{12}O_5$], 정확한 질량 = 1018.5, 검출: m/z = 1019.8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (td, *J* = 7.9, 7.9, 2.6 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 11.5, 7.3, 2.7 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 8.2, 7.6, 2.1 Hz, 2H), 5.27 (p, *J* = 6.7, 6.7, 6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.39 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.08 (p, *J* = 9.6, 9.6, 9.5, 9.5 Hz, 2H), 3.87 (d, *J* = 30.9 Hz, 4H), 3.72 (dd, *J* = 12.7, 4.8 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 12.2, 12.2 Hz, 2H), 3.02 - 2.58 (m, 15H), 2.22 (qd, *J* = 12.9, 12.8, 12.8, 4.3 Hz, 1H), 2.04 - 1.94 (m, 1H), 1.86 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 10H), 1.57 (d, *J* = 6.6 Hz, 7H), 1.44 (dt, *J* = 38.7, 12.0, 12.0 Hz, 4H).

[2742] 실시예 91

[2743] (3RS)-3-[2-(4-{4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리미딘-5-일]피페리딘-2,6-디온



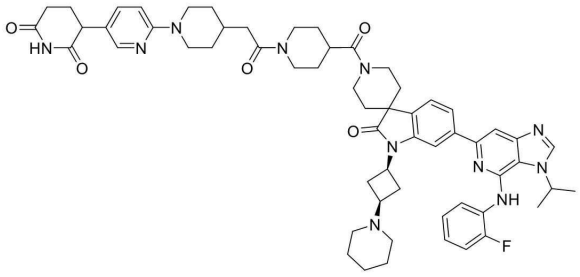
[2744]

[2745] 실시예 91을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)피페

리딘-4-카복실산 (7 mg, 0.016 mmol) (중간체 45) 및 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (8 mg, 47% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{66}FN_{13}O_5$], 목표 질량 = 1020.2, 검출: m/z = 1020.8 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.83 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.39 - 8.30 (m, 2H), 8.25 (s, 2H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 5.15 (m, J = 6.7, 6.7, 6.6, 6.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.39 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.08 (m, J = 9.6, 9.6, 9.5, 9.5 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 30.9 Hz, 4H), 3.72 (dd, J = 12.7, 4.8 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 12.2, 12.2 Hz, 2H), 3.04 - 2.51 (m, 15H), 2.22 (qd, J = 12.9, 12.8, 12.8, 4.3 Hz, 1H), 2.07 - 1.9 (m, 1H), 1.86 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.78 - 1.6 (m, 10H), 1.53 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.41 (m, 2H).

[2746] 실시예 92

[2747] 3-(6-(4-(2-(4-(6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

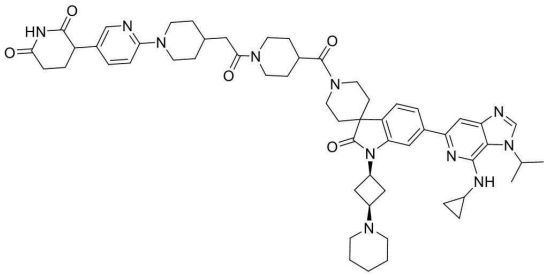


[2748]

[2749] 1-(2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-카복실산 (중간체 46) 과 함께 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온을 축합하기 위해 BOP 커플링을 사용하고 실시예 24와 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 합성하였다. 흰색 고체 (16 mg, 25% 수율)로서 제공하였다. LCMS: [$C_{59}H_{70}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1031.5, 검출: m/z = 1032.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm): 10.80 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.19 (q, *J* = 6.2, 6.2, 5.2 Hz, 3H), 6.78 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.27 - 5.21 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 4.10 - 4.06 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 3.71 (dd, *J* = 12.2, 5.0 Hz, 2H), 3.05 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 2.95 - 2.90 (m, 3H), 2.84 (d, *J* = 11.8 Hz, 3H), 2.76 (s, 4H), 2.66 - 2.60 (m, 3H), 2.26 (s, 1H), 2.17 - 2.13 (m, 1H), 1.97 - 1.92 (m, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 3H), 1.66 (s, 2H), 1.58 - 1.54 (m, 9H), 1.40 (d, *J* = 11.8 Hz, 3H), 1.22 (s, 1H), 1.13 (s, 1H).

[2750] 실시예 93

[2751] (3RS)-3-[6-(4-{2-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

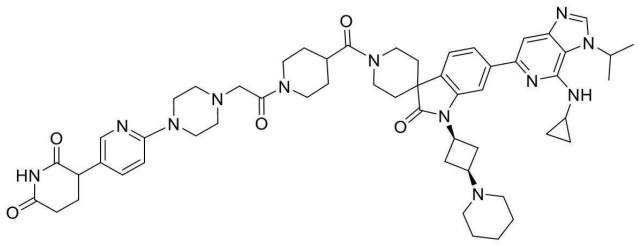


[2752]

[2753] 실시예 93을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-카복실산 (중간체 46) (8 mg, 0.024 mmol) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (9 mg, 55% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{71}N_{11}O_5$], 목표 질량 = 978.2, 검출: m/z = 978.8 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.18 - 5.10 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.20 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.54 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.93 (m, 4H), 2.83 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.69 (td, J = 12.5, 5.8 Hz, 2H), 2.57 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.93 - 1.59 (m, 20H), 1.54 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.41 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.25 (s, 1H), 0.85 (s, 2H), 0.66 (s, 2H).

[2754] 실시예 94

[2755] (3RS)-3-[6-(4-{2-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피페라진-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

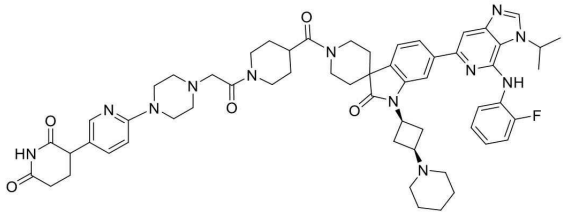


[2756]

[2757] 실시예 94를 실시예 1과 유사한 절차로 1-(2-(4-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세틸)피페리딘-4-카복실산 (중간체 47) (8 mg, 0.018 mmol) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.018 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (10.6 mg, 55% 수율). LCMS: [$C_{55}H_{70}N_{12}O_5$], 목표 질량 = 979.2, 검출: m/z = 979.7 $[M+H]^+$.

[2758] 실시예 95

[2759] (3RS)-3-{6-[4-(2-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-일}-2-옥소에틸)피페라진-1-일]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온

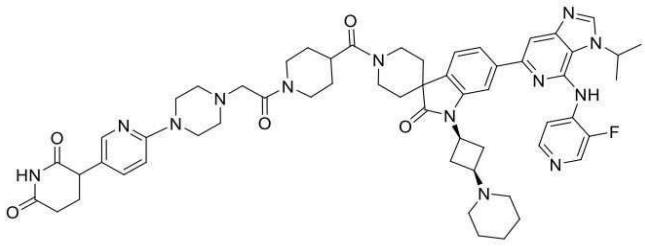


[2760]

[2761] 실시예 95를 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 47) (10 mg, 0.023 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.016 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (8.3 mg, 45% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{69}FN_{12}O_5$], 목표 질량 = 1018.2, 검출: m/z = 1018.6 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.75 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.79 (d, J = 22.8 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.53 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (dq, J = 18.7, 10.9, 10.1 Hz, 3H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.49 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 5H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.66 - 3.43 (m, 4H), 3.24 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.04 -2.85 (m, 6H), 2.84 - 2.62 (m, 5H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 5H), 1.89 - 1.75 (m, 9H), 1.72 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.60 (m, 2H).

[2762] 실시예 96

[2763] (3RS)-3-{6-[4-(2-{4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-일}-2-옥소에틸)피페라진-1-일]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온

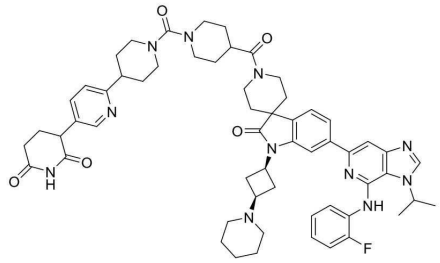


[2764]

[2765] 실시예 96을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 47) (7.3 mg, 0.0165 mmol) 및 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.0165 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (7.9 mg, 45% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{68}FN_{13}O_5$], 목표 질량 = 1034.2, 검출: m/z = 1034.6 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.83 - 8.75 (m, 2H), 8.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.57 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.49 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 4.06 - 3.94 (m, 5H), 3.92 - 3.77 (m, 2H), 3.66 - 3.43 (m, 4H), 3.24 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.16 (m, 2H), 3.04 -2.85 (m, 6H), 2.84 - 2.62 (m, 5H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 5H), 1.89 - 1.75 (m, 9H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.60 (d, J = 16.0 Hz, 2H).

[2766] 실시예 97

[2767] (3RS)-3-[6-(1-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-4-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

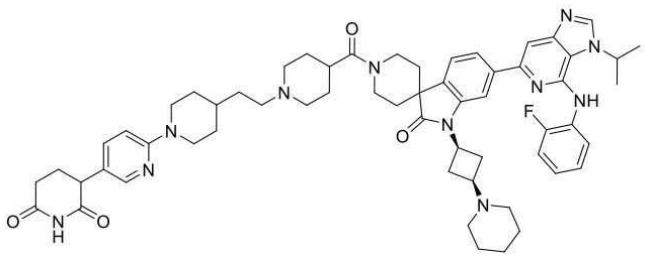


[2768]

[2769] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 및 1-(4-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 48)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (2.3 mg, 8.9% 수율). LCMS: [C58H68FN11O5], 목표 질량 = 1017.5, 검출: m/z = 510.2 $[(M+2H)/2]^+$.

[2770] 실시예 98

[2771] (3RS)-3-{6-[4-(2-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-일}에틸)피페리딘-1-일]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온

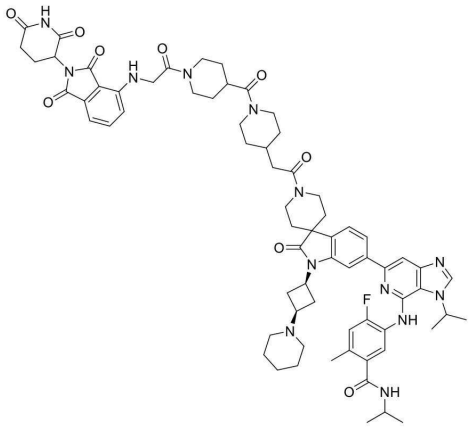


[2772]

[2773] 실시예 46의 단계 2와 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-(피페리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 (19 mg) 및 2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세트알데히드 (중간체 49) (9 mg)을 환원성 아민화 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (12 mg, 42% 수율). LCMS: [$C_{59}H_{72}FN_{11}O_4$], 목표 질량 = 1017.6, 검출: m/z = 1018.5 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.84 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.52 (m, 3H), 7.49 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.20 (s, 2H), 5.30 - 5.24 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.6, 4.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.83 (s, 4H), 3.07 (s, 1H), 2.93 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.89 - 2.80 (m, 2H), 2.71 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.27 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 13.8 Hz, 3H), 1.76 (s, 1H), 1.66 (s, 11H), 1.58 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.31 (s, 4H), 1.23 (s, 1H), 1.14 (s, 2H).

[2774] 실시예 99

[2775] 5-[(6-{1'-[2-(1-{1-[2-({2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-4-일}아미노)아세틸]피페리딘-4-카보닐}피페리딘-4-일)아세틸]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일}-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노]-4-플루오로-2-메틸-N-(프로판-2-일)벤즈아미드

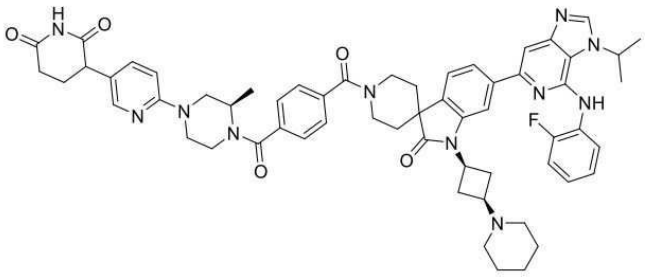


[2776]

[2777] 실시예 31과 유사한 절차로 4-플루오로-N-이소프로필-5-((3-이소프로필-6-(2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-6-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노)-2-메틸벤즈아미드 및 2-(1-(1-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)글리실)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-일)아세트산 (중간체 50)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (2.3 mg, 8.9% 수율). LCMS: [C69H82FN13O9], 목표 질량 = 1255.6, 검출: m/z = 1257.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.11 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.3, 4.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 7.15 - 7.06 (m, 3H), 5.30 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 3H), 4.28 - 4.13 (m, 3H), 4.04 (dt, *J* = 13.6, 6.6 Hz, 2H), 3.92 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 3.53 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.08 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.97 (s, 4H), 2.90 (s, 1H), 2.82 (t, *J* = 10.1 Hz, 6H), 2.62 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.04 (s, 2H), 1.86 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 1.78 - 1.66 (m, 5H), 1.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 8H), 1.43 (d, *J* = 13.3 Hz, 3H), 1.16 (s, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.5 Hz, 7H), 1.04 (s, 2H).

[2778] 실시예 100

[2779] (3RS)-3-{6-[(3R)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]벤조일}-3-메틸피페라진-1-일]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온



[2780]

[2781] 단계 1: 4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]벤조산.

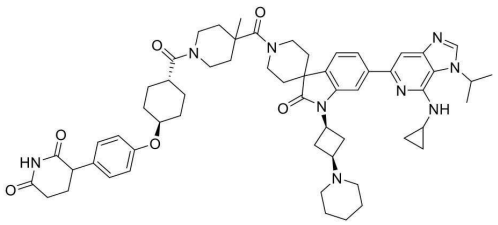
[2782] 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (50.00 mg, 0.08 mmol), 메틸 테레프탈레이트 (14.82 mg, 0.08 mmol), 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (47.30 mg, 0.11 mmol)를 디메틸포름아미드 (1.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.06 mL, 42.53 mg, 0.33 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 질소 블로우다운을 통하여 농축시킨 후, MeOH (1 mL)에 용해시키고, 1M LiOH (1 mL)로 처리하고, 50 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 생성물을 역상 플래시 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다 (41.1 mg, 62% 수율).

[2783] 단계 2:

[2784] 실시예 36과 유사한 절차로 4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]벤조산 (15.00 mg, 0.02 mmol) 및 3-(6-((R)-3-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 51) (5.72 mg, 0.02 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (18.2 mg, 88% 수율). LCMS: $C_{59}H_{64}FN_{11}O_5$ 목표 질량 = 1025.5, 검출: m/z = 1026.8 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.83 (s, 1H), 7.97 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.32 - 7.18 (m, 3H), 5.31 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.26 (p, J = 8.6 Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.07 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.91 (dd, J = 12.4, 4.9 Hz, 1H), 3.75 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 18.1, 10.1 Hz, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.36 (dt, J = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 5H), 3.05 (s, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.66 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.30 (qd, J = 12.7, 5.0 Hz, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.03 (d, J = 17.8 Hz, 3H), 1.89 (s, 4H), 1.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.46 - 1.29 (m, 11H).

[2785] 실시예 101

[2786] (3RS)-3-(4-{[(1r,4r)-4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}페닐)피페리딘-2,6-디온



[2787]

[2788] 단계 1: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2789] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (200.00 mg, 0.36 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (207.66 mg, 0.47 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.25 mL, 186.72 mg, 1.44 mmol), 및 1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (87.87 mg, 0.36 mmol)를 디메틸포름아미드 (3.00 mL)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 질소 블로우다운을 통하여 제거하고 생성된 물질을 DCM에 용해시키고 (5.0 mL), 디옥산 중 4M HCl로 처리하고 (2.0 mL), 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (140.0 mg, 57% 수율)을 제공하였다.

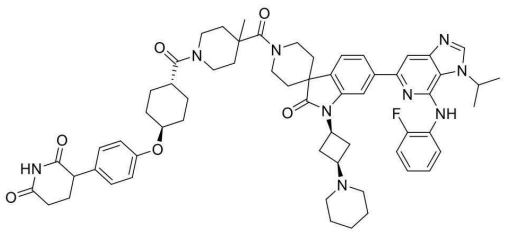
[2790] 단계 2:

[2791] 실시예 36과 유사한 절차로 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.00 mg, 0.03 mmol) 및 (1r,4r)-4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 52) (9.76 mg, 0.03 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (11.1 mg, 35% 수율). LCMS: $C_{58}H_{73}N_9O_6$ 목표 질량 = 991.6, 검출: m/z = 992.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.69 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.6, 3.5 Hz, 3H), 6.96 - 6.89 (m, 3H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 4.49 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 10.4, 4.9 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.03 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.67 - 3.54 (m, 4H), 3.22 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.07 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 3.04 - 2.97 (m, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 2H), 2.81 - 2.58 (m, 2H), 2.34 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.23 (q, J = 7.3, 5.3 Hz, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.92 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 1.88 (d, J = 14.0 Hz, 4H), 1.79 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.61 (s,

7H), 1.52 (q, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.94 (s, 2H).

[2792] 실시예 102

[2793] (3RS)-3-(4-{[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]옥시}페닐)피페리딘-2,6-디온



[2794]

[2795] 단계 1: 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

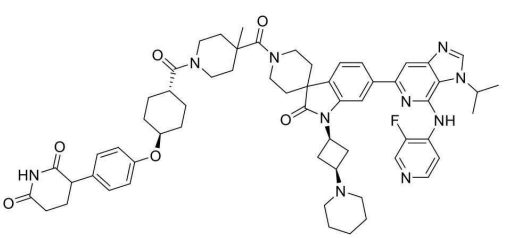
[2796] 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (200.00 mg, 0.33 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (189.20 mg, 0.43 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.23 mL, 170.12 mg, 1.32 mmol), 및1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (80.06 mg, 0.33 mmol)를 디메틸포름아미드 (3.00 mL)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 질소 블로우다운을 통하여 제거하고 생성된 물질을 DCM에 용해시키고 (5.0 mL), 디옥산 중 4M HCl로 처리하고 (2.0 mL), 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (110.0 mg, 45% 수율)을 제공하였다.

[2797] 단계 2:

[2798] 실시예 36과 유사한 절차로 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.00 mg, 0.03 mmol) 및 (1r,4r)-4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 52) (9.76 mg, 0.03 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (16.2 mg, 57% 수율). LCMS: $C_{61}H_{72}FN_9O_6$ 목표 질량 = 1045.6, 검출: m/z = 1046.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.81 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.26 (dd, *J* = 19.2, 10.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 6H), 3.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.57 (dd, *J* = 18.7, 10.4 Hz, 5H), 3.05 (d, *J* = 10.6 Hz, 3H), 2.97 - 2.88 (m, 4H), 2.78 - 2.59 (m, 2H), 2.24 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.23 (s, 5H), 2.04 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 1.89 (t, *J* = 15.3 Hz, 8H), 1.74 (d, *J* = 6.6 Hz, 8H), 1.66 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.63 - 1.55 (m, 3H), 1.52 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.31 (s, 2H).

[2799] 실시예 103

[2800] (3RS)-3-(4-{[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]옥시}페닐)피페리딘-2,6-디온



[2801]

[2802] 단계 1: 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

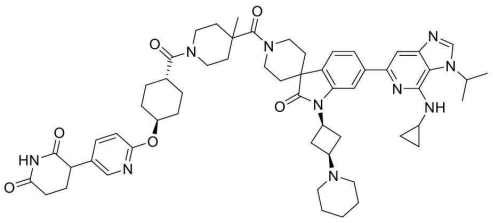
[2803] 6-{4-[(2-플루오로피리딘)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (200.00 mg, 0.33 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (189.20 mg, 0.43 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.23 mL, 170.12 mg, 1.32 mmol), 및1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (80.06 mg, 0.33 mmol)를 디메틸포름아미드 (3.00 mL)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 질소 블로우다운을 통하여 제거하고 생성된 물질을 DCM에 용해시키고 (5.0 mL), 디옥산 중 4M HCl로 처리하고 (2.0 mL), 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (120.0 mg, 50% 수율)을 제공하였다.

[2804] 단계 2:

[2805] 실시예 36과 유사한 절차로 6-{4-[(2-플루오로피리딘)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.00 mg, 0.03 mmol) 및 (1r,4r)-4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페녹시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 52) (9.0 mg, 0.03 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (13.1 mg, 44% 수율). LCMS: $C_{60}H_{71}FN_{10}O_6$ 목표 질량 = 1046.6, 검출: m/z = 1047.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.81 - 8.74 (m, 2H), 8.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.7, 3.5 Hz, 3H), 6.93 (dd, *J* = 8.6, 3.2 Hz, 3H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.52 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.29 (q, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 4H), 4.03 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.60 (dd, *J* = 19.8, 10.4 Hz, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.01 - 2.85 (m, 4H), 2.78 - 2.59 (m, 3H), 2.34 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 5H), 2.03 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.89 (s, 7H), 1.86 (s, 1H), 1.79 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.61 (s, 4H), 1.53 (dt, *J* = 24.5, 12.9 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (s, 1H).

[2806] 실시예 104

[2807] (3RS)-3-(6-{[(1r,4r)-4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



[2808]

[2809] 단계 1: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2810] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (200.00 mg, 0.36 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (207.66 mg, 0.47 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.25 mL, 186.72 mg, 1.44 mmol), 및 1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (87.87 mg, 0.36 mmol)을 디메틸포름아미드 (3.00 mL)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 질소 블로우다운을 통하여 제거하고 생성된 물질을 DCM에 용해시키고 (5.0 mL), 디옥산 중 4M HCl로 처리하고 (2.0 mL), 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (140.0 mg, 57% 수율)을 제공하였다.

[2811] 단계 2:

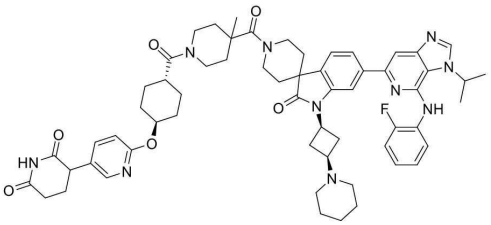
[2812] 실시예 36과 유사한 절차로 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-(4-메틸

피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.00 mg, 0.03 mmol) 및 (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 9)

[2813] (9.79 mg, 0.03 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (15.8 mg, 53% 수율). LCMS: $C_{57}H_{72}N_{10}O_6$ 목표 질량 = 992.6, 검출: m/z = 994.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.94 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.49 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 4H), 3.93 - 3.81 (m, 2H), 3.60 (dd, *J* = 20.7, 10.1 Hz, 4H), 3.22 (s, 1H), 3.06 (dd, *J* = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.81 - 2.67 (m, 2H), 2.34 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 5H), 2.19 (dd, *J* = 11.2, 6.4 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* = 14.7 Hz, 2H), 1.92 (d, *J* = 9.9 Hz, 4H), 1.79 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 7H), 1.60 (q, *J* = 13.0, 12.0 Hz, 4H), 1.45 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 0.95 (s, 2H).

[2814] 실시예 105

[2815] (3RS)-3-(6-{[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]옥시}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



[2816]

[2817] 단계 1: 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2818] 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (200.00 mg, 0.33 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (189.20 mg, 0.43 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.23 mL, 170.12 mg, 1.32 mmol), 및1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (80.06 mg, 0.33 mmol)를 디메틸포름아미드 (3.00 mL)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 질소 블로우다운을 통하여 제거하고 생성된 물질을 DCM에 용해시키고 (5.0 mL), 디옥산 중 4M HCl로 처리하고 (2.0 mL), 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (110.0 mg, 45% 수율)을 제공하였다.

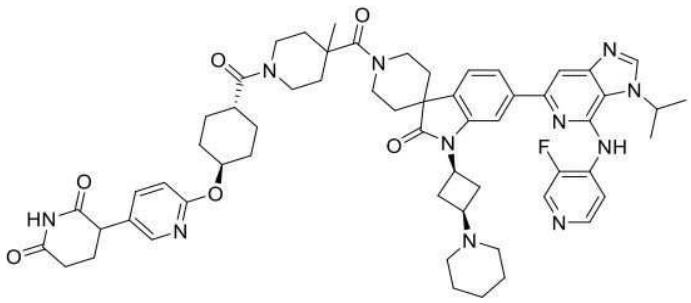
[2819] 단계 2:

[2820] 실시예 36과 유사한 절차로 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.00 mg, 0.027 mmol) 및 (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 9) (9.07 mg, 0.027 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (16.2 mg, 55% 수율). LCMS: $C_{60}H_{71}FN_{10}O_6$ 목표 질량 = 1046.6, 검출: m/z = 1047.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 3H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.23 (p, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 5H), 4.02 (s, 1H), 3.89 (dd, *J* = 12.2, 5.1 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.57 (dt, *J* = 21.3, 9.9 Hz, 5H), 3.05 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.94 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.84 - 2.67 (m, 3H), 2.34 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.20 (dq, *J* = 8.5, 4.5 Hz, 1H), 2.05 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 1.87 (td, *J* = 14.2, 13.6, 6.2 Hz, 8H), 1.79 - 1.67 (m,

9H), 1.67 - 1.54 (m, 6H), 1.43 (s, 3H), 1.31 (s, 1H).

[2821] 실시예 106

[2822] (3RS)-3-(6-{[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]옥시}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



[2823]

[2824] 단계 1: 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

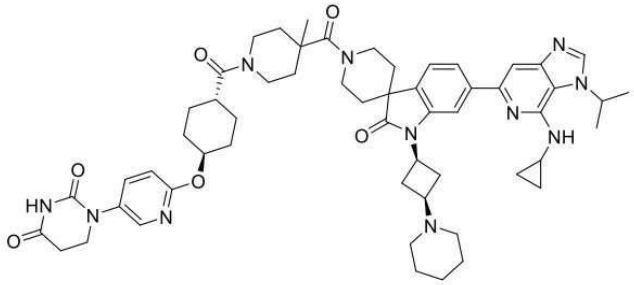
[2825] 6-{4-[(2-플루오로피리딘)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (200.00 mg, 0.33 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (189.20 mg, 0.43 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.23 mL, 170.12 mg, 1.32 mmol), 및1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (80.06 mg, 0.33 mmol)를 디메틸포름아미드 (3.00 mL)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 질소 블로우다운을 통하여 제거하고 생성된 물질을 DCM에 용해시키고 (5.0 mL), 디옥산 중 4M HCl로 처리하고 (2.0 mL), 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (120.0 mg, 50% 수율)을 제공하였다.

[2826] 단계 2:

[2827] 실시예 36과 유사한 절차로 6-{4-[(2-플루오로피리딘)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.00 mg, 0.027 mmol) 및 (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 9) (9.0 mg, 0.027 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (12 mg, 41% 수율). LCMS: $C_{59}H_{70}FN_{11}O_6$ 목표 질량 = 1047.5, 검출: m/z = 1049.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.82 - 8.75 (m, 2H), 8.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.21 - 5.12 (m, 1H), 4.53 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 5H), 4.04 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 21.6, 10.8 Hz, 5H), 3.21 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.98 (q, J = 8.8 Hz, 3H), 2.90 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.85 - 2.67 (m, 2H), 2.34 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.04 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 1.90 (dd, J = 14.1, 7.3 Hz, 7H), 1.79 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.72 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 1.59 (s, 5H), 1.55 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (s, 1H).

[2828] 실시예 107

[2829] 1-(6-{[(1r,4r)-4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실}옥시}피리딘-3-일)-1,3-디아지난-2,4-디온



[2830]

[2831] 단계 1: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

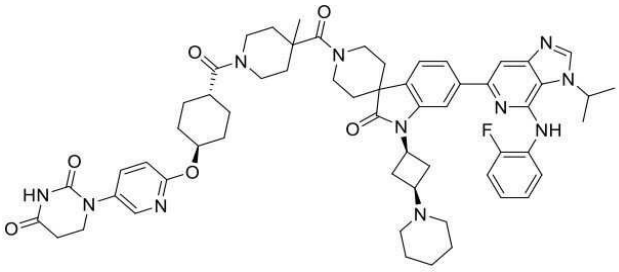
[2832] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (200.00 mg, 0.36 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (207.66 mg, 0.47 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.25 mL, 186.72 mg, 1.44 mmol), 및 1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (87.87 mg, 0.36 mmol)를 디메틸포름아미드 (3.00 mL)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 질소 블로우다운을 통하여 제거하고 생성된 물질을 DCM에 용해시키고 (5.0 mL), 디옥산 중 4M HCl로 처리하고 (2.0 mL), 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (140.0 mg, 57% 수율)을 제공하였다.

[2833] 단계 2:

[2834] 실시예 36과 유사한 절차로 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.00 mg, 0.03 mmol) 및 (1r,4r)-4-((5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 53) (9.82 mg, 0.03 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (12.6 mg, 42% 수율). LCMS: $C_{56}H_{71}N_{11}O_6$ 목표 질량 = 993.6, 검출: m/z = 995.0 $[M+H]^+$.

[2835] 실시예 108

[2836] 1-(6-{[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]옥시}피리딘-3-일)-1,3-디아지난-2,4-디온



[2837]

[2838] 단계 1: 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

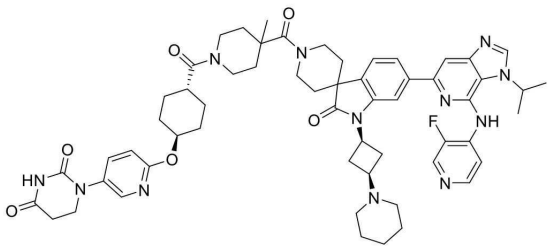
[2839] 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (200.00 mg, 0.33 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (189.20 mg, 0.43 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.23 mL, 170.12 mg, 1.32 mmol), 및1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (80.06 mg, 0.33 mmol)를 디메틸포름아미드 (3.00 mL)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 질소 블로우다운을 통하여 제거하고 생성된 물질을 DCM에 용해시키고 (5.0 mL), 디옥산 중 4M HCl로 처리하고 (2.0 mL), 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (110.0 mg, 45% 수율)을 제공하였다.

[2840] 단계 2:

[2841] 실시예 36과 유사한 절차로 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.00 mg, 0.027 mmol) 및 (1r,4r)-4-((5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 53) (9.1 mg, 0.027 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (16.5 mg, 57% 수율). LCMS: $C_{59}H_{70}FN_{11}O_6$ 목표 질량 = 1047.5, 검출: m/z = 1049.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 9.22 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 3H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.22 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 5H), 4.02 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.57 (dt, J = 20.2, 9.7 Hz, 4H), 2.94 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 3H), 2.77 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 4H), 2.05 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 8H), 1.77 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.25 (s, 1H).

[2842] 실시예 109

[2843] 1-(6-{[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]옥시}피리딘-3-일)-1,3-디아지난-2,4-디온



[2844]

[2845] 단계 1: 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[2846] 6-{4-[(2-플루오로피리딘)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (200.00 mg, 0.33 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (189.20 mg, 0.43 mmol), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.23 mL, 170.12 mg, 1.32 mmol), 및1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (80.06 mg, 0.33 mmol)를 디메틸포름아미드 (3.00 mL)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 질소 블로우다운을 통하여 제거하고 생성된 물질을 DCM에 용해시키고 (5.0 mL), 디옥산 중 4M HCl로 처리하고 (2.0 mL), 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (120.0 mg, 50% 수율)을 제공하였다.

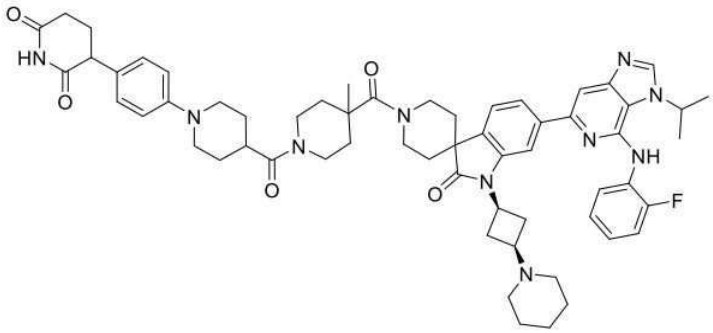
[2847] 단계 2:

[2848] 실시예 36과 유사한 절차로 6-{4-[(2-플루오로피리딘)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.00 mg, 0.027 mmol) 및 (1r,4r)-4-((5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 53) (9.1 mg, 0.027 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (11.1 mg, 38% 수율). LCMS: $C_{58}H_{69}FN_{12}O_6$ 목표 질량 = 1048.5, 검출: m/z = 1049.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.78 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 8.31 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.14 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 4H), 4.05 (s, 1H), 3.86 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 3.59 (t, J = 11.4 Hz, 5H), 3.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.95 - 2.82 (m, 4H), 2.78 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.26 (d, J =

12.4 Hz, 3H), 2.04 (d, *J* = 15.0 Hz, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.79 (d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.65 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.60 (s, 7H), 1.57 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (s, 1H).

[2849] 실시예 110

[2850] (3RS)-3-[4-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)페닐]피페리딘-2,6-디온

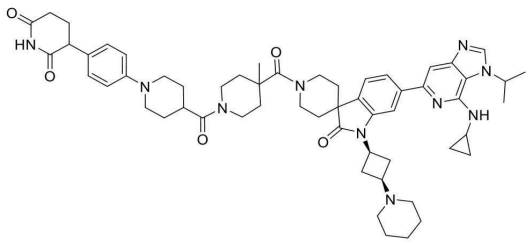


[2851]

[2852] 실시예 110을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 54) (8 mg, 0.018 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.018 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (4.7 mg, 33% 수율). LCMS: [$C_{60}H_{71}FN_{10}O_5$], 목표 질량 = 1031.2, 관찰 = 1031.4 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.87 (s, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.5, 6.7 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (s, 4H), 7.33 - 7.19 (m, 3H), 5.32 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.08 (m, 6H), 3.96 (dd, J = 11.4, 5.0 Hz, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.71- 3.53 (m, 4H), 3.23- 2.85 (m, 10H), 2.82 - 2.64 (m, 2H), 2.36 - 2.18 (m, 3H), 2.15 - 1.83 (m, 10H), 1.73 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.64 (m, 2H), 1.45 (s, 3H).

[2853] 실시예 111

[2854] (3RS)-3-(4-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)피페리딘-2,6-디온



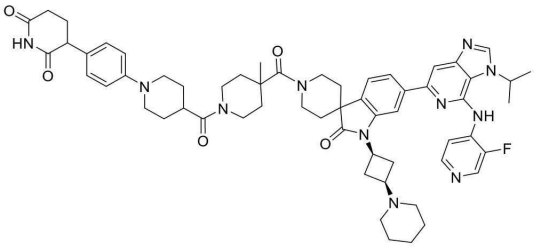
[2855]

[2856] 실시예 111을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 54) (8 mg, 0.018 mmol) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.018 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (6.2 mg, 40% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{72}N_{10}O_5$], 목표 질량 = 977.2, 검출: m/z = 977.5 $[M+H]^+$.

[2857] 실시예 112

[2858] (3RS)-3-[4-(4-{4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-

4-메틸피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)페닐]피페리딘-2,6-디온

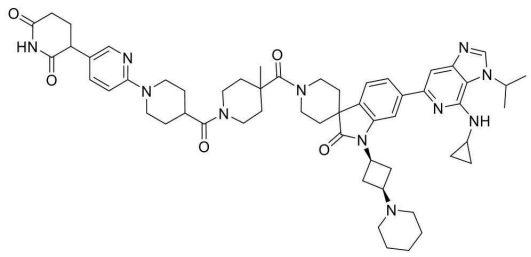


[2859]

[2860] 실시예 112을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 54) (8 mg, 0.018 mmol) 및 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.018 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (5.8 mg, 35% 수율). LCMS: [$C_{59}H_{70}FN_{10}O_5$], 목표 질량 = 1032.2, 검출: m/z = 1032.4 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.80 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.76 (d, J = 22.1 Hz, 2H), 8.36 - 8.28 (m, 2H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.57 (m, 3H), 7.15 - 7.06 (m, 2H), 6.99 (s, 2H), 5.19 - 5.11 (m, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 3.95 (s, 5H), 3.72 (m, 2H), 3.6 - 3.10 (m, 11H), 3.07 - 2.73 (m, 10H), 2.3 -2.05 (m, 5H), 1.87 - 1.62 (m, 10H), 1.55 (dd, J = 10.6, 6.7 Hz, 6H), 1.49 (m, 2H), 1.34 (d, J = 4.7 Hz, 3H).

[2861] 실시예 113

[2862] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

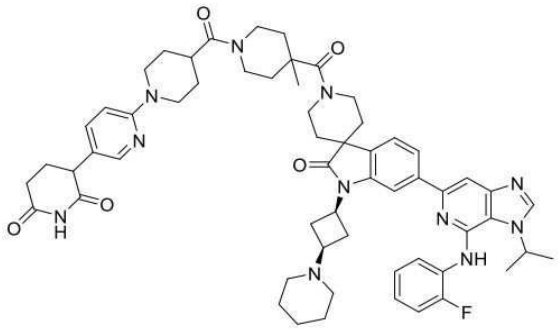


[2863]

[2864] 실시예 113을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (중간체 55) (96 mg, 0.22 mmol) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (100 mg, 0.18 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 역상 플래시 크로마토그래피 (5-95% MeCN/H_2O)로 정제하여 표제 화합물 (유리 염기)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (65 mg, 37% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{71}N_{11}O_5$], 목표 질량 = 978.2, 검출: m/z = 978.9 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.07 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 22.5 Hz, 5H), 3.85 - 3.69 (m, 3H), 3.00 (s, 1H), 2.89 (t, J = 13.0 Hz, 4H), 2.75 - 2.61 (m, 4H), 2.31 - 1.97 (m, 7H), 1.75 - 1.60 (s, 13H), 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.44 (m, 5H), 1.33 (s, 3H), 0.79 (dd, J = 7.1, 5.0 Hz, 2H), 0.59 (dd, J = 6.4, 3.7 Hz, 2H).

[2865] 실시예 114

[2866] (3RS)-3-[6-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

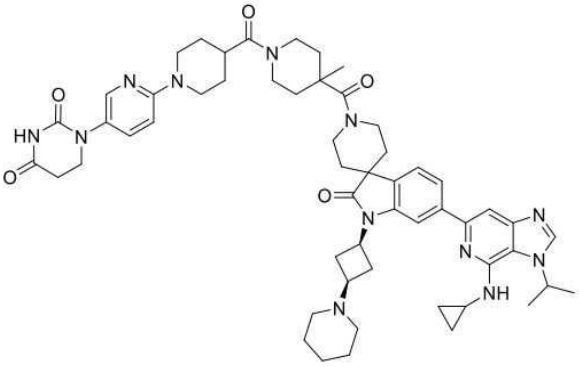


[2867]

[2868] 실시예 27과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 및 1-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (중간체 55)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (12.2 mg, 57% 수율). LCMS: [C59H70FN11O5], 목표 질량 = 1031.6, 검출: m/z = 1032.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.05 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.80 - 7.65 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.58 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.15 (m, 3H), 5.36 (s, 1H), 4.23 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 4.00 - 3.78 (m, 2H), 3.72 - 3.37 (m, 6H), 3.38 - 3.22 (m, 12H), 3.13 - 2.99 (m, 2H), 2.99 - 2.62 (m, 5H), 2.46 - 2.12 (m, 4H), 2.44 - 1.81 (m, 12H), 1.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 5H), 1.61 (s, 2H), 1.45 (s, 2H), 1.31 (s, 1H).

[2869] 실시예 115

[2870] 1-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)-1,3-디아지난-2,4-디온

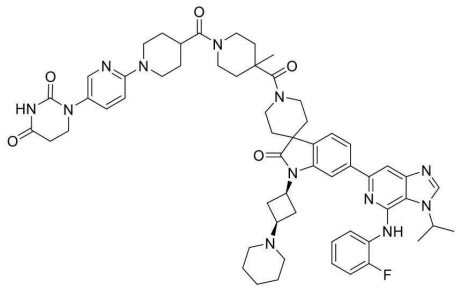


[2871]

[2872] 실시예 115을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (중간체 56) (9 mg, 0.018 mmol) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.0165 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (7.1 mg, 39% 수율). LCMS: [$C_{55}H_{70}N_{12}O_5$], 목표 질량 = 979.2, 검출: m/z = 979.5 $[M+H]^+$,

[2873] 실시예 116

[2874] 1-[6-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]-1,3-디아지난-2,4-디온

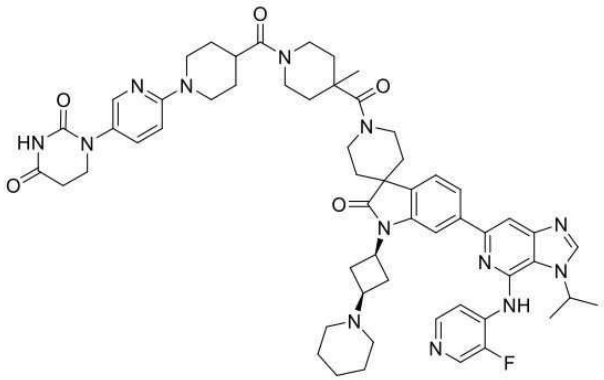


[2875]

[2876] 실시예 116을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (중간체 56) (8.2 mg, 0.018 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.0165 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (4.7 mg, 33% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{69}FN_{12}O_5$], 목표 질량 = 1033.2, 검출: m/z = 1033.4 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.92 (s, 1H), 8.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.5, 2.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.13 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.49 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.09 (m, 6H), 3.86 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.69 - 3.54 (m, 4H), 3.22 - 3.11(m, 5H), 3.10 -2.94 (m, 3H), 2.95 - 2.82 (m, 4H), 2.41 - 2.23 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.94 -1.71 (m, 13H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.62 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

[2877] 실시예 117

[2878] 1-[6-(4-{4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]-1,3-디아지난-2,4-디온

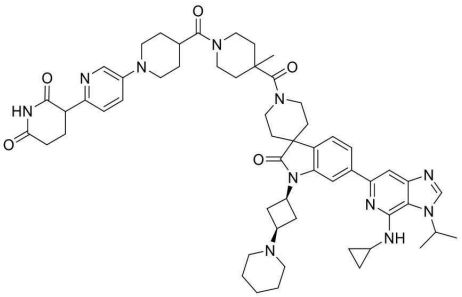


[2879]

[2880] 실시예 117을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (중간체 56) (8.2 mg, 0.016 mmol) 및 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.0165 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (7.3 mg, 44% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{68}FN_{13}O_5$], 목표 질량 = 1034.2, 검출: m/z = 1034.5 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.81 - 8.73 (m, 2H), 8.38 - 8.27 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 22.8, 9.7 Hz, 1H), 5.16 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.12 (s, 6H), 4.05 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 6.7 Hz, 4H), 3.65 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 20.5, 10.6 Hz, 4H), 3.19 (d, J = 19.7 Hz, 2H), 3.01 - 2.82 (m, 9H), 2.36 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.94 -1.71 (m, 12H), 1.69 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.45 (s, 3H).

[2881] 실시예 118

[2882] (3RS)-3-(5-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-2-일)피페리딘-2,6-디온

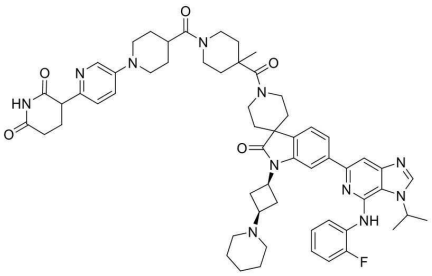


[2883]

[2884] 단계 3: 실시예 118을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (중간체 57) (8 mg, 0.018 mmol) 및 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.0165 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (6.1 mg, 34% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{71}N_{11}O_5$], 목표 질량 = 978.2, 검출: m/z = 978.4 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.93 (s, 1H), 8.34 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.13 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.49 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 4.16 - 4.10 (m, 8H), 3.89 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.69 - 3.51 (m, 4H), 3.27 - 2.76 (m, 10H), 2.42 - 2.18 (m, 5H), 1.96 - 1.76 (m, 13H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 0.94 (s, 2H).

[2885] 실시예 119

[2886] (3RS)-3-[5-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-2-일]피페리딘-2,6-디온

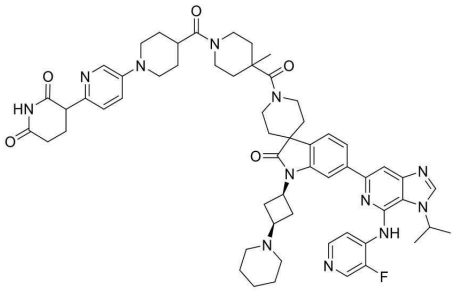


[2887]

[2888] 실시예 119을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (중간체 57) (7.3 mg, 0.0165 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.0165 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (6.4 mg, 37% 수율). LCMS: [$C_{59}H_{70}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1032.2, 검출: m/z = 1032.4 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.84 (s, 1H), 8.33 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 - 7.75 (m, 2H), 7.70 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 2H), 5.35 - 5.28 (m, 1H), 4.27 (t, J = 8.1 Hz, 1H),), 4.16 - 4.10 (m, 8H), 3.89 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.69 - 3.51 (m, 4H), 3.17 - 2.76 (m, 10H), 2.42 - 2.18 (m, 5H), 2.11 - 1.76 (m, 13H), 1.71 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.64 - 1.53 (m, 2H), 1.43 (s, 3H).

[2889] 실시예 120

[2890] (3RS)-3-[5-(4-{4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-2-일]피페리딘-2,6-디온

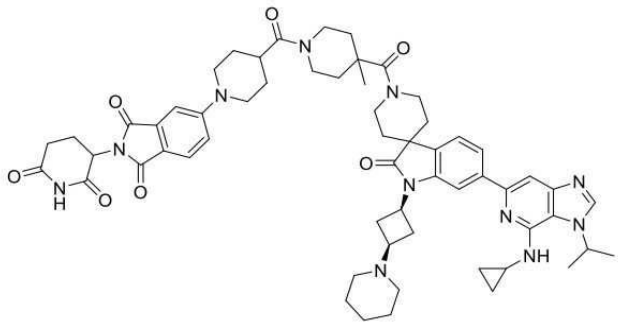


[2891]

[2892] 실시예 120을 실시예 1과 유사한 절차로 1-(1-(6-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-3-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (중간체 57) (7.3 mg, 0.0165 mmol) 및 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.0165 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (5.9 mg, 34% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{69}FN_{12}O_5$], 목표 질량 = 1033.2, 검출: m/z = 1033.7 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.74 (s, 2H), 8.36 - 8.26 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.64 (m, 3H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H),), 4.16 - 3.89 (m, 9H), 3.69 - 3.51 (m, 4H), 3.17 - 2.76 (m, 10H), 2.42 - 2.18 (m, 5H), 2.11 - 1.76 (m, 13H), 1.71 - 1.62 (m, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (s, 3H).

[2893] 실시예 121

[2894] 5-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}-2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온

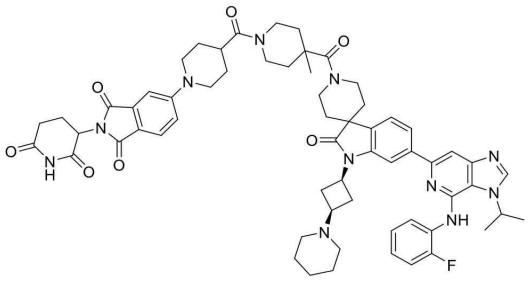


[2895]

[2896] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 및 1-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (중간체 58)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (5.5 mg, 30% 수율). LCMS: [C59H71N11O7], 목표 질량 = 1045.6, 검출: m/z = 1046.3 $[M+H]^+$.

[2897] 실시예 122

[2898] 2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-5-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온

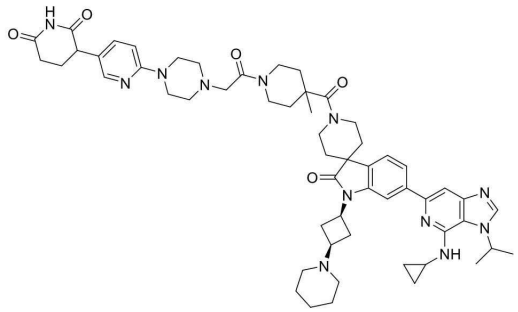


[2899]

[2900] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 및 1-(1-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (중간체 58)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (4.4 mg, 25% 수율). LCMS: [C62H70FN11O7], 목표 질량 = 1099.5, 검출: m/z = 1100.4 $[M+H]^{+}$. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.19 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 7.26 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.39 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.22 (p, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 7H), 4.03 (s, 1H), 3.89 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.52 (m, 4H), 3.12 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.08 - 3.01 (m, 1H), 2.97 - 2.83 (m, 5H), 2.75 (t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 2.36 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 2.26 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.13 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* = 14.6 Hz, 2H), 1.98 - 1.81 (m, 9H), 1.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 7H), 1.60 (t, *J* = 11.3 Hz, 3H), 1.44 (s, 3H).

[2901] 실시예 123

[2902] (3RS)-3-[6-(4-{2-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피페라진-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

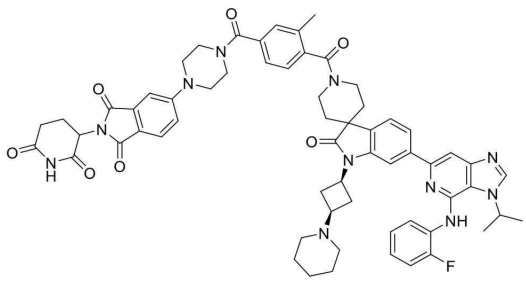


[2903]

[2904] 실시예 36과 유사한 일련의 절차로 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 및 1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산을 첫 번째 단계의 커플링 파트너로 사용하고, 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 및 2-(4-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세트산 (중간체 47, 단계 2)을 마지막 단계의 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (6.1 mg, 19% 수율). LCMS: [C56H72N12O5], 목표 질량 = 992.6, 검출: m/z = 993.4 $[M+H]^{+}$.

[2905] 실시예 124

[2906] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-5-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-3-메틸벤조일}피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온

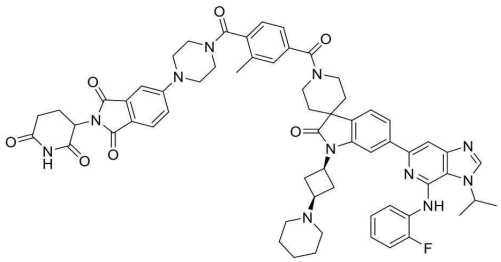


[2907]

[2908] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 및 4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-카보닐)-2-메틸벤조산 (중간체 59)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (12.1 mg, 55% 수율). LCMS: [C62H64FN11O7], 목표 질량 = 1093.5, 검출: m/z = 1094.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.20 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 15.9, 6.6 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 4H), 7.35 - 7.26 (m, 4H), 5.39 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.21 (dd, *J* = 16.5, 8.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.53 (s, 6H), 3.03 (s, 1H), 2.97 - 2.82 (m, 5H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 2H), 2.13 (dd, *J* = 9.3, 4.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.91 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.79 - 1.74 (m, 8H), 1.67 - 1.56 (m, 1H).

[2909] 실시예 125

[2910] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-5-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-2-메틸벤조일}피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온

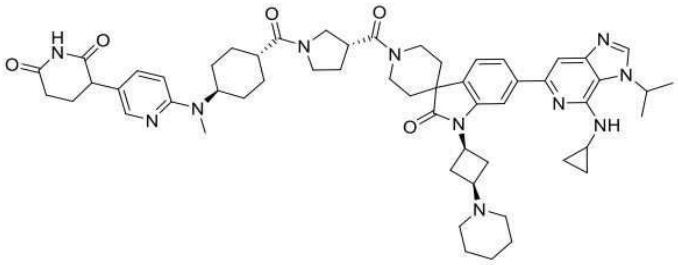


[2911]

[2912] 실시예 27과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 및 4-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-카보닐)-3-메틸벤조산 (중간체 60)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (6.0 mg, 24% 수율). LCMS: [C62H64FN11O7], 목표 질량 = 1093.5, 검출: m/z = 1094.2 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.06 (s, 1H), 8.01 - 7.93 (m, 1H), 7.84 - 7.66 (m, 4H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.47 - 7.36 (m, 4H), 7.34 - 7.24 (m, 4H), 5.36 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.09 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.99 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.63 - 3.52 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 5H), 3.06 (s, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 5H), 2.78 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.78 - 2.66 (m, 1H), 2.41 (d, *J* = 6.1 Hz, 4H), 2.03 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 7H), 1.60 (t, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.31 (s, 1H).

[2913] 실시예 126

[2914] (3RS)-3-(6-{메틸[(1r,4r)-4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

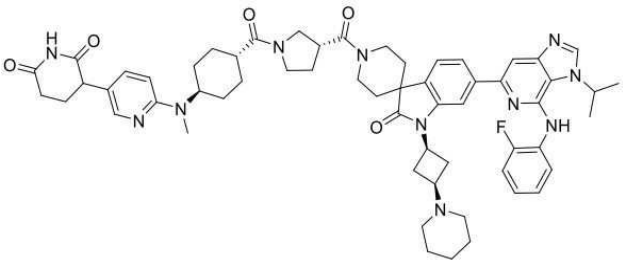


[2915]

[2916] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 (3R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 61) (16 mg, 0.036 mmol) 및 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.0 mg, 0.036 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (19.7 mg, 55% 수율). LCMS: $C_{56}H_{71}N_{11}O_5$ 목표 질량 = 977.6, 검출: m/z = 978.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.93 (s, 1H), 7.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.96 (dt, J = 13.0, 6.4 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.73 (q, J = 10.1, 8.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 18.7, 10.6 Hz, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.16 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 3.07 (tt, J = 6.8, 3.7 Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.90 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.84 - 2.73 (m, 2H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.34 (td, J = 13.5, 12.9, 5.5 Hz, 3H), 2.21 (dd, J = 11.6, 7.5 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.02 (d, J = 15.7 Hz, 6H), 1.92 (s, 8H), 1.79 (s, 5H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.57 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.31 (s, 1H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 0.95 (s, 2H).

[2917] 실시예 127

[2918] (3RS)-3-(6-{메틸[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

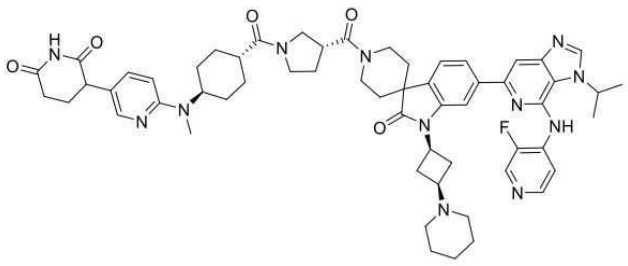


[2919]

[2920] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 (3R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 61) (15.5 mg, 0.033 mmol) 및 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-[(3R)-피롤리딘-3-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.0 mg, 0.033 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (27.6 mg, 80% 수율). LCMS: $C_{59}H_{70}FN_{11}O_5$ 목표 질량 = 1031.6, 검출: m/z = 1032.8 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.98 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.53 (q, J = 7.5, 6.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.22 (m, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.10 (s, 4H), 3.97 (dd, J = 12.8, 5.2 Hz, 1H), 3.82 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.60 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 4H), 3.19 - 3.13 (m, 3H), 3.09 (s, 1H), 3.01 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 2.92 (t, J = 12.4 Hz, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.65 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.31 (s, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.05 (s, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.93 (s, 9H), 1.87 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 8H), 1.59 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 1.31 (s, 1H).

[2921] 실시예 128

[2922] (3RS)-3-(6-{메틸[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

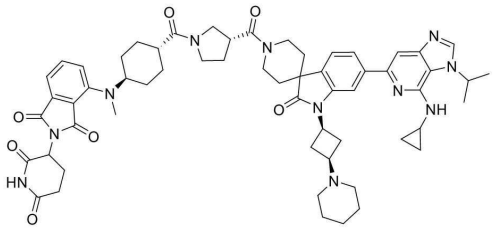


[2923]

[2924] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 (3R)-1-((1r,4R)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 61) (15.0 mg, 0.033 mmol) 및 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.0 mg, 0.033 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (13.9 mg, 40% 수율). LCMS: $C_{58}H_{69}FN_{12}O_5$ 목표 질량 = 1032.5, 검출: m/z = 1033.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.81 - 8.74 (m, 2H), 8.31 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.7, 2.2 Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 2H), 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.20 - 5.13 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.09 - 3.92 (m, 3H), 3.82 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.63 (ddd, J = 32.3, 21.4, 13.6 Hz, 5H), 3.16 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.90 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.64 (t, J = 13.7 Hz, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 3H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.01 (t, J = 15.6 Hz, 6H), 1.91 (d, J = 14.7 Hz, 8H), 1.78 (d, J = 12.8 Hz, 6H), 1.65 (dd, J = 6.7, 2.7 Hz, 7H), 1.57 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.31 (s, 1H).

[2925] 실시예 129

[2926] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-{메틸[(1r,4r)-4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온

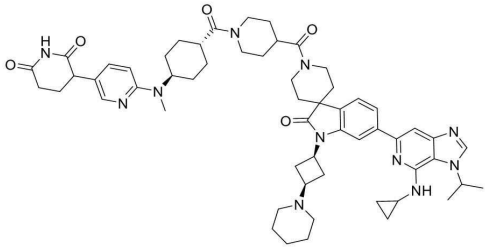


[2927]

[2928] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 (3R)-1-((1r,4R)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 62) (64.0 mg, 0.126 mmol) 및 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (70.0 mg, 0.126 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (75.5 mg, 56% 수율). LCMS: $C_{59}H_{71}N_{11}O_7$ 목표 질량 = 1045.6, 검출: m/z = 1047.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.70 - 7.58 (m, 4H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 12.2, 7.8 Hz, 2H), 5.13 (dt, J = 12.0, 5.9 Hz, 2H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 26.0, 15.4 Hz, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.86 (t, J = 11.8 Hz, 2H), 3.79 - 3.63 (m, 1H), 3.57 (d, J = 11.1 Hz, 4H), 3.24 (dt, J = 23.2, 11.6 Hz, 2H), 3.07 (s, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 6H), 2.77 (d, J = 19.1 Hz, 3H), 2.54 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.15 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.00 (s, 8H), 1.91 (s, 5H), 1.83 - 1.73 (m, 4H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.56 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.14 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 0.95 (s, 2H).

[2929] 실시예 130

[2930] (3RS)-3-(6-{메틸[(1r,4r)-4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

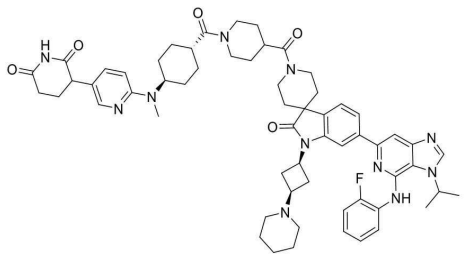


[2931]

[2932] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 1-((1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 63) (16.5 mg, 0.036 mmol) 및 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.0 mg, 0.036 mmol)을 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (27.8 mg, 75% 수율). LCMS: $C_{57}H_{73}N_{11}O_5$ 목표 질량 = 991.6, 검출: m/z = 992.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.92 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.14 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.97 (dd, J = 12.9, 5.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.90 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.05 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.00 (s, 5H), 1.91 (d, J = 12.4 Hz, 12H), 1.80 (s, 6H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.64 (s, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.39 (dd, J = 6.7, 3.9 Hz, 2H), 1.31 (s, 2H), 1.13 (s, 2H), 0.93 (s, 3H).

[2933] 실시예 131

[2934] (3RS)-3-(6-{메틸[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]아미노}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



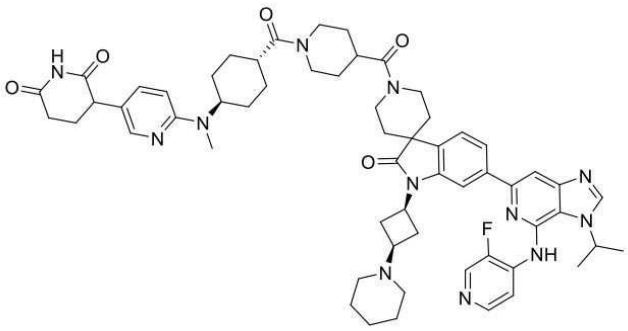
[2935]

[2936] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 1-((1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 63) (15.0 mg, 0.033 mmol) 및 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-[(3R)-피롤리딘-3-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.0 mg, 0.033 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (24.1 mg, 69% 수율). LCMS: $C_{60}H_{72}FN_{11}O_5$ 목표 질량 = 1045.6, 검출: m/z = 1046.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.92 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.45 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.14 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.97 (dd, J = 12.9, 5.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.90 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.84 - 2.75 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 2.05 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.00 (s, 5H), 1.91 (d, J = 12.4 Hz, 12H), 1.80 (s, 6H), 1.64 (s, 1H), 1.59 (s, 2H), 1.39 (dd, J = 6.7, 3.9 Hz, 2H), 1.31 (s, 2H), 1.13 (s,

2H), 0.93 (s, 3H).

[2937] 실시예 132

[2938] (3RS)-3-(6-{메틸[(1r,4r)-4-{4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]아미노}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



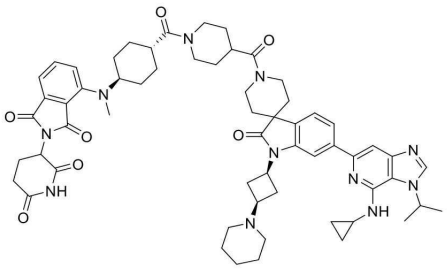
[2939]

[2940] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 1-((1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 63) (15.0 mg, 0.033 mmol) 및 6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (20.0 mg, 0.033 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (29.7 mg, 84% 수율). LCMS: $C_{59}H_{71}FN_{12}O_5$ 목표 질량 = 1046.6, 검출: m/z = 1047.3 $[M+H]^+$.

^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.80 - 8.73 (m, 2H), 8.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.6, 2.1 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 16.2, 5.9 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 19.5, 7.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 20.2, 8.8 Hz, 1H), 5.20 - 5.12 (m, 1H), 4.54 - 4.46 (m, 1H), 4.20 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.97 (dd, J = 13.0, 4.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, J = 21.1, 10.7 Hz, 4H), 3.16 (s, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.90 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.80 (dt, J = 17.6, 6.3 Hz, 4H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.90 (s, 14H), 1.83 - 1.73 (m, 4H), 1.72 - 1.61 (m, 6H), 1.59 (s, 2H), 1.31 (s, 1H).

[2941] 실시예 133

[2942] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-4-{메틸[(1r,4r)-4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온

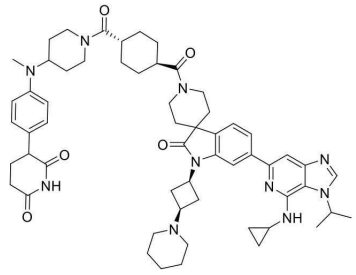


[2943]

[2944] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 및 1-((1r,4r)-4-((2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-4-일)(메틸)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 64)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (7.4 mg, 40% 수율). LCMS: [C60H73N11O7], 목표 질량 = 1059.6, 검출: m/z = 1060.6 $[M+H]^+$.

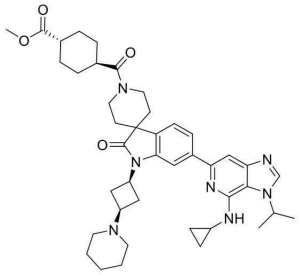
[2945] 실시예 134

[2946] (3RS)-3-{4-[메틸({1-[(1r,4r)-4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-일})아미노]페닐}피페리딘-2,6-디온



[2947]

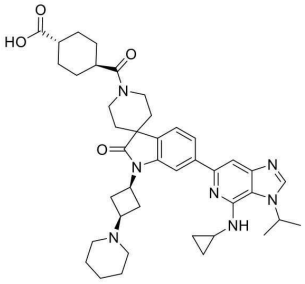
[2948] 단계 1: 메틸 (1R,4r)-4-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)사이클로헥산-1-카복실레이트



[2949]

[2950] DMF 중 (1r,4r)-4-(메톡시카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (15 mg, 0.081 mmol)의 용액에 BOP (36, 0.082 mmol) 및 DIPEA (0.05 mL, 34 mg, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (30 mg, 0.054 mmol)을 마지막에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMF로 희석하고, 역상 FC (5-50% MeCN/H2O +0.1% TFA)로 추가 정제하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체 (27 mg, 69% 수율)로서 제공하였다. LCMS: $[C_{42}H_{55}N_7O_4]$, 목표 질량 = 721.9, 검출: m/z = 722.6 $[M+H]^+$.

[2951] 단계 2: (1R,4r)-4-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산



[2952]

[2953] 메틸 (1R,4r)-4-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)사이클로헥산-1-카복실레이트 (27 mg, 0.035 mmol)를 THF에 실온에서 용해시켰다. 이 용액에 수산화 리튬을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 격렬히 교반하였다. 이 시점에서 LCMS에는 출발 물질이 완전히 소모된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 건조될 때까지 농축시키고 역상 FC (5-50% MeCN/H2O)로 추가 정제하여 표제 화합물 오프화이트 고체로서 제공하였다

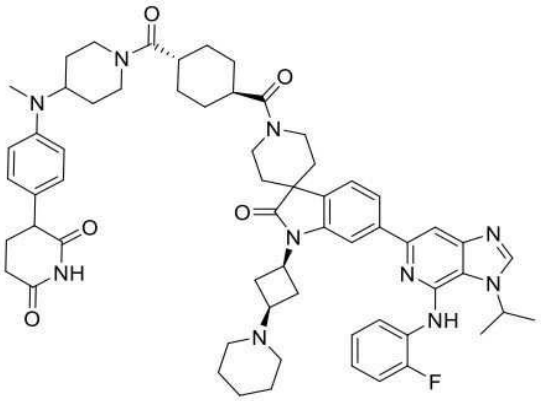
(23 mg, 94% 수율). LCMS: [$C_{41}H_{53}N_7O_4$], 목표 질량 = 707.9, 검출: m/z = 708.6 $[M+H]^+$.

[2954] 단계 3:

[2955] 실시예 134을 실시예 1과 유사한 절차로 (1R,4r)-4-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (15 mg, 0.021 mmol) 및 3-(4-(메틸(피페리딘-4-일)아미노)페닐)피페리딘-2,6-디온 (9 mg, 0.032 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (7 mg, 33% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{74}N_{10}O_5$], 목표 질량 = 991.3, 검출: m/z = 991.5 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.92 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.31 (s, 2H), 5.13 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.14 -4.10 (m, 3H), 3.99 - 3.89 (m, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.12 (s, 3H), 3.10 - 2.62 (m, 9H), 2.33 - 2.20 (m, 4H), 2.08 - 1.75 (m, 13H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.59 (m, 6H), 1.31 (s, 2H), 1.13 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.93 (d, J = 7.2 Hz, 2H).

[2956] 실시예 135

[2957] (3RS)-3-{4-[메틸({1-[(1r,4r)-4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-일})아미노]페닐}피페리딘-2,6-디온

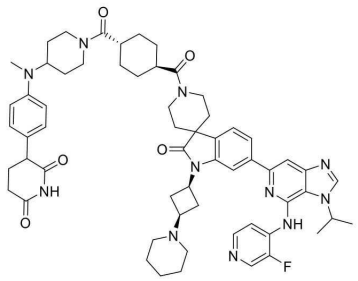


[2958]

[2959] 실시예 135를 실시예 134 (단계 1 부터 단계 3)와 유사한 절차로 (1R,4r)-4-(6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (10 mg, 0.013 mmol) 및 3-(4-(메틸(피페리딘-4-일)아미노)페닐)피페리딘-2,6-디온 (4 mg, 0.013 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (5.5 mg, 40% 수율). LCMS: [$C_{61}H_{73}FN_{10}O_5$], 목표 질량 = 1045.3, 검출: m/z = 1045.7 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.88 (s, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (s, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 5H), 5.32 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.25 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 4.07 (m, 3H), 3.95 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 4H), 3.13(s, 3H), 3.05 - 2.62 (m, 9H), 2.25 (m, 4H), 2.05 (s, 1H), 2.03 - 1.75 (m, 13H), 1.73 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.61 (m, 8H), 1.31 (s, 2H).

[2960] 실시예 136

[2961] (3RS)-3-{4-[메틸({1-[(1r,4r)-4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-일})아미노]페닐}피페리딘-2,6-디온

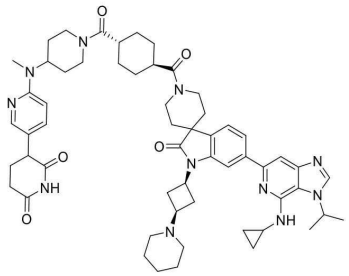


[2962]

[2963] 실시예 136을 실시예 134 (단계 1 부터 단계 3)와 유사한 절차로 (1R,4r)-4-(6-(4-((3-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (15 mg, 0.020 mmol) 및 3-(4-(메틸(피페리딘-4-일)아미노)페닐)피페리딘-2,6-디온 (7 mg, 0.024 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (10 mg, 46% 수율). LCMS: [$C_{60}H_{72}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1046.3, 검출: m/z = 1046.7 $[M+H]^+$, ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.76 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 8.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 20.0, 7.8 Hz, 1H), 7.48 - 7.25 (m, 4H), 5.20 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.50 (p, J = 8.6 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 14.5 Hz, 3H), 3.96 (m, 2H), 3.65 - 3.51 (m, 4H), 3.21 (s, 1H), 3.25 - 3.12 (m, 5H), 3.08 - 2.65 (m, 7H), 2.4 - 2.12 (m, 4H), 2.11 - 1.67 (m, 13H), 1.64 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.62 - 1.53 (m, 8H), 1.31 (s, 1H).

[2964] 실시예 137

[2965] (3RS)-3-{6-[메틸({1-[(1r,4r)-4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-일})아미노]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온

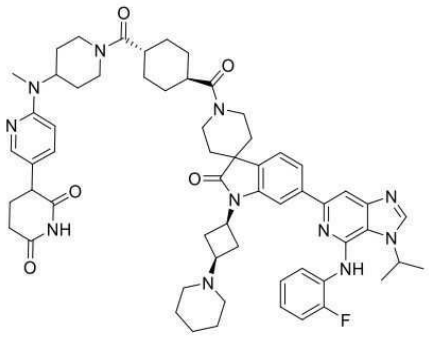


[2966]

[2967] 실시예 137을 실시예 1과 유사한 절차로 (1R,4r)-4-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (10 mg, 0.014 mmol) 및 3-(6-(메틸(피페리딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (4 mg, 0.014 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (6.3 mg, 44% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{73}N_{11}O_5$], 목표 질량 = 992.3, 검출: m/z = 992.5 $[M+H]^+$,

[2968] 실시예 138

[2969] (3RS)-3-{6-[메틸({1-[(1r,4r)-4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-일})아미노]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온

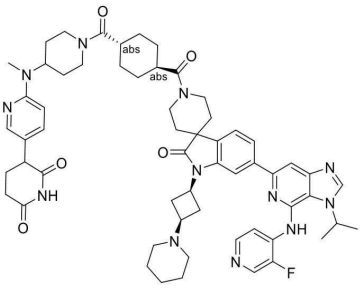


[2970]

[2971] 실시예 138을 실시예 134 (단계 1 부터 단계 3)와 유사한 절차로 (1R,4r)-4-(6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (10 mg, 0.013 mmol) 및 3-(6-(메틸(피페리딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (6 mg, 0.019 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (5.7 mg, 41% 수율). LCMS: [$C_{60}H_{72}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1046.3, 검출: m/z = 1046.7 $[M+H]^+$.

[2972] 실시예 139

[2973] (3RS)-3-{6-[메틸({1-[(1r,4r)-4-[(6-{4-[(3-플루오로피리딘-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-일})아미노]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온

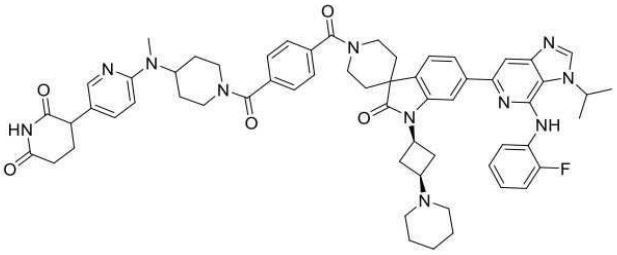


[2974]

[2975] 실시예 139을 실시예 134 (단계 1 부터 단계 3)와 유사한 절차로 (1R,4r)-4-(6-(4-((3-플루오로피리딘-4-일)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)사이클로헥산-1-카복실산 (10 mg, 0.013 mmol) 및 3-(6-(메틸(피페리딘-4-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (6 mg, 0.020 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (5 mg, 36% 수율). LCMS: [$C_{59}H_{71}FN_{12}O_5$], 목표 질량 = 1047.2, 검출: m/z = 1047.4 $[M+H]^+$

[2976] 실시예 140

[2977] (3RS)-3-{6-[(1-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]벤조일}피페리딘-4-일)(메틸)아미노]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온

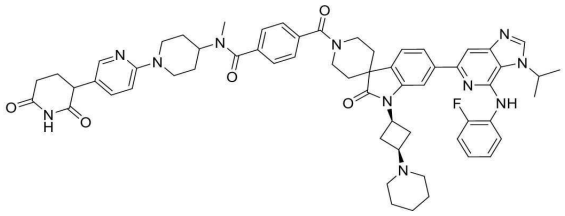


[2978]

[2979] 실시예 140을 실시예 1과 유사한 절차로 4-(4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)(메틸)아미노)피페리딘-1-카보닐)벤조산 (중간체 67) (7.4 mg, 0.0165 mmol) 및 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 (10 mg, 0.0165 mmol)을 출발 물질로 사용하여 제조하였다. 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (7.2 mg, 41% 수율). LCMS: [$C_{60}H_{66}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1040.2, 검출: m/z = 1040.8 $[M+H]^+$, ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.92 (s, 1H), 9.36 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.61 - 7.50 (m, 5H), 7.49 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.23 (qt, J = 8.0, 3.9 Hz, 2H), 5.30 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.10 (p, J = 8.3 Hz, 2H), 3.90 - 3.62 (m, 6H), 3.51 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.23 (s, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.77 - 2.5 (m, 5H), 2.28 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.03 - 1.64 (m, 13H), 1.60 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.45 (m, 2H).

[2980] 실시예 141

[2981] N-(1-{5-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}피페리딘-4-일)-4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-N-메틸벤즈아미드

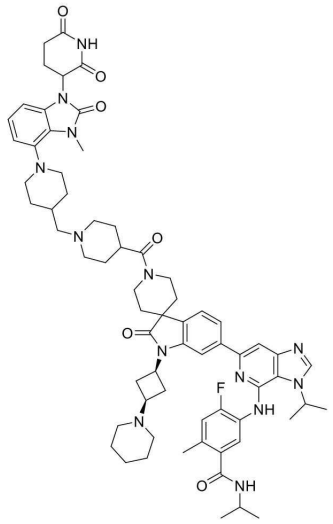


[2982]

[2983] 실시예 13에서 사용한 것과 유사한 절차를 사용하되 4-((1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)(메틸)카바모일)벤조산 (중간체 68) (7.4 mg, 0.017 mmol) 및 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-[(3R)-피롤리딘-3-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (10.0 mg, 0.017 mmol)을 사용하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (15.3 mg, 84% 수율). LCMS: $C_{60}H_{66}FN_{11}O_5$ 목표 질량 = 1039.5, 검출: m/z = 1040.9 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.83 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 13.9, 4.7 Hz, 3H), 7.58 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 5.31 (p, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.58 (dd, *J* = 18.8, 10.7 Hz, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.34 - 3.27 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.89 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.31 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 2.03 (d, *J* = 15.9 Hz, 8H), 1.91 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.73 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.58 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.31 (s, 1H).

[2984] 실시예 142

[2985] 5-{[6-(1'-{1-[(1-{1-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-1,3-벤조디아졸-4-일}피페리딘-4-일)메틸]피페리딘-4-카보닐}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일]아미노}-4-플루오로-2-메틸-N-(프로판-2-일)벤즈아미드

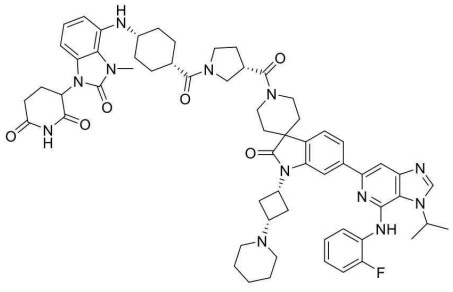


[2986]

[2987] 실시예 31과 유사한 절차로 4-플루오로-N-이소프로필-5-((3-이소프로필-6-(2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-6-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노)-2-메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드 및 1-((1-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)피페리딘-4-일)메틸)피페리딘-4-카복실산 (중간체 69)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (15 mg, 36% 수율). LCMS: [C66H82FN13O6], 목표 질량 = 1171.6, 검출: m/z = 1173.1 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.10 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.01 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.37 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 5.32 - 5.26 (m, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.18 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 3.01 (d, *J* = 10.7 Hz, 3H), 2.92 - 2.85 (m, 1H), 2.82 (s, 5H), 2.76 - 2.67 (m, 3H), 2.55 (s, 5H), 2.37 (s, 4H), 2.02 - 1.94 (m, 4H), 1.94 - 1.79 (m, 7H), 1.72 (s, 2H), 1.65 (s, 1H), 1.60 (d, *J* = 6.5 Hz, 7H), 1.45 (d, *J* = 12.5 Hz, 4H), 1.25 (s, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.6 Hz, 7H).

[2988] 실시예 143

[2989] (3RS)-3-(3-메틸-2-옥소-4-{[(1r,4r)-4-[(3S)-3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}-2,3-디하이드로-1H-1,3-벤조디아졸-1-일)피페리딘-2,6-디온



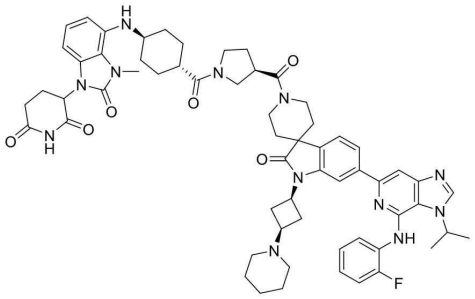
[2990]

[2991] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 및 (3S)-1-((1s,4R)-4-((1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 70)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (14 mg, 63% 수율). LCMS: [C61H71FN12O6], 목표 질량 = 1086.6, 검출:

m/z = 544.1 [(M+2H)/2]$^{+}$. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.08 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 11.9, 8.1 Hz, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.00 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 12.3, 7.8 Hz, 3H), 5.39 - 5.27 (m, 2H), 4.24 (s, 1H), 4.11 (d, *J* = 13.0 Hz, 3H), 4.00 - 3.91 (m, 3H), 3.82 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 4H), 3.69 - 3.54 (m, 2H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 3.10 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.91 (d, *J* = 12.6 Hz, 4H), 2.84 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.60 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.28 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 4H), 2.16 (s, 1H), 2.04 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.86 (s, 1H), 1.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 7H), 1.68 (s, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 1H), 1.40 (q, *J* = 12.7 Hz, 2H), 1.31 (s, 1H).

[2992] 실시예 144

[2993] (3RS)-3-(3-메틸-2-옥소-4-{[(1r,4r)-4-[(3R)-3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피롤리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}-2,3-디하이드로-1H-1,3-벤조디아졸-1-일)피페리딘-2,6-디온

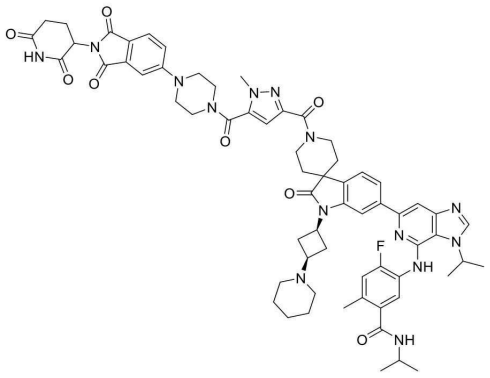


[2994]

[2995] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 및 (3R)-1-((1r,4R)-4-((1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-4-일)아미노)사이클로헥산-1-카보닐)피롤리딘-3-카복실산 (중간체 71)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (8.1 mg, 21% 수율). LCMS: [C61H71FN12O6], 목표 질량 = 1086.6, 검출: m/z = 544.6 [(M+2H)/2]$^{+}$. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.11 - 8.99 (m, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (s, 3H), 7.00 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 13.9, 8.1 Hz, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.31 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.74 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 3H), 2.93 (s, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.81 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H), 2.26 (s, 5H), 2.05 (s, 5H), 1.94 (s, 8H), 1.86 (s, 1H), 1.75 (d, *J* = 6.5 Hz, 7H), 1.65 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.31 (s, 2H), 1.15 (s, 1H).

[2996] 실시예 145

[2997] 5-[(6-{1'-[5-(4-{2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-1,3-디옥소-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-5-일}피페라진-1-카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-카보닐]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일}-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노]-4-플루오로-2-메틸-N-(프로판-2-일)벤즈아미드

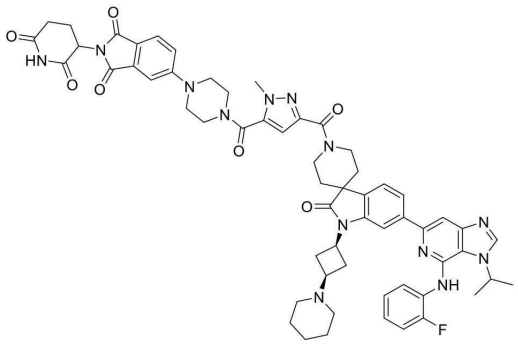


[2998]

[2999] 실시예 31과 유사한 절차로 4-플루오로-N-이소프로필-5-((3-이소프로필-6-(2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-6-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노)-2-메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드 및 5-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산 (중간체 72)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (11.3 mg, 53% 수율). LCMS: [C64H71FN14O8], 목표 질량 = 1182.6, 검출: m/z = 1184.3 [(M+H)$^+$]. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.10 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.38 (p, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 12.4, 5.5 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 4.37 (dq, *J* = 16.6, 8.6 Hz, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.69 (p, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 3.14 (s, 2H), 2.99 - 2.83 (m, 5H), 2.80 - 2.66 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.12 (s, 1H), 2.07 - 2.00 (m, 3H), 1.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 5H), 1.91 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 6.6 Hz, 8H), 1.59 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 6.6 Hz, 7H).

[3000] 실시예 146

[3001] 2-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]-5-(4-{3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-1-메틸-1H-피라졸-5-카보닐}피페라진-1-일)-2,3-디하이드로-1H-이소인돌-1,3-디온



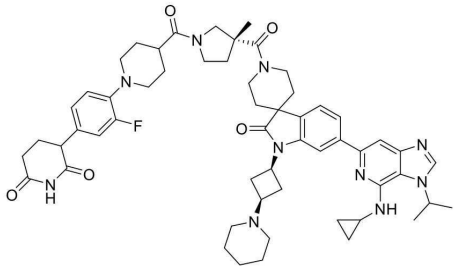
[3002]

[3003] 실시예 31과 유사한 절차로 6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온 하이드로클로라이드 및 5-(4-(2-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1,3-디옥소이소인돌린-5-일)피페라진-1-카보닐)-1-메틸-1H-피라졸-3-카복실산 (중간체 72)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (9.6 mg, 49% 수율). LCMS: [C59H62FN13O7], 목표 질량 = 1083.5, 검출: m/z = 1085.3 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, MeOD) δ 9.26 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 6.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.10 (dd, *J* = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.09 (dd, *J* = 13.3, 6.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.87 (s, 2H), 3.59 (dd, *J* = 16.3, 8.3 Hz, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 2.97 - 2.83 (m, 6H), 2.81 - 2.68 (m, 2H), 2.14 (dd, *J* = 9.8, 4.8 Hz, 1H), 2.04 (d, *J* =

12.6 Hz, 2H), 1.96 (s, 5H), 1.91 (s, 1H), 1.78 (d, *J* = 6.7 Hz, 9H), 1.61 (t, *J* = 13.1 Hz, 1H).

[3004] 실시예 147

[3005] (3RS)-3-(4-{4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-메틸피롤리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}-3-플루오로페닐)피페리딘-2,6-디온

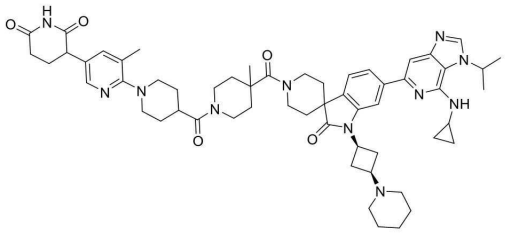


[3006]

[3007] 중간체 76 (11.06 mg, 0.0331 mmol), 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-[(3R)-3-메틸피롤리딘-3-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 CC) (20.00 mg, 0.0301 mmol), 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (18.98 mg, 0.0429 mmol)를 DMF (0.6 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.02 mL, 15.55 mg, 0.1203 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (7.4 mgs, 25% 수율). LCMS: $C_{56}H_{69}FN_{10}O_5$, 목표 질량 = 980.5, 검출: m/z = 981.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.69 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 0H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.09 (s, 5H), 3.84 (s, 1H), 3.62 (dd, *J* = 17.3, 8.9 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.23 (s, 8H), 3.07 (s, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.89 (q, *J* = 14.8, 13.9 Hz, 3H), 2.70 (s, 6H), 2.21 (s, 2H), 2.01 (s, 4H), 1.96 (s, 4H), 1.91 (s, 4H), 1.79 (d, *J* = 15.7 Hz, 3H), 1.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.64 - 1.48 (m, 4H), 1.31 (s, 2H), 1.14 (s, 2H), 0.93 (d, *J* = 10.7 Hz, 2H).

[3008] 실시예 148

[3009] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}-5-메틸피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



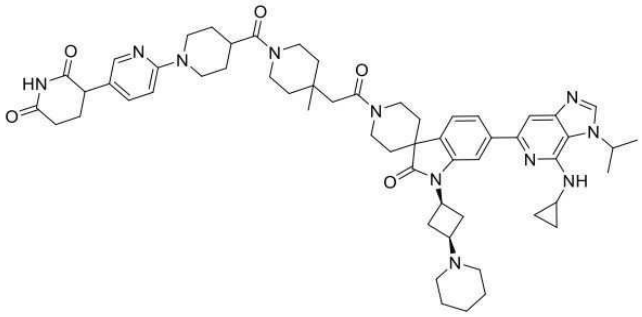
[3010]

[3011] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (15.00 mg, 0.0271 mmol), 중간체 77 (12.37 mg, 0.0271 mmol), 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (15.57 mg, 0.0352 mmol)를 디메틸포름아미드 (0.6 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.05 mL, 35.01 mg, 0.2709 mmol)에 용해시키고 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. (12.7 mgs, 47% 수율). LCMS: $C_{57}H_{73}N_{11}O_5$, 목표 질량 = 991.6, 검출: m/z = 992.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.93 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.48 (q, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 14.3 Hz, 3H), 4.09 (s, 4H), 4.01 (dd, *J* = 12.9, 4.9 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 13.5 Hz, 3H), 3.69 - 3.54 (m,

5H), 3.30 (dd, *J* = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 2.90 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 (dt, *J* = 12.7, 6.4 Hz, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 3H), 1.95 (s, 9H), 1.91 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 10H), 1.46 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.15 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 0.95 (s, 2H).

[3012] 실시예 149

[3013] (3RS)-3-(6-{4-[4-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-2-옥소에틸)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

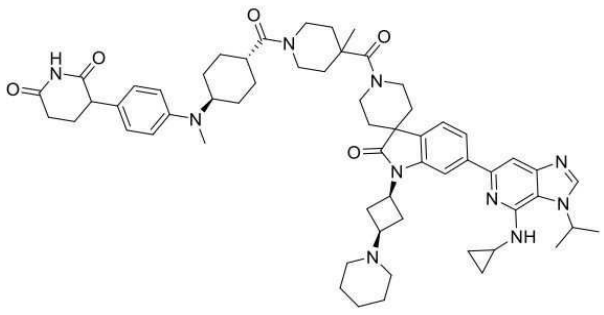


[3014]

[3015] 중간체 K (25.00 mg, 0.0361 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (20.74 mg, 0.0469 mmol) 및 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 (중간체 55, 단계 2) (11.45 mg, 0.0361 mmol)를 디메틸포름아미드 (0.80 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.03 mL, 18.65 mg, 0.1443 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (27.8 mgs, 76% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{57}H_{73}N_{11}O_5$, 목표 질량 = 991.6, 검출: m/z = 992.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.98 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.20 (t, *J* = 14.8 Hz, 3H), 4.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.96 (dd, *J* = 13.0, 4.9 Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.63 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.44 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 2.89 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 2.58 - 2.49 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.97 (s, 3H), 1.90 (s, 7H), 1.79 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 6H), 1.58 (s, 2H), 1.31 (s, 2H), 1.24 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H), 1.12 (s, 2H), 0.93 (s, 2H).

[3016] 실시예 150

[3017] (3RS)-3-(4-{메틸[(1R,4R)-4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}페닐)피페리딘-2,6-디온



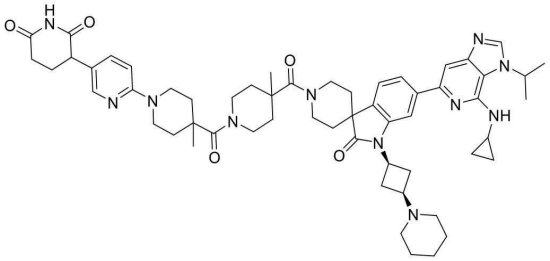
[3018]

[3019] 중간체 78 (12.72 mg, 0.0271 mmol), 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (15.00 mg, 0.0271 mmol), 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드

(15.57 mg, 0.0352 mmol)를 디메틸포름아미드 (0.80 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.02 mL, 14.00 mg, 0.1084 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. (11.3 mgs, 41% 수율). LCMS: $C_{59}H_{76}N_{10}O_5$, 목표 질량 = 1004.6, 검출: m/z = 1005.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (s, 0H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (s, 3H), 4.84 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 8.3 Hz, 0H), 4.13 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.01 (dt, J = 11.9, 7.4 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.61 (dd, J = 30.9, 10.2 Hz, 3H), 3.33 - 3.26 (m, 4H), 3.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.68 (s, 33H), 2.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.03 (d, J = 21.7 Hz, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.80 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 1.72 - 1.53 (m, 8H), 1.46 - 1.36 (m, 2H), 1.32 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.93 (s, 1H).

[3020] 실시예 151

[3021] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]-4-메틸피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

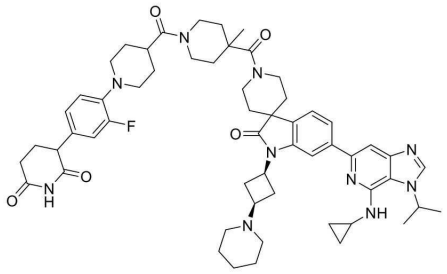


[3022]

[3023] 중간체 79 (49.47 mg, 0.1084 mmol), 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (50.00 mg, 0.0903 mmol), 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (51.92 mg, 0.1174 mmol)를 디메틸포름아미드 (3.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.16 mL, 116.70 mg, 0.9029 mmol)에 용해시키고 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (32.1 mgs, 35% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{57}H_{73}N_{11}O_5$, 목표 질량 = 991.6, 검출: m/z = 1014.7 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.91 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 9.6, 2.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.14 (s, 4H), 4.05 - 3.91 (m, 4H), 3.87 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 3.58 (s, 5H), 3.22 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.10 - 3.04 (m, 0H), 3.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.83 - 2.72 (m, 2H), 2.46 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 2.33 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.23 - 2.17 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.94 (s, 4H), 1.90 (d, J = 9.3 Hz, 0H), 1.88 - 1.76 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 7H), 1.61 (d, J = 11.7 Hz, 3H), 1.45 (d, J = 8.6 Hz, 7H), 1.31 (s, 1H), 1.12 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.93 (s, 2H).

[3024] 실시예 152

[3025] (3RS)-3-(4-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}-3-플루오로페닐)피페리딘-2,6-디온

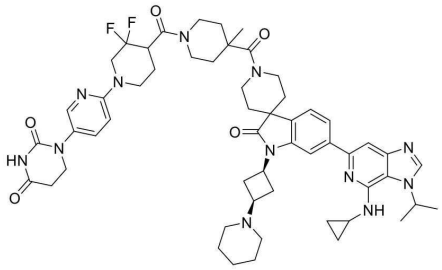


[3026]

[3027] 중간체 76 (13.54 mg, 0.0405 mmol) 및 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (실시예 189, 단계 2) (25.00 mg, 0.0368 mmol)를 DMF (0.60 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.03 mL, 19.04 mg, 0.1473 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (20.2 mgs, 55% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{57}H_{71}FN_{10}O_5$, 목표 질량 = 994.6, 검출: m/z = 995.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.69 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.11 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 5.14 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.50 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.09 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 3.85 (dd, J = 10.8, 5.4 Hz, 1H), 3.67 - 3.49 (m, 6H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.22 (s, 1H), 3.06 (dq, J = 6.8, 3.4 Hz, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 2H), 2.89 (q, J = 12.9, 11.8 Hz, 5H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 2.36 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 3H), 1.94 (s, 6H), 1.86 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.65 - 1.59 (m, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.95 (s, 2H).

[3028] 실시예 153

[3029] 1-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]-3,3-디플루오로피페리딘-1-일}피리딘-3-일)-1,3-디아지난-2,4-디온

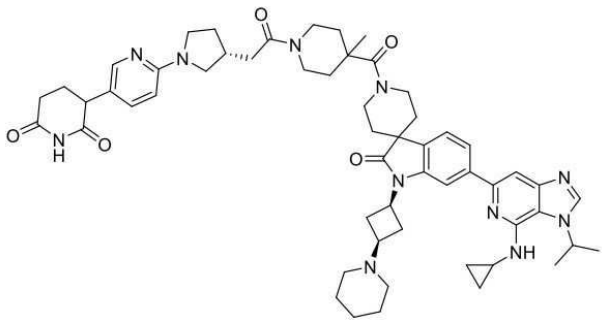


[3030]

[3031] 중간체 80 (33.99 mg, 0.0722 mmol), 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B)(40.00 mg, 0.0722 mmol), 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (41.53 mg, 0.0939 mmol)를 디메틸포름아미드 (0.80 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.05 mL, 37.34 mg, 0.2889 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (64.9 mgs, 87% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{55}H_{68}F_2N_{12}O_5$, 목표 질량 = 1014.5, 검출: m/z = 1015.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.94 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 9.3, 2.3 Hz, 1H), 5.14 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.50 (dq, J = 16.7, 8.4 Hz, 2H), 4.21 - 4.06 (m, 6H), 3.84 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 26.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.53 (m, 6H), 3.42 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 3.07 (tt, J = 6.8, 3.7 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 2.96 - 2.79 (m, 4H), 2.40 - 2.27 (m, 2H), 2.23 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 2.02 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 1.93 (q, J = 5.9, 5.1 Hz, 6H), 1.86 - 1.70 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.60 (dd, J = 29.4, 14.6 Hz, 1H), 1.45 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.95 (s, 2H).

[3032] 실시예 154

[3033] 3-{6-[(3R)-3-{2-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온

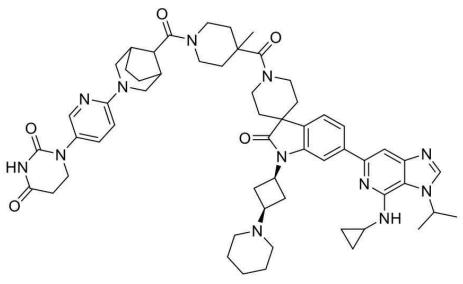


[3034]

[3035] 중간체 81 (0.040 g, 0.090 mmol), 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (0.050 g, 0.090 mmol), 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (0.052g, 0.117 mmol)를 디메틸포름아미드 (0.80 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.06 mL, 0.361 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (0.064 g, 71% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{56}H_{71}N_{11}O_5$ 목표 질량 = 977.6, 검출: m/z = 978.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.92 (s, 1H), 7.99 - 7.92 (m, 1H), 7.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.12 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 20.3 Hz, 5H), 4.05 (s, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.57 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 3.22 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.11 - 2.98 (m, 3H), 2.90 (t, J = 12.3 Hz, 3H), 2.83 - 2.74 (m, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.36 - 2.29 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.19 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.91 (dd, J = 15.0, 7.7 Hz, 6H), 1.79 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.59 (dd, J = 24.0, 12.2 Hz, 4H), 1.45 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.93 (s, 2H).

[3036] 실시예 155

[3037] 1-(6-{8-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일}피리딘-3-일)-1,3-디아지난-2,4-디온



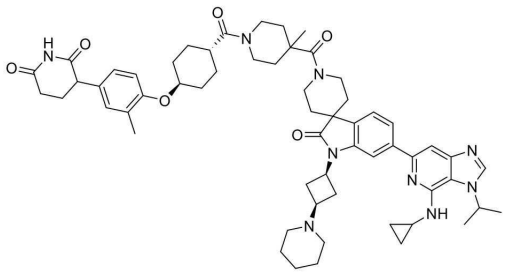
[3038]

[3039] 중간체 82 (33.99 mg, 0.0722 mmol), 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (40.00 mg, 0.0722 mmol), 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (41.53 mg, 0.0939 mmol)를 디메틸포름아미드 (0.80 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.05 mL, 0.2889 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (43.7 mgs, 58% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{57}H_{72}N_{12}O_5$, 목표 질량 = 1004.6, 검출: m/z = 1005.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.08 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.5 Hz, OH), 7.93 (d, J = 9.6 Hz,

1H), 7.69 (s, 3H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 3.98 (s, 0H), 3.95 (s, 1H), 3.87 (td, *J* = 6.7, 3.4 Hz, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.64 (q, *J* = 8.6, 7.8 Hz, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.23 (s, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.08 (s, 1H), 3.06 (q, *J* = 3.7 Hz, 0H), 3.01 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.27 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 1.92 (d, *J* = 18.8 Hz, 5H), 1.83 - 1.71 (m, 3H), 1.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 7H), 1.63 (s, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.12 (s, 2H), 0.92 (s, 2H).

[3040] 실시예 156

[3041] (3RS)-3-(3-메틸-4-{[(1R,4R)-4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}페닐)피페리딘-2,6-디온

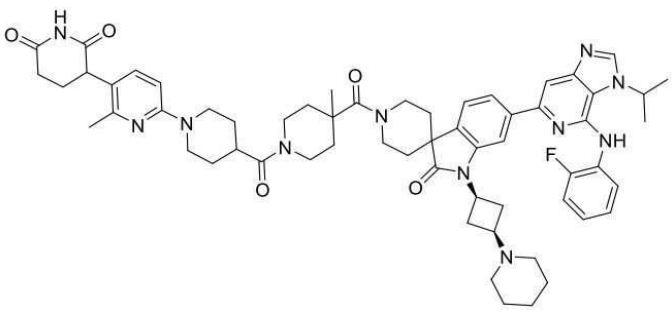


[3042]

[3043] 중간체 83 (33.99 mg, 0.0722 mmol), 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (40.00 mg, 0.0722 mmol), 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (41.53 mg, 0.0939 mmol)를 디메틸포름아미드 (0.80 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.05 mL, 0.2889 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (39.4 mgs, 53% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{59}H_{75}N_9O_6$, 목표 질량 = 1005.6, 검출: m/z = 1007.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 7.69 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 4.50 (p, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.10 (s, 4H), 4.05 (s, 1H), 4.02 (s, 0H), 3.84 (s, 2H), 3.78 (dd, *J* = 9.4, 6.0 Hz, 1H), 3.63 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.07 (dt, *J* = 6.7, 3.2 Hz, 1H), 2.93 (s, 0H), 2.90 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.74 - 2.57 (m, 2H), 2.35 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.23 (dd, *J* = 20.9, 8.4 Hz, 2H), 2.19 (s, 4H), 2.08 - 1.99 (m, 3H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.79 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 8H), 1.58 (dd, *J* = 21.3, 11.5 Hz, 7H), 1.44 (s, 4H), 1.31 (s, 2H), 1.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (s, 3H).

[3044] 실시예 157

[3045] (3RS)-3-[6-(4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)-2-메틸피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온



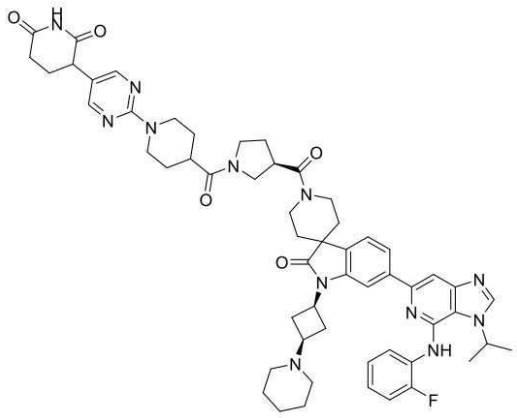
[3046]

[3047] 중간체 J (20.00 mg, 0.0273 mmol), 중간체 109 (9.04 mg, 0.0273 mmol), 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (15.69 mg, 0.0355 mmol)를 디메틸포름아미드 (1.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.05 mL, 0.2729 mmol)에 용해시키고 실온에서 6 시간 동안 교반하였

다. 조생성물 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (1.3 mgs, 5% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{60}H_{72}FN_{11}O_5$, 목표 질량 = 1045.6, 검출: m/z = 1046.5 $[M+H]^+$.

[3048] 실시예 158

[3049] 3-(2-(4-((R)-3-(6-(4-((2-플루오로페닐)아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)피롤리딘-1-카보닐)피페리딘-1-일)피리미딘-5-일)피페리딘-2,6-디온

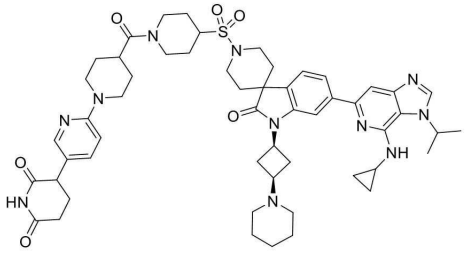


[3050]

[3051] 실시예 157와 유사한 절차로 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-[(3R)-피롤리딘-3-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (실시예 17, 단계 1) 및 중간체 103 (단계 4)를 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 분리하여 오프화이트 고체로서 제공하였다 (26 mgs, 77% 수율). LCMS: $C_{56}H_{65}FN_{12}O_5$, 목표 질량 = 1004.5, 검출: m/z = 1005.4 $[M+H]^+$.

[3052] 실시예 159

[3053] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}설포닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

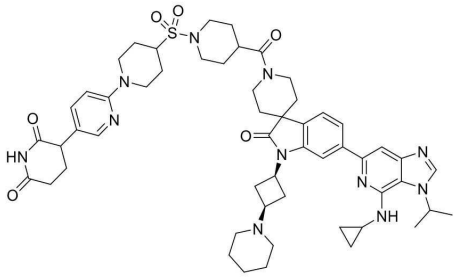


[3054]

[3055] 중간체 I (25.00 mg, 0.0361 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (20.74 mg, 0.0469 mmol) 및 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 (중간체 55, 단계 2) (11.45 mg, 0.0361 mmol)를 디메틸포름아미드 (0.80 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.03 mL, 0.1443 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (7.5 mgs, 14% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{54}H_{69}N_{11}O_6S$, 목표 질량 = 999.5, 검출: m/z = 1000.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.92 (s, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.66 (s, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 5.16 - 5.10 (m, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.70 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.32 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.97 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.57 (s, 4H), 3.07 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.82 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.30 (s, 4H), 2.20 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.92 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 1.84 - 1.78 (m, 1H), 1.69 (t, J = 5.4 Hz, 7H), 1.57 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 1H), 1.14 (s, 2H), 0.95 (s, 2H).

[3056] 실시예 160

[3057] (3RS)-3-[6-(4-{[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-일]설포닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

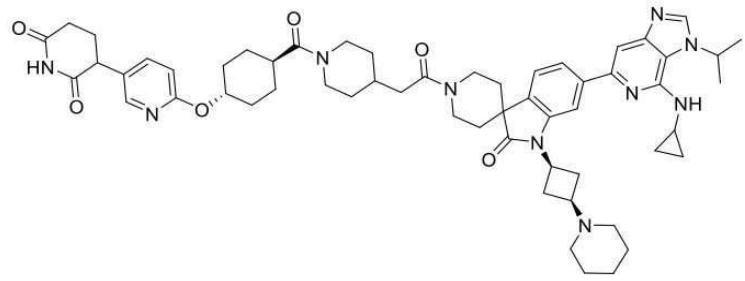


[3058]

[3059] 중간체 84 (25.93 mg, 0.0542 mmol), 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B), 및 (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (28.75 mg, 0.0650 mmol)를 DMF (2.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.04 mL, 0.2167 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (6.9 mgs, 13% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{54}H_{69}N_{11}O_6S$, 목표 질량 = 999.5, 검출: m/z = 1001.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.89 (s, 1H), 7.98 - 7.90 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.02 (s, 0H), 3.95 (dd, J = 12.6, 5.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.63 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.11 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.02 (s, 4H), 2.90 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.27 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.05 (s, 0H), 1.99 (s, 4H), 1.90 (s, 8H), 1.81 (s, 2H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.58 (s, 1H), 1.31 (s, 2H), 1.12 (s, 2H), 0.92 (s, 2H).

[3060] 실시예 161

[3061] 3-(6-{[(1R,4R)-4-[4-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-2-옥소에틸)피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



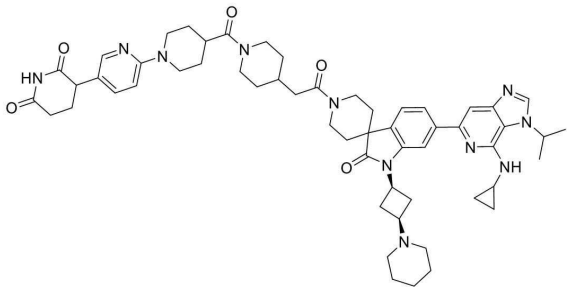
[3062]

[3063] 중간체 H (25.00 mg, 0.0361 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (20.74 mg, 0.0469 mmol) 및 (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)옥시)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 9) (11.45 mg, 0.0361 mmol)를 디메틸포름아미드 (0.80 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.03 mL, 0.1443 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (14.2 mgs, 39% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{57}H_{72}N_{10}O_6$, 목표 질량 = 992.6, 검출: m/z = 993.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.95 (s, 1H), 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 22.8 Hz, 5H), 7.57 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.59 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.16 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 4.11 (s, 1H), 4.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.97 - 3.85 (m, 1H), 3.63 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 3.23 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 3.17 (s, 0H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 3.00 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 2.90 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.85 - 2.68

(m, 4H), 2.55 - 2.44 (m, 2H), 2.30 - 2.23 (m, 3H), 2.23 - 2.15 (m, 0H), 2.08 - 1.99 (m, 3H), 1.96 (s, 4H), 1.89 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 1.79 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 9H), 1.57 (d, *J* = 12.9 Hz, 4H), 1.31 (s, 1H), 1.21 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.95 (s, 3H).

[3064] 실시예 162

[3065] (3RS)-3-(6-{4-[4-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-2-옥소에틸)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

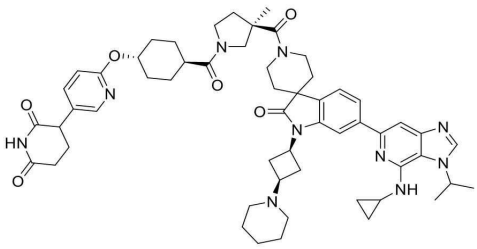


[3066]

[3067] 중간체 H (25.00 mg, 0.0361 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (20.74 mg, 0.0469 mmol) 및 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 (중간체 55, 단계 2) (11.45 mg, 0.0361 mmol)를 디메틸포름아미드 (0.80 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.03 mL, 0.1443 mmol)에 용해시키고 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (14.4 mgs, 37% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{56}H_{71}N_{11}O_5$, 목표 질량 = 977.6, 검출: m/z = 978.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.94 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 5.17 - 5.10 (m, 1H), 4.58 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.49 (p, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.96 (dd, *J* = 13.0, 4.9 Hz, 2H), 3.67 - 3.54 (m, 4H), 3.43 (s, 2H), 3.36 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.07 (dt, *J* = 6.7, 3.2 Hz, 1H), 3.01 (d, *J* = 9.5 Hz, 3H), 2.90 (t, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.74 (t, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.60 - 2.40 (m, 2H), 2.33 (qd, *J* = 13.0, 5.8 Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.04 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 4H), 1.91 (s, 1H), 1.90 (s, 5H), 1.86 - 1.71 (m, 2H), 1.69 (dd, *J* = 6.6, 1.4 Hz, 6H), 1.57 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.31 (s, 1H), 1.22 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.94 (s, 2H).

[3068] 실시예 163

[3069] 3-(6-(((1R,4r)-4-((R)-3-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)-3-메틸피롤리딘-1-카보닐)사이클로헥실)옥시)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



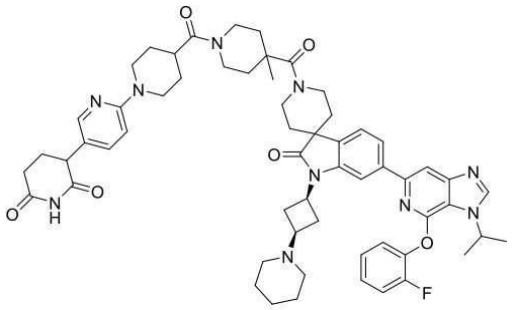
[3070]

[3071] 실시예 185와 유사한 절차로 중간체 9를 산 커플링 파트너로 사용하여 표제 화합물 (42.5 mg, 30% 수율)을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{56}H_{70}N_{10}O_6$, 목표 질량 = 978.6, 검출: m/z = 979.5 $[M+H]^+$.

[3072] 실시예 164

[3073] 3-(6-{4-[4-({6-[4-(2-플루오로페녹시)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-

3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

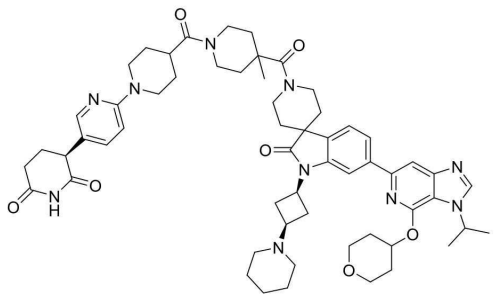


[3074]

[3075] 무수 디메틸포름아미드 (4.96 mL, 0.03 M) 중 tert-부틸 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (중간체 55) (0.07 g, 0.149 mmol)의 용액에 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (0.072 g, 0.164 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. DMF 중 6-[4-(2-플루오로페녹시)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 G) (0.1 g, 0.164 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) (0.13 mL, 0.743 mmol)의 용액을 첨가하고 실온에서 16 시간 동안 추가적으로 교반하였다. 용매를 진공 하에서 증발시키고 잔사를 DCM으로 희석시키고 포화 소듐 비카보네이트 용액과 함께 30 분 동안 격렬히 교반하였다. 수성층을 DCM으로 추출하고 (3 X 10 mL) 합친 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 조잔사를 역상 플래시 크로마토그래피 (물 중 10-90% ACN으로 용출)로 2회 정제하여 36 mg (24% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: C59H69FN10O6, 목표 질량 = 1033.26, 검출: m/z = 1034.30 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.82 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 - 7.29 (m, 6H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.14 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 4.02 - 3.63 (m, 7H), 3.48 (d, J = 21.4 Hz, 1H), 3.17 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 11.8 Hz, 3H), 2.72 - 2.59 (m, 1H), 2.24 - 1.93 (m, 2H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 8H), 1.55 - 1.37 (m, 5H), 1.30 (s, 3H).

[3076] 실시예 165

[3077] 3-(6-{4-[4-메틸-4-({6-[4-(옥산-4-일옥시)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



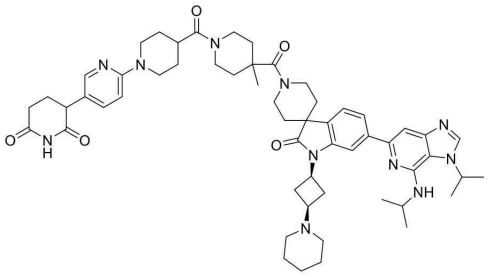
[3078]

[3079] Tert-부틸 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (중간체 55) (0.07 g, 0.149 mmol)를 무수 디메틸포름아미드 (4.96 mL)에 용해시켰다. (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (0.099 g, 0.223 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 10 분 동안 실온에서 교반하였다. DMF 중 6-[4-(옥산-4-일옥시)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 L) (0.109 g, 0.164 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA) (0.13 mL, 0.743 mmol)의 용액을 첨가하고 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 건조될 때까지 증발시키고, 잔사를 DCM으로 희석시키고 포화 소듐 비카보네이트 수용액과 함께 30 분 동안 격렬히 교반하였다. 수성층을 DCM으로 추출하고 유기층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 조잔사를 ACN/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 55mg (36% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 얻었다. LCMS: C58H74N10O7 목표 질량 =

1023.29, 검출: m/z = 1023.30[M+H]$^+$.^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.82 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.08 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.02 - 3.86 (m, 5H), 3.74 (dd, J = 11.9, 4.8 Hz, 1H), 3.64 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.20 (s, 1H), 2.89 (t, J = 12.0 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.75 (s, 4H), 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.47 (s, 6H), 1.33 (s, 3H).

[3080] 실시예 166

[3081] 3-(6-{4-[4-메틸-4-({2-옥소-6-[3-(프로판-2-일)-4-[(프로판-2-일)아미노]-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

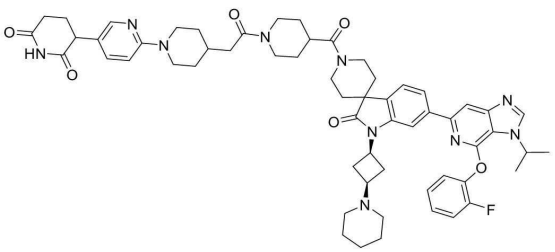


[3082]

[3083] 무수 디메틸포름아미드 (10.32 mL) 중 tert-부틸 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (중간체 55) (134 mg, 0.227 mmol)의 용액에 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (96 mg, 0.217 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.18 mL, 1.032 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 승온하고 30 분 동안 교반한 후, 얼음물 배쓰에서 재냉각시켰다. 3-(6-{4-[4-메틸-4-({2-옥소-6-[3-(프로판-2-일)-4-[(프로판-2-일)아미노]-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온 (중간체 0) (122 mg, 0.206 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온까지 가열하고 16 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔사를 디클로로메탄 (20 mL) 및 포화 소듐 비카보네이트 수용액 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리시키고, 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 플래시 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올 100:0 부터 90:10 로 용출)로 정제하여 42 mg (20% 수율)의 표제 화합물을 베이지색 고체로 제공하였다. LCMS: C56H73N11O5, 목표 질량 = 979.57, 검출: m/z = 980.66 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.82 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 - 7.92 (m, 1H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.70 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 5.13 (p, J = 6.9 Hz, 1H), 4.68 - 4.42 (m, 2H), 4.30 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 4.07 - 3.65 (m, 7H), 3.46 (s, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 1H), 2.89 (t, J = 11.6 Hz, 4H), 2.72 - 2.57 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.01 (dd, J = 10.0, 4.9 Hz, 1H), 1.82 - 1.39 (m, 23H), 1.34 (d, J = 6.6 Hz, 9H).

[3084] 실시예 167

[3085] 3-[6-(4-{2-[4-({6-[4-(2-플루오로페녹시)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

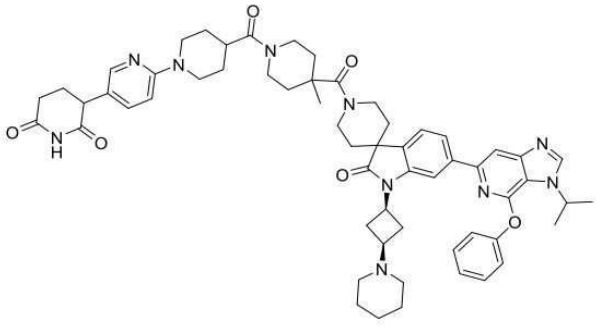


[3086]

[3087] 미리 건조된 플라스크에 아르곤 하에서 1-(2-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-일}아세틸)피페리딘-4-카복실산, 트리플루오로아세트산 (중간체 46) (0.098 g, 0.154 mmol), DIPEA (0.061 mL, 0.351 mmol), DMAP (0.021 g, 0.169 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (0.032 g, 0.169 mmol)를 무수 디클로로메탄 (4.0 mL)에 합치고 혼합물을 실온에서 20 분 동안 교반하였다. 무수 디클로로메탄 (3.0 mL) 중 6-[4-(2-플루오로페녹시)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 G) (0.09 g, 0.14 mmol) 및 DIPEA (0.061 mL, 0.351 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 한 방울씩 첨가하고 이를 실온에서 3 일 동안 교반하였다. 무수 디클로로메탄 (1.0 mL) 중 1-(2-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-일}아세틸)피페리딘-4-카복실산, 트리플루오로아세트산 (중간체 46) (0.044 g, 0.071 mmol), DIPEA (0.025 mL, 0.141 mmol), DMAP (0.008 g, 0.070 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (0.014 g, 0.070 mmol)의 용액을 실온에서 20 분 동안 교반하고 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 실온에서 밤새 교반하였다. 무수 디클로로메탄 (1.0 mL) 중 1-(2-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-일}아세틸)피페리딘-4-카복실산, 트리플루오로아세트산 (중간체 46) (0.036 g, 0.056 mmol), DIPEA (0.025 mL, 0.141 mmol), DMAP (0.007 g, 0.056 mmol) 및 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (0.011 g, 0.056 mmol)의 용액을 실온에서 20 분 동안 교반하고 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, $NaHCO_3$, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시킨 후, 이동상 ACN 및 H_2O의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하였다. 26 mg (17% 수율)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 얻었다. LCMS: $C_{59}H_{69}FN_{10}O_6$, 목표 질량 = 1033.3, 검출: m/z = 1033.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 - 7.29 (m, 7H), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.21 - 5.07 (m, 1H), 4.43 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.30 - 4.20 (m, 3H), 3.99 - 3.67 (m, 7H), 3.56 - 3.39 (m, 2H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 2.84 - 2.71 (m, 3H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.47 - 2.38 (m, 4H), 2.34 - 2.22 (m, 5H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.81 - 1.53 (m, 10H), 1.52 - 1.32 (m, 4H), 1.22 - 1.09 (m, 3H).

[3088] 실시예 168

[3089] 3-(6-{4-[4-메틸-4-({2-옥소-6-[4-페녹시-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



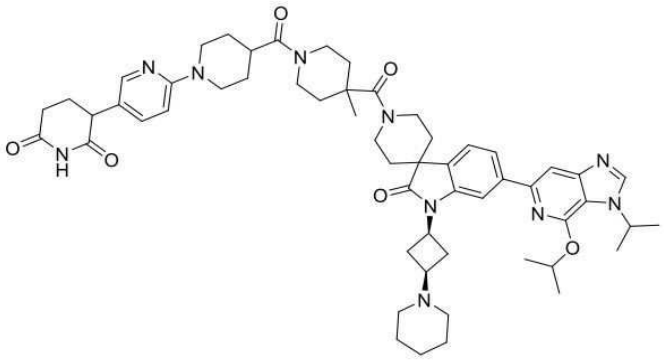
[3090]

[3091] 무수 디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중 tert-부틸 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (중간체 55) (0.079 g, 0.168 mmol), DIPEA (0.067 mL, 0.381 mmol) 및 1-하이

드록시벤조트리아졸 수화물 (0.026 g, 0.168 mmol)의 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드 (0.032 g, 0.168 mmol)를 첨가하고 혼합물을 추가적으로 20 분 동안 교반하였다. 무수 디메틸포름아미드 (1.5 mL) 중 6-[4-페녹시-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 N) (0.09 g, 0.152 mmol) 및 DIPEA (0.067 mL, 0.381 mmol)의 용액을 반응 혼합물에 한 방울씩 첨가하고 계속하여 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 증발시키고 잔사를 EtOAc 및 포화 $NaHCO_3$ 수용액 사이에 분배시켰다. 유기층을 분리하고 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시킨 후, 이동상 ACN 및 H_2O의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 54 mg (33% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{59}H_{70}N_{10}O_6$, 목표 질량 = 1015.3, 검출: m/z = 1015.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 3H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.15 (p, J = 13.4, 6.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.22 (m, 3H), 3.94 - 3.65 (m, 7H), 3.44 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.98 - 2.80 (m, 4H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.48 - 2.39 (m, 4H), 2.34 - 2.23 (m, 3H), 2.23 - 2.11 (m, 2H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.71 - 1.36 (m, 16H), 1.30 (s, 3H).

[3092] 실시예 169

[3093] 3-(6-{4-[4-메틸-4-({2-옥소-6-[3-(프로판-2-일)-4-(프로판-2-일옥시)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

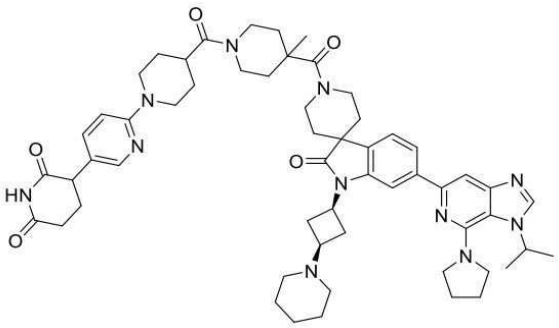


[3094]

[3095] 무수 디메틸포름아미드 (6.0 mL) 중 tert-부틸 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (중간체 55) (0.157 g, 0.283 mmol)의 용액에 DIPEA (0.205 mL, 1.177 mmol) 및 BOP (0.125 g, 0.283 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하고 6-[3-(프로판-2-일)-4-(프로판-2-일옥시)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 M) (0.138 g, 0.235 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 진공 하에서 증발시켰다. 잔사를 DCM 및 $NaHCO_3$ 수용액에 용해시키고 20 분 동안 격렬히 교반하였다. 층들을 분리시키고 유기상을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 조잔사를 이동상 ACN 및 H_2O의 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 105 mg (43% 수율)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{56}H_{72}N_{10}O_6$, 목표 질량 = 981.3, 검출: m/z = 982.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.62 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 5.04 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.71 - 4.58 (m, 1H), 4.29 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 4.05 - 3.84 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 12.0, 4.9 Hz, 3H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 2.98 - 2.81 (m, 4H), 2.66 (dd, J = 12.2, 5.1 Hz, 7H), 2.51 - 2.40 (m, 3H), 2.38 - 2.24 (m, 3H), 2.23 - 1.90 (m, 4H), 1.82 - 1.39 (m, 24H), 1.32 (s, 3H).

[3096] 실시예170

[3097] 3-(6-{4-[4-메틸-4-({2-옥소-6-[3-(프로판-2-일)-4-(피롤리딘-1-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

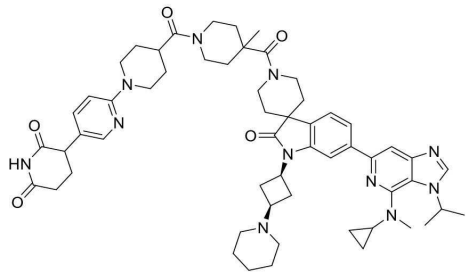


[3098]

[3099] 실시예 169와 유사한 절차로 6-[3-(프로판-2-일)-4-(피롤리딘-1-일)-3*H*-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 P)을 아민 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (23.0 mg, 22% 수율)을 오프화이트 고체로서 분리하였다. LCMS: $C_{57}H_{73}N_{11}O_5$, 목표 질량 = 991.6, 검출: m/z = 992.6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.15 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 13.7 Hz, 4H), 3.74 (dd, J = 12.0, 5.0 Hz, 2H), 3.50 (q, J = 5.5, 4.6 Hz, 5H), 3.20 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 12.0 Hz, 3H), 2.66 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 2.28 (q, J = 1.9 Hz, 3H), 2.17 (dt, J = 12.0, 5.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.74 (s, 5H), 1.61 (s, 5H), 1.55 (d, J = 6.7 Hz, 10H), 1.49 - 1.42 (m, 5H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (s, 1H).

[3100] 실시예 171

[3101] 3-[6-(4-{4-[(6-{4-[사이클로프로필(메틸)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

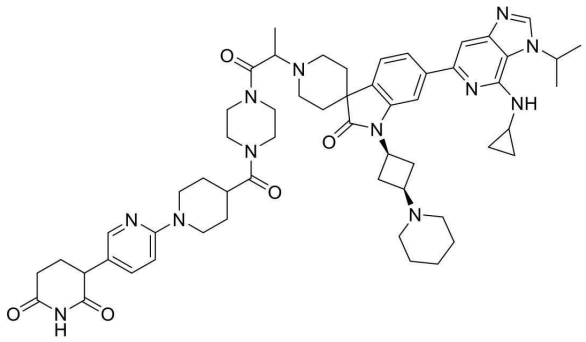


[3102]

[3103] 실시예 169와 유사한 절차로 6-{4-[사이클로프로필(메틸)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 Q)을 아민 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (32.0 mg, 22% 수율)을 오프화이트 고체로서 분리하였다. LCMS: $C_{57}H_{73}N_{11}O_5$, 목표 질량 = 991.6, 검출: m/z = 992.6 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 12.9 Hz, 4H), 3.74 (dd, J = 12.0, 4.9 Hz, 3H), 3.44 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 3.20 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.02 (tt, J = 6.8, 3.7 Hz, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.75 - 2.60 (m, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 4H), 2.21 - 1.94 (m, 5H), 1.78 - 1.56 (m, 12H), 1.50 (d, J = 6.7 Hz, 11H), 1.32 (s, 3H), 1.25 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 0.66 (dt, J = 6.4, 3.0 Hz, 2H), 0.45 - 0.38 (m, 2H).

[3104] 실시예 172

[3105] 3-(6-{4-[4-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}프로파노일)피페라진-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

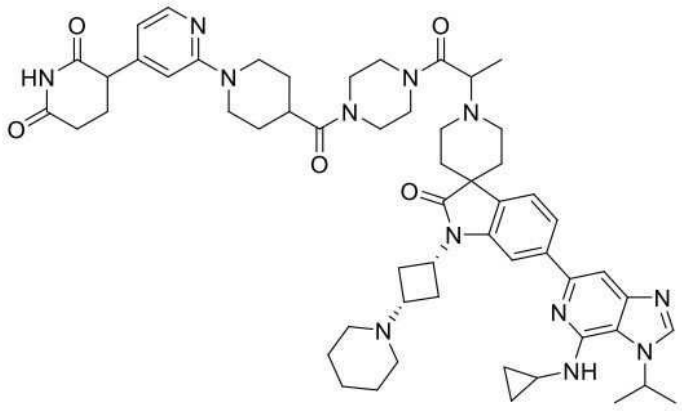


[3106]

[3107] 무수 DMF (0.5 mL) 중 2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}프로판산 (중간체 Z) (0.05 g, 0.064 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.04 mL, 0.244 mmol) 및 BOP (0.036 g, 0.059 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 중간체 86 (0.03 g, 0.049 mmol)를 첨가하고 1.5 시간 동안 교반시켰다. 그 후 반응 혼합물을 건조될 때까지 증발시키고, DCM으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 건조될 때까지 증발시켰다. 조잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (흰색 거품 있는 고체, 21.7 mg, 42% 수율)을 제공하였다. LCMS: [C56H72N12O5], 목표 질량 = 992.6, 검출: m/z = 993.7 [M+H]+, 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.82 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 - 7.86 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.15 - 4.98 (m, 1H), 4.67 - 4.49 (m, 1H), 4.41 - 4.20 (m, 2H), 3.92 - 3.66 (m, 5H), 3.64 - 3.50 (m, 1H), 3.48 - 3.35 (m, 2H), 3.28 - 3.15 (m, 2H), 3.07 - 2.81 (m, 5H), 2.81 - 2.54 (m, 6H), 2.32 - 2.11 (m, 5H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.36 (m, 16H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 0.58 (d, J = 4.2 Hz, 2H).

[3108] 실시예 173

[3109] 3-(2-{4-[4-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}프로파노일)피페라진-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-4-일)피페리딘-2,6-디온



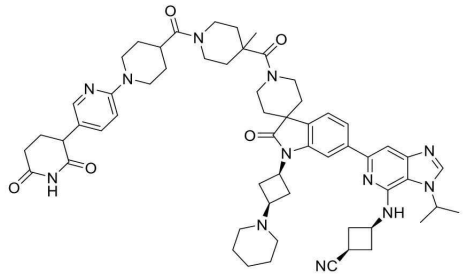
[3110]

[3111] 무수 DMF (0.8 mL) 중 2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}프로판산 (중간체 Z) (0.07 g, 0.09 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.1 mL.480 mmol) 및 BOP (0.042 g, 0.094 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 중간체 87 (0.06 g, 0.08 mmol)을 첨가하고 계속하여 1.5 시간 동안 교반하였다. 그 후 반응을 건조될 때까지 증발시키고, DCM으로 희석시키고, NaHCO3

로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조시키고 유기상을 여과하고 건조될 때까지 증발시켰다. 조잔사를 pHPLC (염기(basic) 조건)에 적용하여 표제 화합물 (흰색 고체, 12.9 mg, 17% 수율)을 제공하였다. LCMS: [C56H72N1205], 목표 질량 = 992.6, 검출: m/z = 993.8 [M+H]+, 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.87 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.51 - 6.39 (m, 2H), 5.12 - 5.01 (m, 1H), 4.63 - 4.53 (m, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 3H), 3.89 - 3.68 (m, 6H), 3.54 (dd, J = 9.4, 6.5 Hz, 5H), 3.05 - 2.81 (m, 6H), 2.62 (s, 5H), 2.34 - 2.18 (m, 5H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.76 - 1.33 (m, 16H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.83 - 0.72 (m, 2H), 0.61 - 0.52 (m, 2H).

[3112] 실시예 174

[3113] (1s,3s)-3-({6-[1'-(1-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카보닐)-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로-[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일}아미노)사이클로부탄-1-카보나이트릴

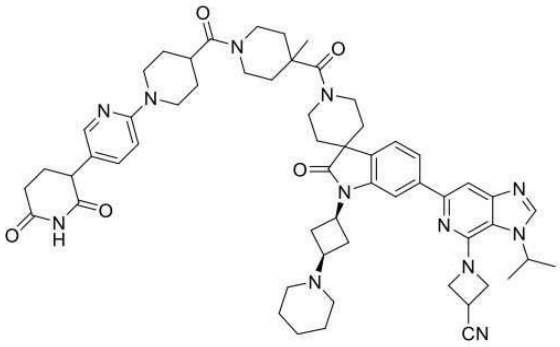


[3114]

[3115] DMF (2.74 mL, 0.1 M) 중 tert-부틸 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (중간체 55) (0.168 g, 0.315 mmol) 및 DIPEA (0.239 mL, 1.37 mmol)의 용액에 BOP (0.151 g, 0.342 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 90 분 동안 실온에서 교반하였다. (1s,3s)-3-[(6-{2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일}-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노]사이클로-부탄-1-카보나이트릴 (중간체 R) (0.171 g, 0.274 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반한 후, 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 디클로로메탄에 용해시키고 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 처리하였다. 유기상을 분리하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH (0부터 15% 의 MeOH)로 용출하는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 0.09 g (30% 수율)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{58}H_{72}N_{12}O_5$, 목표 질량 = 1016.6, 검출: m/z = 1017.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.20 - 5.10 (m, 1H), 4.81 - 4.57 (m, 3H), 4.29 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 4.03 - 3.86 (m, 4H), 3.85 - 3.66 (m, 4H), 3.53 - 3.38 (m, 2H), 3.24 - 3.09 (m, 3H), 2.98 - 2.77 (m, 7H), 2.74 - 2.60 (m, 5H), 2.28 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 2.15 (s, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 5H), 1.67 - 1.58 (m, 6H), 1.50 (m, 10H), 1.32 (s, 3H), 1.24 (s, 1H).

[3116] 실시예 175

[3117] 1-{6-[1'-(1-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카보닐)-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일}아제티딘-3-카보나이트릴

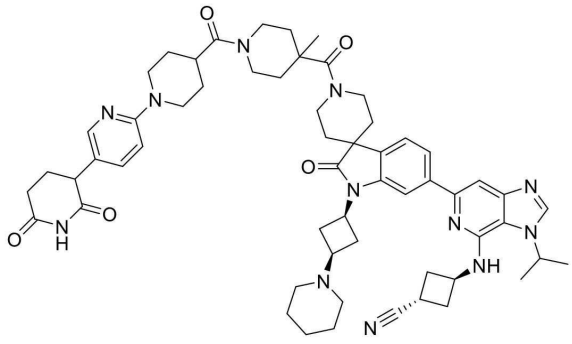


[3118]

[3119] 무수 DMF (3 mL) 중 tert-부틸 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (중간체 55) (0.18 g, 0.34 mmol) 및 DIPEA (0.26 mL, 1.49 mmol)의 용액에 BOP (0.15 g, 0.34 mmol)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 90 분 동안 교반하였다. 1-(6-{2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일}-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아제티딘-3-카보나이트릴 비스 트리플루오로아세트산 염 (중간체 S) (0.3 g, 0.3 mmol)을 첨가하고 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 건조될 때까지 농축시킨 후, 잔사를 DCM에 용해시키고 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 처리하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH (8.5:1.5, 부피/부피)로 용출하는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 0.085 g (28% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{57}H_{70}N_{12}O_5$, 목표 질량 = 1002.6, 검출: m/z = 1003.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 - 7.87 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 - 4.85 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.50 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.44 - 4.36 (m, 2H), 4.30 (m, 2H), 3.92 (m, 4H), 3.74 (m, 3H), 3.52 - 3.39 (m, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 1H), 2.91 (m, 3H), 2.77 - 2.62 (m, 3H), 2.55 (m, 13H), 2.30 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.75 (m, 4H), 1.48 (m, 16H), 1.33 (s, 3H).

[3120] 실시예 176

[3121] (1R,3R)-3-({6-[1'-(1-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}-4-메틸피페리딘-4-카보닐)-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-4-일}아미노)사이클로부탄-1-카보나이트릴



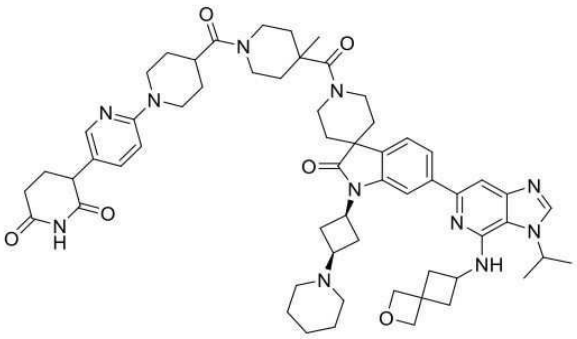
[3122]

[3123] 무수 DMF (2.0 mL) 중 tert-부틸 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (중간체 55) (0.12 g, 0.22 mmol)의 용액에 DIPEA (0.2 mL, 1.03 mmol) 및 BOP (0.09 g, 0.205 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, (1r,3r)-3-[(6-{2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-6-일}-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-4-일)아미노]사이클로부탄-1-카보나이트릴 트리스(트리플루오로아세트산) (중간체 T) (0.16 g, 0.17 mmol)를 첨가하고 1.5 시간 동안 계속하여 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 건조될 때까지 농축시키고, 잔사를 DCM에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 퀜칭하고 20 분 동안 격렬히 교반하였다. 유기상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 건조될 때까지 농축시켰다. 조잔사를 DCM/MeOH (0 부터 15% 의 MeOH)로 용출하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 0.1 g의 불순한 생성물을 제공하고, 이를 물/ACN (0 부터 60% 의

ACN)으로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 추가 정제하여 37.6 mg (22% 수율)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: C58H72N12O5 목표 질량: 1016.6, 검출 m/z = 1017.6 [M+H]+, 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.82 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.27 - 5.05 (m, 1H), 4.81 - 4.58 (m, 3H), 4.30 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.74 (dd, J = 12.0, 5.0 Hz, 3H), 3.22 - 3.10 (m, 3H), 2.98 - 2.79 (m, 6H), 2.67 (d, J = 16.9 Hz, 4H), 2.29 (s, 5H), 2.10 (d, J = 47.1 Hz, 5H), 1.81 - 1.41 (m, 20H), 1.33 (s, 3H).

[3124] 실시예 177

[3125] 3-(6-{4-[4-메틸-4-({6-[4-({2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일}아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

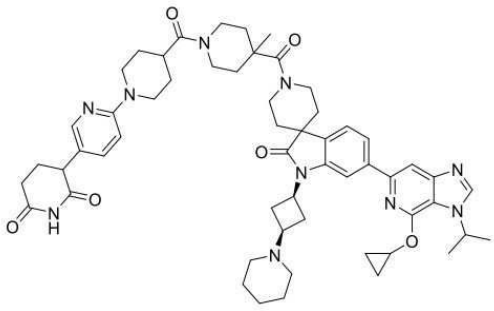


[3126]

[3127] 무수 DMF (1.3 mL) 중 tert-부틸 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (중간체 55) (93 mg, 0.17 mmol)의 용액에 BOP (68 mg, 0.15 mmol) 및 DIPEA (0.12 mL, 0.67 mmol)를 25 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 1 시간 동안 교반한 후, 6-[4-({2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일}아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 U) (83 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25 ℃에서 1 시간 동안 추가적으로 교반한 후 감압 하에 농축시켰다. 잔사를 DCM에 용해시키고 (20 mL) 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (30 mL)과 함께 30 분 동안 격렬히 교반한 후, 층을 분리시키고 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 수용액 (3x 20 mL) 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 이동상 DCM 및 MeOH의 실리카 겔 크로마토그래피 (구배 100:0 부터 80:20%) 및 분취 HPLC로 정제하여 32.2 mg (23% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{59}H_{75}N_{11}O_6$, 목표 질량 = 1034.3, 검출: m/z = 1034.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.07 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.57 (s, 3H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.34 - 4.23 (m, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 3H), 3.88 - 3.67 (m, 4H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 2.97 - 2.82 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.69 - 2.54 (m, 5H), 2.36 - 2.23 (m, 6H), 2.22 - 2.11 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.83 - 1.57 (m, 10H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.49 - 1.37 (m, 4H), 1.32 (s, 3H), 1.27 - 1.21 (m, 1H).

[3128] 실시예 178

[3129] 3-(6-{4-[4-({6-[4-사이클로프로폭시-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

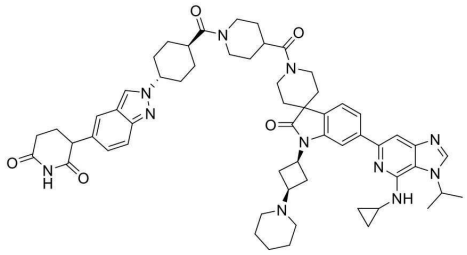


[3130]

[3131] 무수 DMF (1.3 mL, 0.1 M) 중 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (61 mg, 0.14 mmol) 및 tert-부틸 1-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실레이트 (중간체 55) (67 mg, 0.15 mmol)의 용액에 DIPEA (110 μl, 0.63 mmol)를 0 ℃에서 아르곤 하에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5 시간 동안 실온에서 교반한 후 6-[4-사이클로프로폭시-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 V) (70 mg, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 진공 하에서 건조될 때까지 농축시켰다. 잔사를 CH_2Cl_2에 재용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하였다. 유기층을 분리시키고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에서 농축시켰다. 잔사를 CH_3CN/물 (5% 부터 90% 까지 구배의 CH_3CN)로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 8.4 mg (7%)의 표제 화합물을 황갈색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{56}H_{70}N_{10}O_6$, 목표 질량 = 979.2, 검출: m/z = 979.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.01 - 4.83 (m, 1H), 4.74 - 4.49 (m, 2H), 4.37 - 4.20 (m, 2H), 4.10 -3.87 (m, 4H), 3.83 - 3.61 (m, 4H), 2.98 - 2.78 (m, 3H), 2.70 - 2.59 (m, 3H), 2.36 - 2.12 (m, 7H), 2.08 - 1.89 (m, 2H), 1.79 - 1.66 (m, 4H), 1.66 - 1.38 (m, 19H), 1.37 - 1.20 (m, 6H), 0.97 - 0.76 (m, 4H).

[3132] 실시예 179

[3133] 3-{2-[(1R,4R)-4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실]-2H-인다졸-5-일}피페리딘-2,6-디온



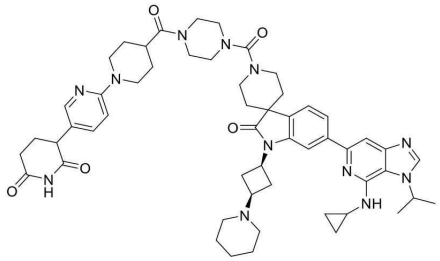
[3134]

[3135] BOP (0.121 g, 0.273 mmol)를 무수 DMF (4.55 mL) 중 1-[(1r,4r)-4-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2H-인다졸-2-일]사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드 (중간체 88) (0.137 g, 0.273 mmol) 및 DIPEA (0.198 mL, 1.139 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 60 분 동안 교반하였다. 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (0.13 g, 0.228 mmol)을 첨가하고 2 시간 동안 계속하여 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 잔사를 DCM에 용해시키고 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 처리하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 역상 플래시 크로마토그래피 (DCM-MeOH로 용출, 0-15%)로 정제하여 55 mg (23% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{58}H_{71}N_{11}O_5$, 목표 질량 = 1002.3, 검출: m/z = 1002.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 3H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.47 (s,

1H), 5.06 (m, 1H), 4.69 - 4.38 (m, 4H), 4.05 (m, 2H), 3.90 (m, 4H), 3.77 (m, 1H), 3.02 (s, 2H), 2.86 - 2.52 (m, 10H), 2.27 (m, 4H), 2.21 - 1.97 (m, 5H), 1.98 - 1.55 (m, 14H), 1.55 - 1.33 (m, 9H), 0.79 (m, 2H), 0.58 (m, 2H).

[3136] 실시예 180

[3137] (3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페라진-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

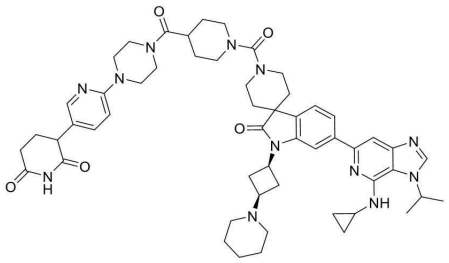


[3138]

[3139] DMF (2.23 mL, 0.1 M) 중 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 (중간체 55, 단계 2) (0.114 g, 0.29 mmol) 및 DIPEA (0.194 mL, 1.115 mmol)의 용액에 BOP (0.128 g, 0.29 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 90 분 동안 교반하였다. 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-(피페라진-1-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 Y) (0.15 g, 0.22 mmol)를 첨가하고 추가적으로 2 시간 동안 계속하여 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 건조될 때까지 증발시키고 조잔사를 DCM에 용해시키고 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 처리하였다. 유기층을 분리시키고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 진공에서 농축시켰다. 잔사를 DCM/MeOH (0 부터 15% 의 MeOH)로 용출하는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 34 mg (16% 수율)의 표제 화합물을 오프 화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{54}H_{68}N_{12}O_5$, 목표 질량 = 964.5, 검출: m/z = 965.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 - 7.89 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.78 - 3.44 (br m, 10H), 3.29 - 3.11 (m, 5H), 3.07 - 2.79 (m, 6H), 2.62 (m, 4H), 2.39 - 2.11 (m, 5H), 2.00 (m, 1H), 1.72 (m, 6H), 1.59 (m, 5H), 1.47 (m, 8H), 0.80 (m, 2H), 0.60 (m, 2H).

[3140] 실시예 181

[3141] 3-(6-{4-[1-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-4-카보닐]피페라진-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



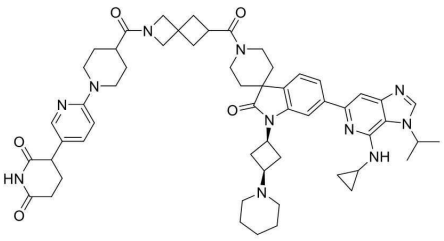
[3142]

[3143] 무수 DMF (5.8 mL) 중 1-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-4-카복실산, 비스(트리플루오로아세트산) (중간체 AA) (0.3 g, 0.29 mmol) 및 DIPEA (0.21 mL, 1.44 mmol)의 용액에 BOP (0.127 g, 0.29 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 60 분 동안 교반하였다. 중간체 89 (0.145 g, 0.26 mmol)를 첨가하고 계속하여 4 시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에서 건조될 때까지 증발

시키고, 잔사를 디클로로메탄에 용해시키고 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하였다. 유기층을 분리시키고 증발시켰다. 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 67 mg (23%)의 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{54}H_{68}N_{12}O_5$, 목표 질량 = 965.2, 검출: m/z = 965.6 $[M+H]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.83 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.12 - 5.01 (m, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.63 (m, 8H), 3.47 (m, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.87 (m, 3H), 2.65 (br m, 16H), 2.36 - 2.16 (m, 4H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 3H), 1.66 (m, 6H), 1.51 (m, 6H), 0.80 (m, 2H), 0.63 - 0.55 (m, 2H).

[3144] 실시예 182

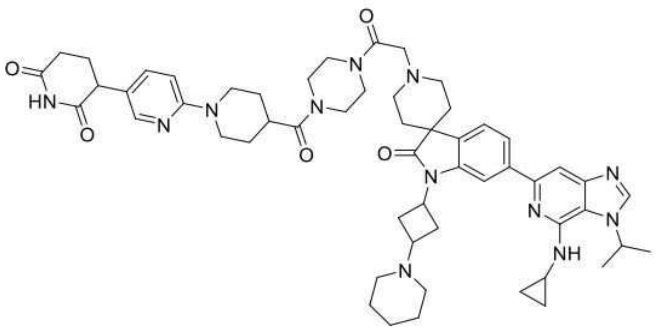
[3145] 3-(6-{4-[6-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

[3146] 

[3147] BOP (0.123 g, 0.27 mmol)를 무수 DMF (2.3 mL, 0.1 M) 중 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 (중간체 11, 단계 2) (0.117 g, 0.297 mmol)의 혼합물에 첨가하고 DIPEA (0.2 mL, 1.14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 1'-{2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카보닐}-6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 BB) (0.18 g, 0.229 mmol)을 첨가하고 계속하여 1.5 시간 동안 추가적으로 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 증발시키고, 잔사를 DCM에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액를 첨가한 후, 30 분 동안 격렬하게 교반하였다. 유기상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 그리고 건조될 때까지 농축시켰다. 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 59,7 mg (64% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{56}H_{69}N_{11}O_5$ 목표 질량 = 976.24, 검출 m/z = 976.64 $[M]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.81 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 - 7.84 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.13 - 4.97 (m, 1H), 4.59 (q, J = 8.6, 8.1 Hz, 1H), 4.32 - 4.19 (m, 3H), 4.13 (s, 1H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.53 (m, 5H), 3.00 (s, 1H), 2.83 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.71 - 2.54 (m, 4H), 2.45 - 2.35 (m, 4H), 2.32 - 2.15 (m, 5H), 2.00 (s, 1H), 1.79 - 1.35 (m, 19H), 0.79 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 0.58 (d, J = 3.5 Hz, 2H).

[3148] 실시예 183

[3149] 3-(6-{4-[4-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}아세틸)피페라진-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

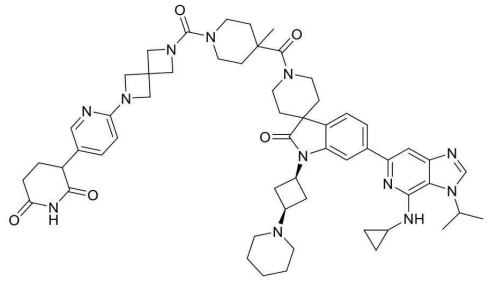


[3150]

[3151] BOP (0.035 g, 0.078 mmol)를 무수 DMF (0.7 mL) 중 2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}아세트산 (중간체 W) (0.06 g, 0.078 mmol) 및 DIPEA (0.06 mL, 0.326 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 중간체 90 (0.04 g, 0.065 mmol)을 계속하여 1.5 시간 동안 추가적으로 교반하였다. 휘발성 물질을 진공에서 증발시키고, 잔사를 DCM에 용해시키고, 포화 $NaHCO_3$ 용액을 첨가하고 혼합물을 30 분 동안 격렬히 교반하였다. 유기상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 그리고 건조될 때까지 농축시켰다. 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 8.8 mg (14% 수율)의 표제 화합물을 흰색 고체로서 제공하였다. LCMS: $C_{55}H_{70}N_{12}O_5$, 목표 질량 = 979.24, 검출 m/z = 979.57 $[M]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.81 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 - 7.88 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.11 - 5.01 (m, 1H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 4.30 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.77 - 3.36 (m, 12H), 3.05 - 2.75 (m, 8H), 2.67 - 2.57 (m, 4H), 2.30 - 2.15 (m, 5H), 2.05 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.74 - 1.35 (m, 15H), 0.85 - 0.75 (m, 2H), 0.58 (s, 2H).

[3152] 실시예 184

[3153] 3-(6-{6-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



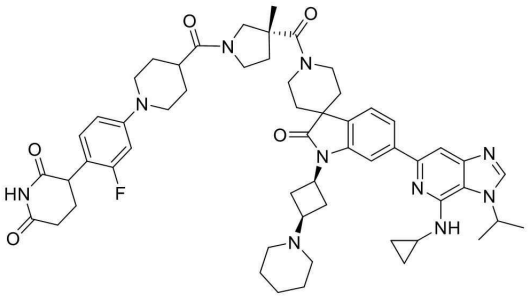
[3154]

[3155] BOP (0.099 g, 0.23 mmol)를 무수 DMF (4.49 mL) 중 중간체 91 (0.11 g, 0.23 mmol) 및 DIPEA (0.162 mL, 1.12 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반한 후, 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (0.138 g, 0.23 mmol)을 첨가하고 계속하여 1.5 시간 동안 계속하여 교반하였다. 휘발성 물질을 진공 하에서 증발시키고, 잔사를 DCM에 용해시키고 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 처리하였다. 유기상을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 ACN/물로 용출하는 역상 플래시 크로마토그래피로 정제한 후 플래시 컬럼 크로마토그래피 DCM/MeOH (0-15% 의 MeOH로 용출)로 정제하여 18 mg, 0.016 (7% 수율)의 표제 화합물을 제공하였다. LCMS: $C_{56}H_{70}N_{12}O_5$, 목표 질량 = 991.25, 검출 m/z = 991.60 $[M+H]^+$. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.82 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.57 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 6.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.13 - 5.03 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.09 (m, 4H), 4.05 (m, 4H), 3.99 - 3.86 (m, 4H), 3.75 (m, 1H), 3.44 (m, 4H),

3.18 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 6H), 2.31 (m, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.98 (m, 3H), 1.74 (m, 4H), 1.62 (m, 4H), 1.51 (m, 9H), 1.30 (m, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.79 (m, 2H), 0.60 (m, 2H).

[3156] 실시예 185

[3157] (3RS)-3-(4-{4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-메틸피롤리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}-2-플루오로페닐)피페리딘-2,6-디온

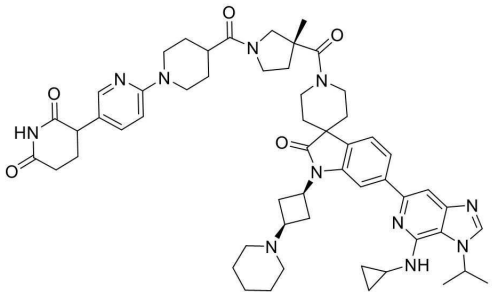


[3158]

[3159] CH_3CN (0.1 mL) 및 DMF (0.1 mL) 중 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-[(3r)-3-메틸피롤리딘-3-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 CC) (33.2 mg, 0.0496 mmol) 및 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로페닐)피페리딘-4-카복실산 (중간체 98) (16.59 mg, 0.0496 mmol)의 혼합물에 1-메틸이미다졸 (NMI) (0.02 mL, 0.02 g)을 0 ℃에서 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 위 혼합물에 *N,N,N',N'*-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (TCFH) ([클로로(디메틸아미노)메틸리덴]디메틸아자늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (0.02 mL, 0.02 g, 0.2256 mmol)를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반한 후, 실온까지 승온하였다. 혼합물을 CH_3CN/H_2O로 용출하는 C18 역상 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (13.1 mg, 27%). LCMS: [$C_{56}H_{69}FN_{10}O_5$], 목표 질량 = 980.5, 검출 질량 = 981.6 $[M+H]^+$.

[3160] 실시예 186

[3161] (3RS)-3-(6-{4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-메틸피롤리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



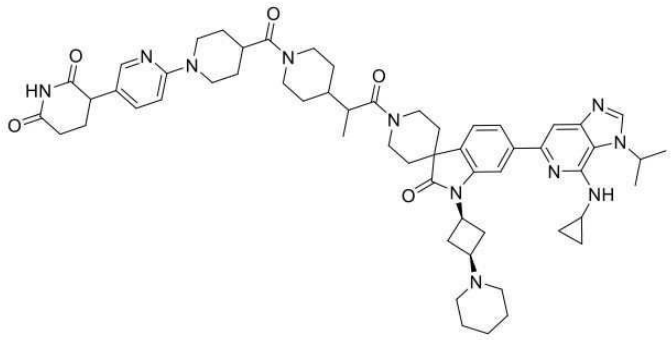
[3162]

[3163] CH_3CN (0.1 mL) 및 DMF (0.1 mL) 중 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-[(3R)-3-메틸피롤리딘-3-카보닐]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (30.00 mg, 0.041 mmol) (중간체 CC) 및 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드 (중간체 55의 단계 2) (13 mg, 0.041 mmol)의 혼합물에 1-메틸이미다졸 (NMI) (16 uL, 0.21 mmol)을 0 ℃에서 질소 분위기 하에서 첨가하였다. 위 혼합물에 *N,N,N',N'*-테트라메틸클로로포름아미디늄 헥사플루오로포스페이트 (TCFH) ([클로로(디메틸아미노)메틸리덴]디메틸아자늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (11 mg, 0.041 mmol))를 0 ℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 질소 분위기 하에서 교반한 후 실온까지 승온하였다. 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 제공하였다

(13.3 mg, 0.0134 mmol, 32% 수율). LCMS: [$C_{55}H_{69}N_{11}O_5$], 목표 질량 = 963.5, 검출: m/z = 964.5 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 8.00 (dt, J = 9.6, 1.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 9.6, 3.8 Hz, 1H), 5.14 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 4.49 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 34.4, 12.1 Hz, 3H), 4.11 (s, 3H), 3.96 (dt, J = 10.7, 5.3 Hz, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.68 - 3.51 (m, 4H), 3.44 (q, J = 12.9 Hz, 3H), 3.22 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.11 - 2.96 (m, 3H), 2.90 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 2.65 (dt, J = 12.4, 8.1 Hz, 1H), 2.46 (dd, J = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 2.33 (ddd, J = 17.9, 15.1, 8.6 Hz, 2H), 2.17 (ddd, J = 31.9, 12.4, 6.8 Hz, 3H), 2.09 - 1.85 (m, 8H), 1.81 (t, J = 14.4 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 1.52 (d, J = 12.

[3164] 실시예 187

[3165] (3RS)-3-(6-{4-[4-(1-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-1-옥소프로판-2-일)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

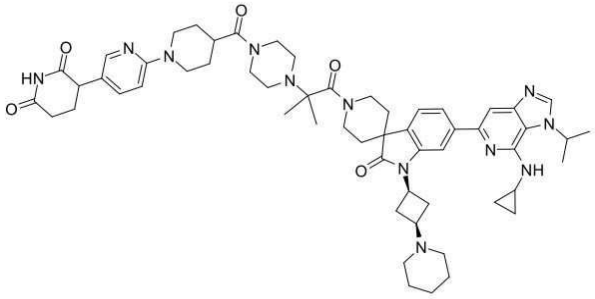


[3166]

[3167] 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드 (중간체 55의 단계 2) (13 mg, 0.043 mmol), EDCI (10.3 mg, 0.054 mmol), HOBT (8.3 mg, 0.054 mmol) 및 DIPEA (0.03 mL, 0.18 mmol)의 혼합물을 DMF (0.1 mL)에 용해시키고 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-[2-(피페리딘-4-일)프로파노일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 DD (25 mg, 0.036 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 조반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 제공하였다 (7.8 mg, 0.0078 mmol, 21% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{73}N_{11}O_5$], 목표 질량 = 991.6, 검출: m/z = 992.4 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.89 (s, 1H), 7.97 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.49 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 13.1 Hz, 3H), 4.15 (s, 4H), 4.03 (s, 1H), 3.96 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.04 (d, J = 26.6 Hz, 3H), 2.89 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.97 (s, 1H), 1.93 (s, 11H), 1.81 (s, 4H), 1.68 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.31 (s, 5H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.12 (s, 2H), 0.92 (s, 2H).

[3168] 실시예 188

[3169] (3RS)-3-(6-{4-[4-(1-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-2-메틸-1-옥소프로판-2-일)피페라진-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

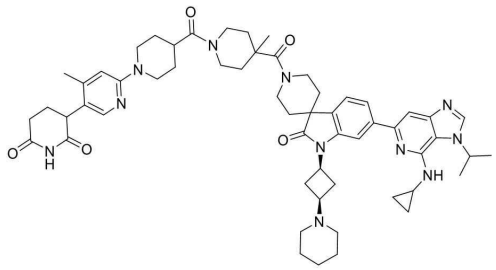


[3170]

[3171] 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드 (중간체 55의 단계 2) (8.4 mg, 0.0265 mmol), EDCI (6.3 mg, 0.033 mmol) 및 HOBT (5.1 mg, 0.033 mmol)의 혼합물을 DMF (0.1 mL) 및 DIPEA (0.02 mL, 0.11 mmol)에 용해시키고 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-[2-메틸-2-(피페라진-1-일)프로파노일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 FF (15 mg, 0.022 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 조반응 혼합물을 역상 UPLC로 정제하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (10.3 mg, 44%). LCMS: [$C_{57}H_{74}N_{12}O_5$], 목표 질량 = 1006.5, 검출 질량 = 1007.4 $[M+H]^+$,

[3172] 실시예 189

[3173] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}-4-메틸피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



[3174]

[3175] 단계 1: tert-부틸 4-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트

[3176] 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (중간체 B) (1.00 g, 1.8059 mmol), (1,2,3-벤조트리아졸-1-일옥시)트리스(디메틸아미노)포스파늄, 헥사플루오로-람다5-포스파누이드 (1.04 g, 2.3476 mmol), 및 1-(tert-부톡시카보닐)-4-메틸피페리딘-4-카복실산 (0.44 g, 1.8059 mmol)을 디메틸포름아미드 (10.00 mL) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.26 mL, 7.2234 mmol)에 용해시키고 실온에서 6 시간 동안 교반하였다. 조반응 혼합물을 염수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2 x 100 mL). 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고, 실리카 겔 상에서 증발시킨 후, 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (1.12 g, 79% 수율)을 제공하였다.

[3177] 단계 2: 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온

[3178] Tert-부틸 4-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카복실레이트 (1.12 g, 1.43 mmol)를 DCM에 용해시켰다 (10.0 mL). 디옥산 중 4M HCl (5.0 mL)를 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 조반응 혼합물을 실리카 겔 상에서 증발시키고 역상 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (0.925 g, 94% 수율)을 제공하였다. LCMS: $C_{40}H_{54}N_8O_2$, 목표 질량 = 678.9, 검출: m/z = 679.8

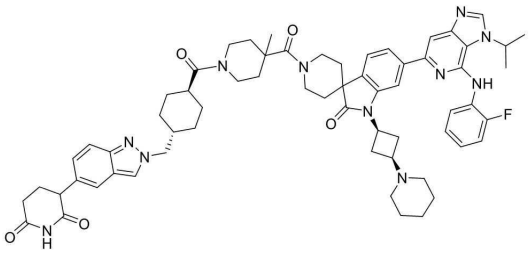
$[M+H]^+$.

[3179] 단계 3: (3rs)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}-4-메틸피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

[3180] 중간체 92 (16 mg, 0.049 mmol), EDCI (12 mg, 0.061 mmol) 및 HOBT (9.4 mg, 0.061 mmol)의 혼합물을 DMF (0.1 mL) 및 DIPEA (0.04 mL, 0.2 mmol)에 용해시키고 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (30 mg, 0.041 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 조반응 혼합물을 역상 UPLC로 정제하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (29.4 mg, 72%). LCMS: $[C_{57}H_{73}N_{11}O_5]$, 목표 질량 = 991.5, 검출 질량 = 992.6 $[M+H]^+$, H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.89 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 17.1, 9.7 Hz, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.18 - 5.09 (m, 1H), 4.48 (q, J = 8.5 Hz, 1H), 4.25 - 4.10 (m, 5H), 4.08 (s, 4H), 3.89 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 13.5 Hz, 3H), 3.42 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.12 - 2.97 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.95 - 2.81 (m, 3H), 2.78 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.26 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.19 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 8H), 1.89 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.12 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 0.92 (s, 2H).

[3181] 실시예 190

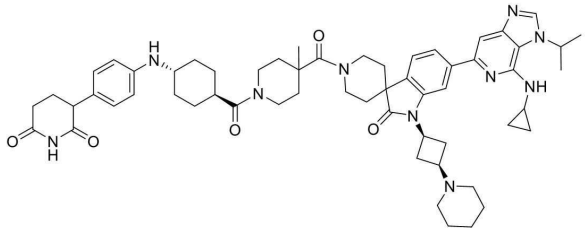
[3182] (3RS)-3-(2-{[(1R,4R)-4-{4-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-4-메틸피페리딘-1-카보닐}사이클로헥실]메틸}-2H-인다졸-5-일)피페리딘-2,6-디온

[3183] 

[3184] (1r,4r)-4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2H-인다졸-2-일)메틸)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 35) (15 mg, 0.041 mmol), EDCI (12 mg, 0.061 mmol) 및 HOBT (9.4 mg, 0.061 mmol)의 혼합물을 DMF (0.1 mL) 및 DIPEA (0.03 mL, 0.17 mmol)에 용해시키고 실온에서 15 분 동안 교반하였다. 6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-이소프로필이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-1'-(4-메틸피페리딘-4-카보닐)-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2-온 (실시예 102, 단계 1) (25 mg, 0.041 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 조반응 혼합물을 역상 UPLC로 정제하여 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 제공하였다 (17 mg, 37%). LCMS: $[C_{63}H_{74}FN_{11}O_5]$, 목표 질량 = 1083.6, 검출 질량 = 1085.5 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.97 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.61 (t, J = 8.7 Hz, 3H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 3H), 5.35 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 7.1 Hz,3H), 4.24 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 5H), 4.04 - 3.92 (m, 3H), 3.79 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.6 - 3.5 (m, 5H), 3.08 - 2.81 (m, 5H), 2.79 -2.6 (m, 3H), 2.40 - 2.19 (m, 3H), 2.15 - 1.75 (m, 11H), 1.7 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.65 - 1.52 (m, 5H), 1.41 (s, 3H), 1.31 (s, 2H), 1.22 (q, J = 12.8 Hz, 2H).

[3185] 실시예 191

[3186] (3RS)-3-(4-{[(1R,4R)-4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}페닐)피페리딘-2,6-디온

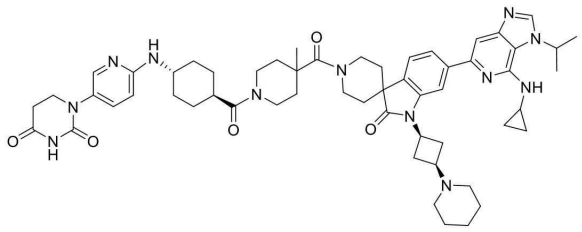


[3187]

[3188] 실시예 189와 유사한 절차로 (1r,4r)-4-((4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)아미노)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 106)을 단계 3의 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물 (TFA 염)을 오프화이트 고체로서 분리하였다 (8.8 mg, 48%). LCMS: [$C_{58}H_{74}N_{10}O_5$], 목표 질량 = 990.5, 검출 질량 = 991.5 $[M+H]^+$,

[3189] 실시예 192

[3190] 1-(6-{[(1R,4R)-4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실]아미노}피리딘-3-일)-1,3-디아지난-2,4-디온

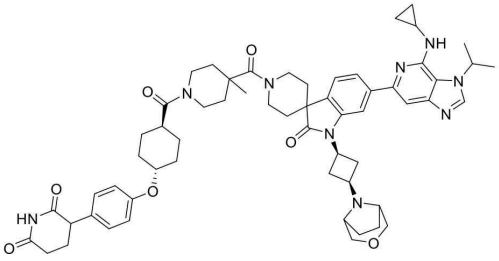


[3191]

[3192] 실시예 189와 유사한 절차로 (1r,4r)-4-((5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피리딘-2-일)아미노)사이클로헥산-1-카복실산 (중간체 107)을 단계 3의 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (16.1 mg, 0.0162 mmol, 44% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{72}N_{12}O_5$], 목표 질량 = 992.5, 검출: m/z = 993.5 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.91 (s, 1H), 8.01 - 7.91 (m, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.06 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.13 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 4.49 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.10 (dt, J = 26.5, 14.2 Hz, 5H), 3.85 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 3.69 - 3.52 (m, 5H), 3.23 (t, J = 10.6 Hz, 3H), 3.11 - 2.95 (m, 4H), 2.95 - 2.74 (m, 5H), 2.35 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.09 - 1.98 (m, 2H), 1.92 (d, J = 10.0 Hz, 5H), 1.76 (dd, J = 29.5, 13.5 Hz, 3H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.56 (dq, J = 25.0, 12.6, 11.0 Hz, 5H), 1.45 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.13 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.93 (s, 2H).

[3193] 실시예 193

[3194] (3RS)-3-(4-{[(1R,4R)-4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-{3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일}사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}페닐)피페리딘-2,6-디온



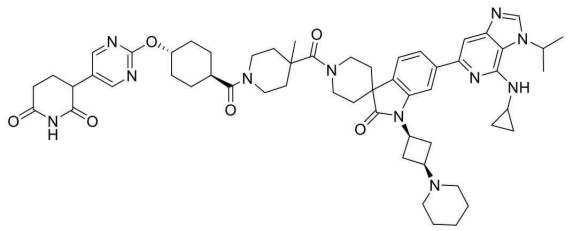
[3195]

[3196] 실시예 189와 유사한 절차로 중간체 KK를 단계 1의 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 52를 단계 3의 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (22.9 mg, 0.022 mmol,

49% 수율). LCMS: [$C_{59}H_{73}N_9O_7$], 목표 질량 = 1019.5, 검출: m/z = 1020.4 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.36 (s, 1H), 8.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.17 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.96 - 6.91 (m, 2H), 5.04 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.46 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 4.2 - 4.05 (m, 7H), 4.04 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 5H), 3.72 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.57 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.07 (dq, J = 7.1, 3.5 Hz, 1H), 2.98 - 2.91 (m, 2H), 2.81 - 2.59 (m, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.35 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 12.0, 7.8 Hz, 5H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.05 (s, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 7H), 1.69 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 1.63 (dd, J = 6.7, 2.1 Hz, 7H), 1.52 (q, J = 12.6 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H), 0.90 (td, J = 6.7, 4.7 Hz, 2H), 0.68 (p, J = 4.8 Hz, 2H).

[3197] 실시예 194

[3198] (3RS)-3-(2-{[(1R,4R)-4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}피리미딘-5-일)피페리딘-2,6-디온

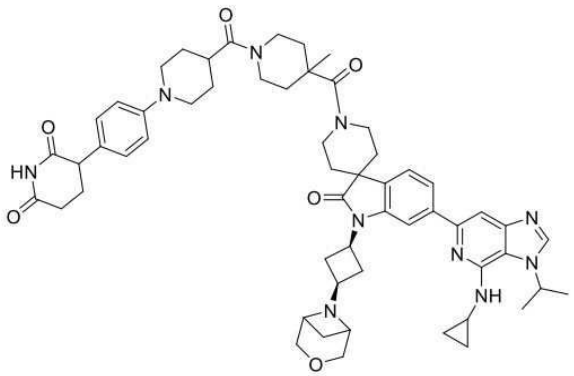


[3199]

[3200] 실시예 189와 유사한 절차로 중간체 93을 단계 3의 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (27.1 mg, 0.026 mmol, 59% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{71}N_{11}O_6$], 목표 질량 = 993.5, 검출: m/z = 994.4 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.68 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.14 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 5.05 (dt, J = 10.5, 5.9 Hz, 1H), 4.50 (p, J = 8.4 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 4.09 (s, 4H), 4.03 (s, 1H), 3.98 - 3.82 (m, 2H), 3.60 (dd, J = 20.9, 10.3 Hz, 4H), 3.23 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.06 (dq, J = 6.8, 3.5 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.86 - 2.71 (m, 3H), 2.42 - 2.18 (m, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.08 - 1.99 (m, 3H), 1.91 (d, J = 16.5 Hz, 7H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.68 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.63 - 1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.15 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 0.95 (s, 2H).

[3201] 실시예 195

[3202] (3RS)-3-(4-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-{3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)피페리딘-2,6-디온



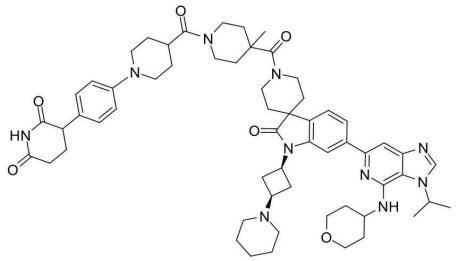
[3203]

[3204] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 NN을 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 54를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 유리 염기의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (8 mg, 0.0078 mmol, 56% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{70}N_{10}O_6$], 목표 질량 = 990.6, 검출: m/z = 991.5 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.31 (d, J = 3.5

Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 17.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.24 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.2 - 3.97 (m, 6H), 4.04 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.78 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 3.64 - 3.54 (m, 3H), 3.13 (s, 1H), 3.18 - 3.08 (m, 1H), 3.02 (s, 1H), 2.85 (d, J = 37.2 Hz, 4H), 2.74 - 2.59 (m, 3H), 2.36 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 2H), 2.21 (q, J = 6.0 Hz, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 10H), 1.64 (dd, J = 6.7, 2.2 Hz, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.39 - 1.29 (m, 3H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 0.92 - 0.87 (m, 2H), 0.70 - 0.65 (m, 2H).

[3205] 실시예 196

[3206] (3RS)-3-[4-(4-{4-메틸-4-[(6-{4-[(옥산-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)페닐]피페리딘-2,6-디온

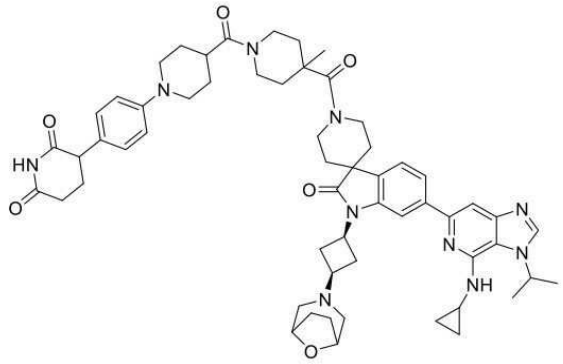


[3207]

[3208] 실시예 189와 유사한 절차로, 중간체 E를 단계 1의 아민 커플링 파트너로 사용하고 1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-카복실산을 단계 3의 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (8 mg, 0.0078 mmol, 56% 수율). LCMS: [$C_{59}H_{76}N_{10}O_6$], 목표 질량 = 1020.6, 검출: m/z = 1021.5 $[M+H]^+$.

[3209] 실시예 197

[3210] (3RS)-3-(4-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-{8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일}사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)피페리딘-2,6-디온

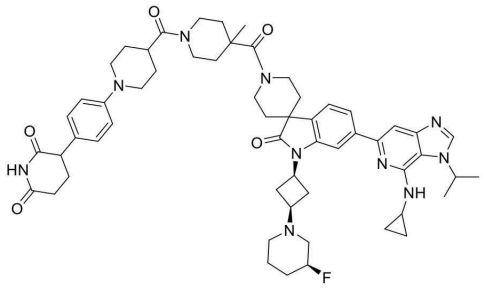


[3211]

[3212] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 QQ를 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 54를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 포름산염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (20 mg, 0.018 mmol, 27% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{72}N_{10}O_6$], 목표 질량 = 1004.5, 검출: m/z = 1005.4 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.78 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.07 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.95 (s, 5H), 3.81 (s, 1H), 3.73 (dt, *J* = 15.2, 7.7 Hz, 4H), 3.08 - 2.95 (m, 2H), 2.85 - 2.68 (m, 4H), 2.60 (q, *J* = 8.3 Hz, 4H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 1.99 (m, 3H), 1.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.76 (s, 5H), 1.70 (s, 7H), 1.50 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.44 (s, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 0.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 0.59 (s, 2H).

[3213] 실시예 198

[3214] (3RS)-3-(4-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-[(3S)-3-플루오로피페리딘-1-일]사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)피페리딘-2,6-디온

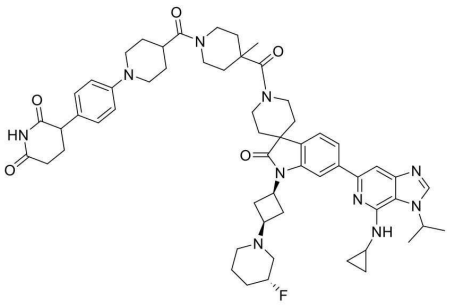


[3215]

[3216] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 OO를 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 54를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 유리 염기의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (25 mg, 0.024 mmol, 28% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{71}FN_{10}O_5$], 목표 질량 = 994.5, 검출: m/z = 996.2 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.30 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.04 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.60 (s, 7H), 4.41 - 4.35 (m, 1H), 4.11 (s, 4H), 4.04 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.83 - 3.73 (m, 3H), 3.58 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.22 - 3.13 (m, 2H), 3.07 (dt, J = 6.8, 3.3 Hz, 2H), 2.94 - 2.56 (m, 9H), 2.56 - 2.15 (m, 8H), 1.93 - 1.84 (m, 9H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.38 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.31 (s, 1H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 0.90 (td, J = 7.1, 5.2 Hz, 2H), 0.68 (dt, J = 6.5, 4.4 Hz, 2H)

[3217] 실시예 199

[3218] (3RS)-3-(4-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-[(3R)-3-플루오로피페리딘-1-일]사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)피페리딘-2,6-디온



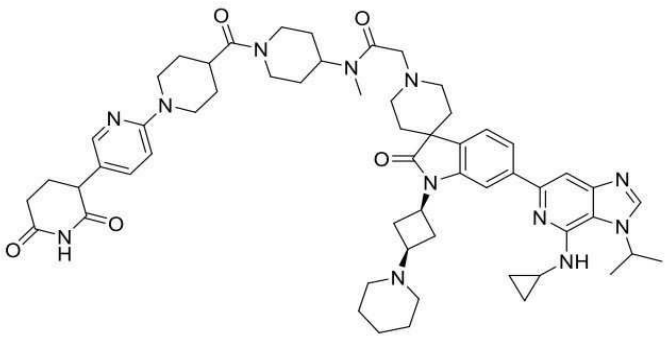
[3219]

[3220] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 PP를 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 54를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 유리 염기의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (31 mg, 0.030 mmol, 35% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{71}FN_{10}O_5$], 목표 질량 = 994.5, 검출: m/z = 996.2 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.30 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.04 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.38 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 5H), 4.05 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 15.0, 6.7 Hz, 2H), 3.75 (s, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.07 (tt, J = 6.9, 3.7 Hz, 1H), 2.89 - 2.66 (m, 7H), 2.68 - 2.57 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.35 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 3H), 1.89 (dd, J = 23.1, 10.0 Hz, 10H), 1.63 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.44 (s, 3H), 1.30 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.90 (td, J = 6.9, 4.8 Hz, 2H), 0.71 - 0.64 (m, 2H).

[3221] 실시예 200

[3222] 2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피

페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-N-(1-{1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}피페리딘-4-일)-N-메틸아세트아미드

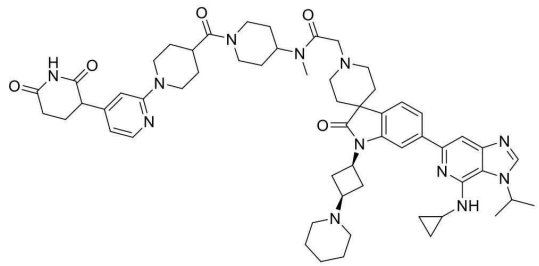


[3223]

[3224] 무수 DMF (0.5 mL) 중 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 (중간체 55, 단계 2) (0.032 g, 0.056 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.08 mL, 0.42 mmol) 및 BOP (0.023 g, 0.051 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-N-메틸-N-(피페리딘-4-일)아세트아미드 (중간체 X) (0.045 g, 0.043 mmol)를 첨가하고 1.5 시간 동안 계속하여 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 건조될 때까지 증발시키고, DCM으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과시키고 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 흰색 거품 있는 고체로서 제공하였다 (11.3 mg, 25% 수율). LCMS: [C57H74N12O5], 목표 질량 = 1006.6, 검출: m/z = 1008.3 [M+H]+, 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.81 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 28.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.14 - 4.99 (m, 1H), 4.67 - 4.45 (m, 3H), 4.36 - 4.04 (m, 4H), 3.74 (dd, J = 12.2, 4.9 Hz, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 4H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 3.03 - 2.77 (m, 9H), 2.71 - 2.56 (m, 6H), 2.31 - 2.09 (m, 5H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.92 - 1.34 (m, 23H), 0.80 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.58 (d, J = 3.2 Hz, 2H).

[3225] 실시예 201

[3226] 2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-N-(1-{1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카보닐}피페리딘-4-일)-N-메틸아세트아미드



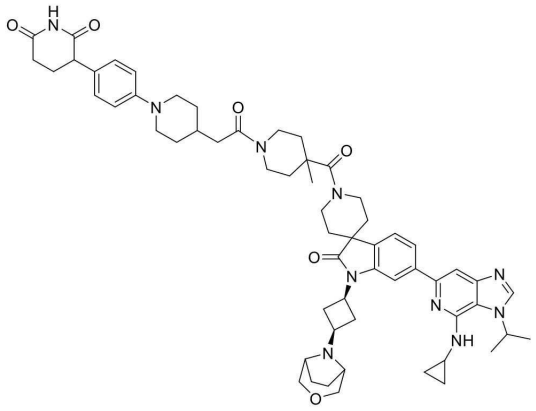
[3227]

[3228] 무수 DMF (0.5 mL) 중 1-[4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 (중간체 87) (0.026 g, 0.056 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.08 mL, 0.42 mmol) 및 BOP (0.023 g, 0.051 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반한 후, 2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-N-메틸-N-(피페리딘-4-일)아세트아미드 (중간체 X) (0.045 g, 0.043 mmol)를 첨가하고 1.5 시간 동안 계속하여 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에서 건조될 때까지 증발시키고, DCM으로 희석시키고, 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 여과하고 건조될 때까지 증발시켰다. 잔사를 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물 (흰색 거품 있는 고체, 7.7 mg, 16% 수율)을 제공하였다. LCMS: [C57H74N12O5], 목표 질량 = 1006.6, 검출: m/z = 1007.6 [M+H]+, 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.86 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d,

J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.52 - 6.39 (m, 2H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 4.65 - 4.43 (m, 3H), 4.38 - 4.09 (m, 4H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.43 - 3.38 (m, 4H), 3.21 - 3.02 (m, 2H), 3.03 - 2.76 (m, 9H), 2.72 - 2.55 (m, 6H), 2.34 - 2.20 (m, 5H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.38 (m, 23H), 0.80 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 0.58 (s, 2H).

[3229] 실시예 202

[3230] (3RS)-3-[4-(4-{2-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-{3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일}사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피페리딘-1-일)페닐]피페리딘-2,6-디온

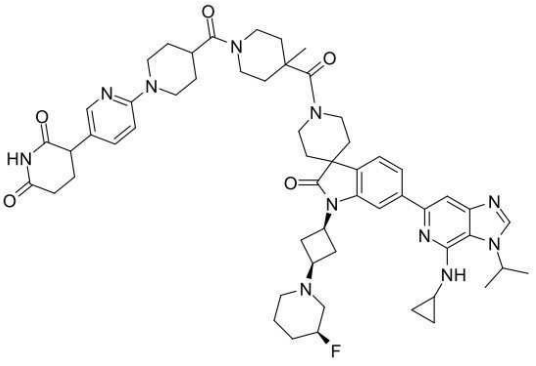


[3231]

[3232] 디메틸포름아미드 (0.30 mL) 중 중간체 KK (45.00 mg, 0.0774 mmol), EDCI, (22.24 mg, 0.1160 mmol), HOBT, (17.77 mg, 0.1160 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (0.07 mL, 49.99 mg, 0.3868 mmol)의 혼합물을 15 분 동안 실온에서 교반하였다. 중간체 96 (42.29 mg, 0.0928 mmol)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반한 후, 조혼합물을 SFC로 정제하여 표제 화합물을 유리 염기의 오프화이트 고체로서 제공하였다 (29.8 mg, 0.0286 mmol, 37% 수율). LCMS: [$C_{59}H_{74}N_{10}O_6$], 목표 질량 = 1018.6, 검출: m/z = 1019.4 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.31 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.08 - 4.99 (m, 1H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.11 (s, 5H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 3.82 - 3.67 (m, 6H), 3.63 - 3.50 (m, 4H), 3.36 (s, 1H), 3.24 (s, 1H), 3.17 (s, 2H), 3.07 (td, J = 7.0, 3.5 Hz, 1H), 2.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.81 - 2.56 (m, 8H), 2.48 - 2.30 (m, 2H), 2.29 (s, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.02 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 4H), 1.63 (dd, J = 6.6, 2.4 Hz, 8H), 1.48 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 0.89 (td, J = 6.8, 4.7 Hz, 2H), 0.72 - 0.64 (m, 2H).

[3233] 실시예 203

[3234] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-[(3S)-3-플루오로피페리딘-1-일]사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



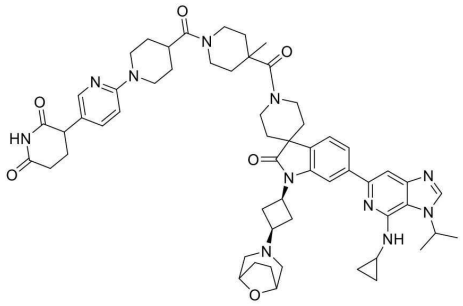
[3235]

[3236] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 00을 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 55를 산 커플링 파트너로 사

용하여, 표제 화합물을 유리 염기의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (31.5 mg, 0.0310 mmol, 35% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{70}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 995.5, 검출: m/z = 997.1 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.30 (s, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.04 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 3H), 4.11 (s, 6H), 4.04 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 11.5, 5.2 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.08 (dt, J = 7.2, 3.7 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 23.1 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.81 - 2.64 (m, 8H), 2.48 (s, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.36 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.33 - 2.14 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 5H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 7H), 1.44 (s, 3H), 1.33 - 1.25 (m, 2H), 0.90 (td, J = 6.9, 4.8 Hz, 2H), 0.71 - 0.64 (m, 2H).

[3237] 실시예 204

[3238] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-{8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일}사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

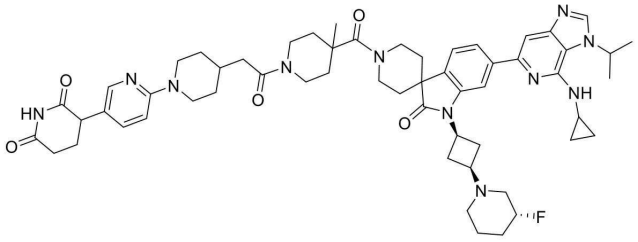


[3239]

[3240] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 QQ를 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 55를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 포름산염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (27.6 mg, 0.0274 mmol, 53% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{71}N_{11}O_6$], 목표 질량 = 1005.6, 검출: m/z = 1006.6 $[M+H]^+$.

[3241] 실시예 205

[3242] (3RS)-3-[6-(4-{2-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-[(3R)-3-플루오로피페리딘-1-일]사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

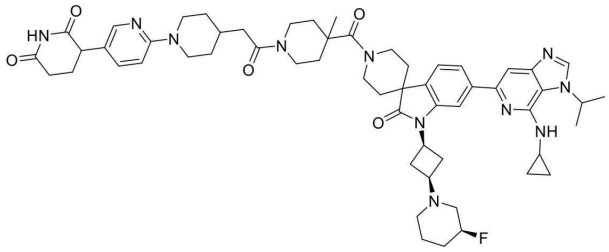


[3243]

[3244] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 PP를 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 85를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (20.7 mg, 0.0191 mmol, 27 % 수율). LCMS: [$C_{57}H_{72}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1009.5, 검출: m/z = 1010.3 $[M+H]^+$. 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.93 (s, 1H), 7.97 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 8H), 3.95 (dd, J = 12.9, 5.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.52 (m, 9H), 3.02 (s, 2H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.45 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.32 (dd, J = 12.7, 5.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 6H), 2.22 - 2.16 (m, 1H), 2.03 (d, J = 29.1 Hz, 4H), 1.94 (s, 7H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.13 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.93 (s, 2H).

[3245] 실시예 206

[3246] (3RS)-3-[6-(4-{2-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-[(3S)-3-플루오로피페리딘-1-일]사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

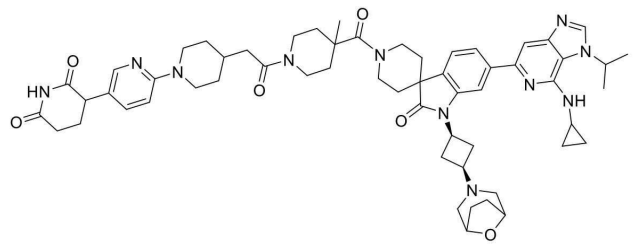


[3247]

[3248] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 OO을 아민 커플링 파트너로 사용하고,중간체 85를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 포름산염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (16 mg, 0.0158 mmol, 23 % 수율). LCMS: [$C_{57}H_{72}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 1009.5, 검출: m/z = 1010.3 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.31 (s, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.07 - 5.01 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.28 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.11 (s, 5H), 4.03 (s, 1H), 3.78 (dd, J = 11.6, 5.3 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 3H), 2.80 (s, 6H), 2.77 - 2.64 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.24 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 1.87 (dd, J = 27.9, 14.6 Hz, 9H), 1.63 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.59 (s, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.33 (d, J = 18.0 Hz, 6H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.68 (s, 2H).

[3249] 실시예 207

[3250] (3RS)-3-[6-(4-{2-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-{8-옥사-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일}사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

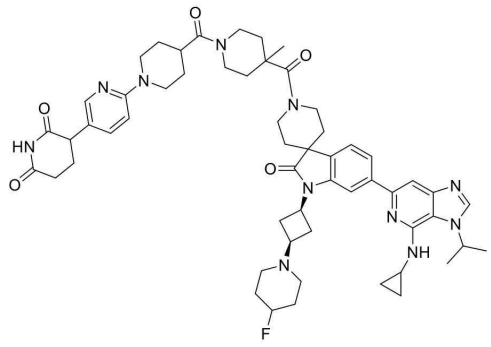


[3251]

[3252] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 QQ를 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 85를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 포름산염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (15.7 mg, 0.0149 mmol, 29 % 수율). LCMS: [$C_{58}H_{73}N_{11}O_6$], 목표 질량 = 1019.5, 검출: m/z = 1020.4 $[M+H]^+$.

[3253] 실시예 208

[3254] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(4-플루오로피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

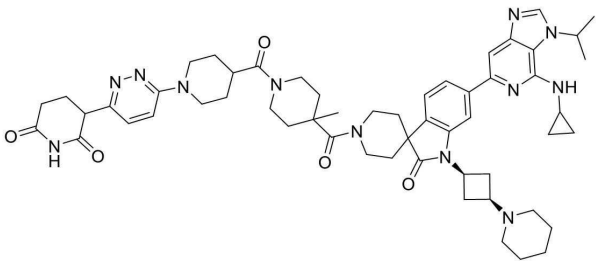


[3255]

[3256] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 SS를 아민 커플링 파트너로, 중간체 55를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 포름산염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (20.5 mg, 0.0205 mmol, 39% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{70}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 995.5, 검출: m/z = 996.4 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.31 (s, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.87 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.04 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.11 (s, 5H), 4.04 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 11.5, 5.2 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 12.2 Hz, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.67 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 2.59 - 2.48 (m, 4H), 2.36 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.78 (d, J = 16.5 Hz, 3H), 1.63 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.59 - 1.55 (m, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.68 (t, J = 3.1 Hz, 2H).

[3257] 실시예 209

[3258] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리다진-3-일)피페리딘-2,6-디온

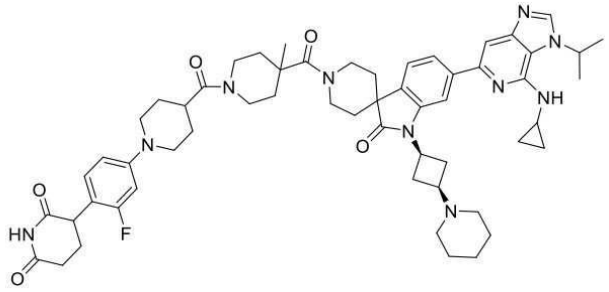


[3259]

[3260] 실시예 202와 유사한 절차를 따라 중간체 B 및 중간체 94를 아민 및 산 커플링 파트너로 각각 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (15 mg, 0.015 mmol, 33% 수율). LCMS: [$C_{55}H_{70}N_{12}O_5$], 목표 질량 = 978.5, 검출: m/z = 979.7 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.85 (s, 1H), 7.84 (q, J = 9.8 Hz, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 5.16 - 5.08 (m, 1H), 4.49 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 4.21- 4.14 (m, 5H), 4.07 (s, 3H), 3.89 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 3.57 (s, 6H), 3.43 (s, 1H), 3.21 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 3.10 - 2.98 (m, 3H), 2.90 (s, 2H), 2.77 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.41 - 2.21 (m, 2H), 2.09 (s, 1H), 2.1 - 1.76 (m, 11H), 1.68 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.60 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.31 (s, 2H), 1.11 (s, 2H), 0.91 (s, 2H).

[3261] 실시예 210

[3262] (3RS)-3-(4-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}-2-플루오로페닐)피페리딘-2,6-디온

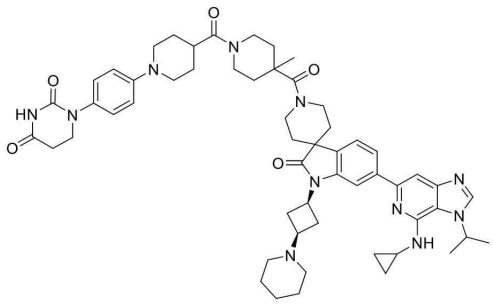


[3263]

[3264] 실시예 189와 유사한 절차로, 중간체 98을 단계 3의 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (27.3 mg, 0.0269 mmol, 61% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{71}FN_{10}O_5$], 목표 질량 = 994.5, 검출: m/z = 995.6 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.93 (s, 1H), 7.66 (d, J = 23.3 Hz, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.16 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.87 - 6.75 (m, 2H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 4.50 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.17 - 4.04 (m, 6H), 3.95 (dd, J = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 20.8 Hz, 3H), 3.79 (s, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.59 (s, 4H), 3.23 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.92 (d, J = 12.3 Hz, 5H), 2.83 - 2.63 (m, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.05 (s, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 10H), 1.79 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.62 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.31 (s, 2H), 1.14 (s, 2H), 0.94 (s, 2H).

[3265] 실시예 211

[3266] 1-(4-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)-1,3-디아지난-2,4-디온



[3267]

[3268] 실시예 189와 유사한 절차로, 중간체 97을 단계 3의 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 제공하였다 (9.7 mg, 0.0097 mmol, 26% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{71}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 977.5, 검출: m/z = 978.6 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.30 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 7.1, 4.6 Hz, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.03 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.15 - 4.00 (m, 5H), 3.84 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 3H), 3.58 (dd, J = 13.3, 9.5 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 13.6, 3.3 Hz, 1H), 3.06 (tt, J = 7.0, 3.8 Hz, 1H), 2.92 - 2.76 (m, 6H), 2.71 - 2.63 (m, 3H), 2.42 (s, 4H), 2.35 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 8H), 1.63 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.59 - 1.51 (m, 7H), 1.44 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 0.89 (dt, J = 6.9, 3.5 Hz, 2H), 0.72 - 0.63 (m, 2H).

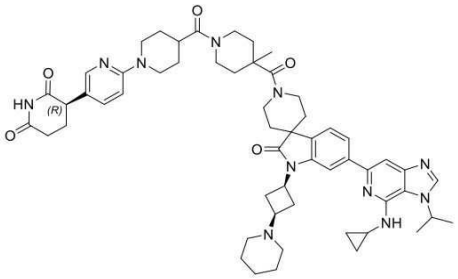
[3269] 실시예 212 및 실시예 213

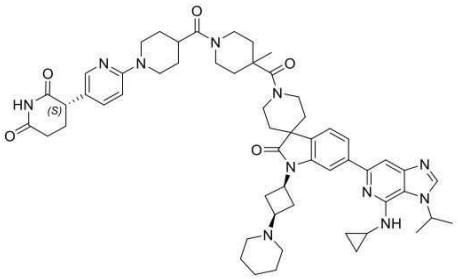
[3270] (3R)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

[3271] 및

[3272] (3R)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-

[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온





[3273]

[3274] 실시예 212 (피크 2, 오프화이트 고체, 94 mg) 및 213 (피크 1, 오프화이트 고체, 86 mg)은 200 mg의 실시예 113을 다음 조건을 사용하여 카이랄 SFC 크로마토그래피에 적용하여 얻었다:

[3275] 카이랄 고정상 - 레지스 (R,R)- Whelk-O 1 5um 크로마실

[3276] 컬럼 수치 - 150mm x 4.6mm

[3277] 이동상 A - IPA: 아세토나이트릴 (4:6) + 0.1% 암모니아 수산화물

[3278] 이동상 B - CO2

[3279] 방법 - 등용매(isocratic) A - 80%, B - 20%

[3280] 런타임 - 12 분

[3281] 유속 - 3 ml / 분

[3282] UV - 254 nm

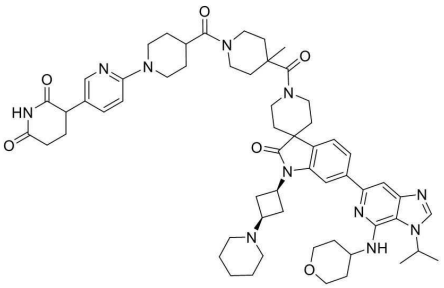
[3283] 컬럼 온도 - 40C

[3284] BPR - 100 바

[3285] 각 생성물의 절대적인 입체구조는 결정되지 않았으며, 무작위로 지정되었다. 실시예 212 LCMS: [$C_{56}H_{71}N_{11}O_5$], 목표 질량 = 977.6, 검출: m/z = 978.6 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.31 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 3.9 Hz, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.04 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 4H), 4.18 - 4.01 (m, 5H), 3.89 (d, J = 22.5 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 22.5 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.11 - 2.93 (m, 5H), 2.86 - 2.64 (m, 7H), 2.5 -2.15 (m, 9H), 1.97 - 1.72 (m, 7H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.53 (s, 2H), 1.45 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.68 (s, 2H). 실시예 213 LCMS: [$C_{56}H_{71}N_{11}O_5$], 목표 질량 = 977.6, 검출: m/z = 978.6 $[M+H]^+$.

[3286] 실시예 214

[3287] (3RS)-3-[6-(4-{4-메틸-4-[(6-{4-[(옥산-4-일)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

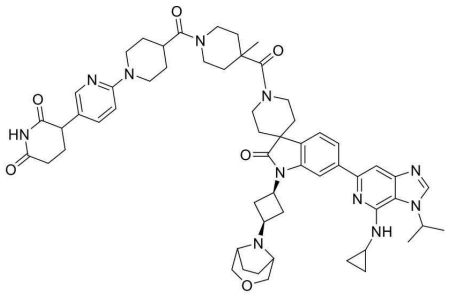


[3288]

[3289] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 E를 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 5를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (6.7 mg, 0.0067 mmol, 20% 수율). LCMS: $[C_{58}H_{71}N_{11}O_6]$, 목표 질량 = 1021.6, 검출: m/z = 1022.4 $[M+H]^+$.

[3290] 실시예 215

[3291] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-{3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일}사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

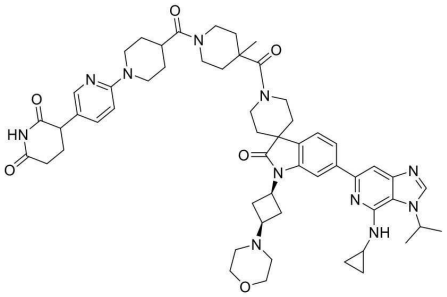


[3292]

[3293] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 KK를 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 55를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 유리 염기의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (41 mg, 0.039 mmol, 32% 수율). LCMS: $[C_{57}H_{71}N_{11}O_6]$, 목표 질량 = 1005.6, 검출: m/z = 1006.6 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.96 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 9.6, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.14 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.50 (p, J = 8.1 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 13.2, 3.6 Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.09 (d, J = 20.2 Hz, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 5H), 3.88 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 3.75 - 3.60 (m, 2H), 3.43 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.22 (d, J = 21.7 Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.16 - 3.06 (m, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.07 (dt, J = 6.9, 3.5 Hz, 1H), 2.87 - 2.71 (m, 2H), 2.41 - 2.26 (m, 1H), 2.30 (s, 5H), 2.26 - 2.15 (m, 1H), 1.99 (s, 1H), 1.96 (d, J = 4.6 Hz, 5H), 1.97 - 1.83 (m, 4H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.14 (dd, J = 7.3, 5.2 Hz, 2H), 0.99 - 0.90 (m, 2H).

[3294] 실시예 216

[3295] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(모폴린-4-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

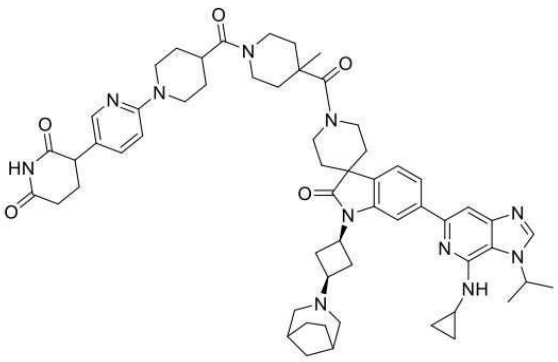


[3296]

[3297] 실시예 189와 유사한 절차로, 중간체 LL을 단계 1의 아민 커플링 파트너로 사용하고, 1-[5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복실산 하이드로클로라이드 (중간체 55, 단계 2)를 단계 3의 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (2.9 mg, 0.0026 mmol, 5% 수율). LCMS: [$C_{55}H_{69}N_{11}O_6$], 목표 질량 = 979.5, 검출: m/z = 980.4 $[M+H]^+$,

[3298] 실시예 217

[3299] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-{3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일}사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

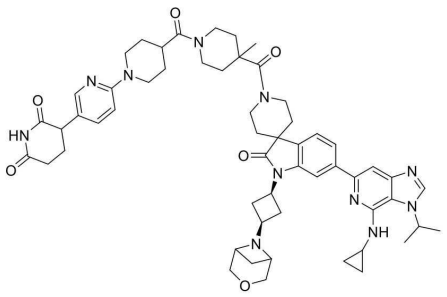


[3300]

[3301] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 MM을 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 55를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 유리 염기의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (113 mg, 0.107 mmol, 41% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{73}N_{11}O_5$], 목표 질량 = 1003.5, 검출: m/z = 1004.4 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.10 - 5.04 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.01 - 3.88 (m, 7H), 3.80 (s, 2H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.20 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 4H), 2.18 (s, 2H), 2.13 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.90 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 1.76 (s, 6H), 1.66 (t, J = 14.5 Hz, 4H), 1.50 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.44 (s, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.25 (s, 1H), 0.78 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 0.59 (s, 2H).

[3302] 실시예 218

[3303] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-{3-옥사-6-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-일}사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

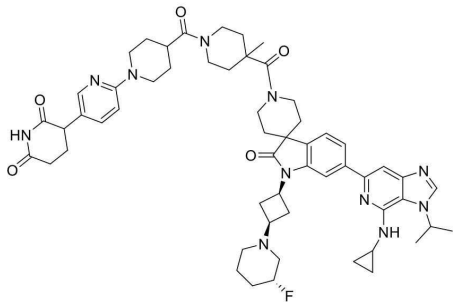


[3304]

[3305] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 NN을 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 55를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 유리 염기의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (32 mg, 0.0316 mmol, 61% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{69}N_{11}O_6$], 목표 질량 = 991.5, 검출: m/z = 992.4 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.31 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 17.8 Hz, 8.8 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 7.9, 3.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.30 (p, J = 8.8 Hz, 1H), 5.04 (td, J = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 17.1, 8.6 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.24 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 5H), 4.04 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.79 (td, J = 9.0, 4.6 Hz, 3H), 3.70 - 3.55 (m, 4H), 3.19 - 3.05 (m, 2H), 2.98 (t, J = 11.9 Hz, 4H), 2.73 (dddd, J = 31.1, 17.6, 12.4, 6.1 Hz, 4H), 2.36 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 1H), 1.89 (s, 4H), 1.86 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 4H), 1.64 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 6H), 1.59 - 1.52 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 0.92 (dtd, J = 29.2, 6.8, 4.8 Hz, 2H), 0.68 (dt, J = 17.1, 4.0 Hz, 1H), 0.68 (s, 2H).

[3306] 실시예 219

[3307] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-[(3R)-3-플루오로피페리딘-1-일]사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

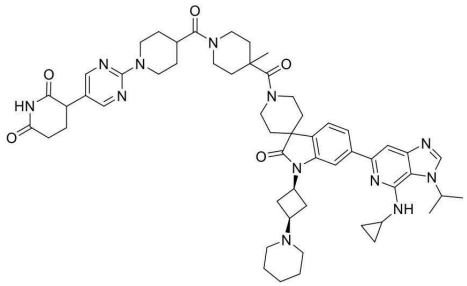


[3308]

[3309] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 PP를 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 55를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 유리 염기의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (20.3 mg, 0.0203 mmol, 23% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{70}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 995.6, 검출: m/z = 997.1 $[M+H]^+$.

[3310] 실시예 220

[3311] (3RS)-3-(2-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리미딘-5-일)피페리딘-2,6-디온

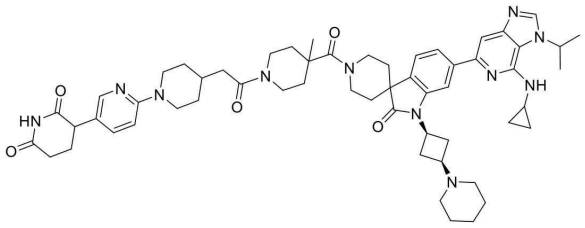


[3312]

[3313] 실시예 189와 유사한 절차로, 중간체 103을 단계 3의 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (17.2 mg, 0.017 mmol, 64% 수율). LCMS: [$C_{55}H_{60}N_{12}O_5$], 목표 질량 = 978.5, 검출: m/z = 979.4 $[M+H]^+$.

[3314] 실시예 221

[3315] (3RS)-3-[6-(4-{2-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

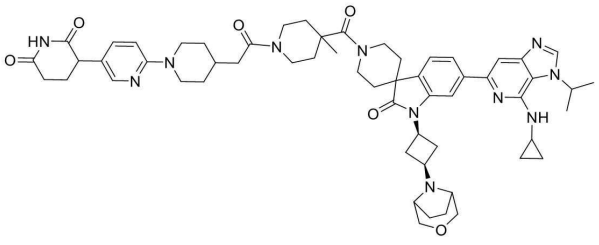


[3316]

[3317] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 B를 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 85를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 유리 염기의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (19 mg, 0.019 mmol, 42% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{73}N_{11}O_5$], 목표 질량 = 991.6, 검출: m/z = 992.4 $[M+H]^+$.

[3318] 실시예 222

[3319] (3RS)-3-[6-(4-{2-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-{3-옥사-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-일}사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온



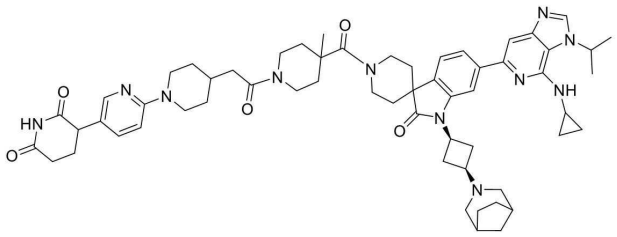
[3320]

[3321] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 KK를 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 85를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (11.7 mg, 0.0111 mmol, 21% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{73}N_{11}O_6$], 목표 질량 = 1019.6, 검출: m/z = 1020.4 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.43 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 5.14 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.55 - 4.47 (m, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 4H), 4.10 (s, 7H), 4.09 - 3.92 (m, 5H), 3.89 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 3.56 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.16 - 3.03 (m, 3H), 2.86 - 2.72 (m, 2H), 2.46 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.30 (s, 5H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.08 - 1.90 (m, 7H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.58 (dd, J = 25.8,

11.9 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H), 1.31 (s, 1H), 1.14 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 0.94 (s, 2H).

[3322] 실시예 223

[3323] (3RS)-3-[6-(4-{2-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-{3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-일}사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

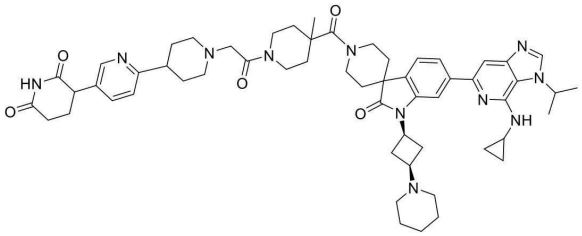


[3324]

[3325] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 MM을 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 85를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (9.9 mg, 0.0097 mmol, 24% 수율). LCMS: $[C_{59}H_{75}N_{11}O_5]$, 목표 질량 = 1017.6, 검출: m/z = 1018.4 $[M+H]^+$.

[3326] 실시예 224

[3327] (3RS)-3-[6-(1-{2-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피페리딘-4-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

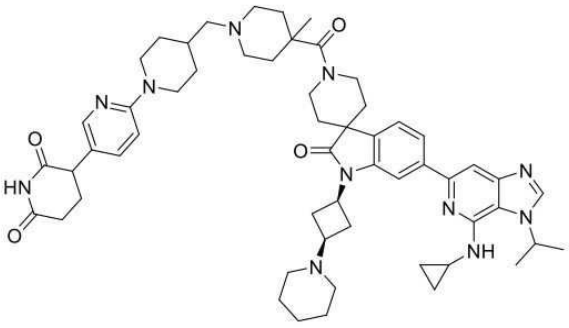


[3328]

[3329] 실시예 189와 유사한 절차로, 중간체 85 (단계 2)를 단계 3의 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (2.7 mg, 0.0027 mmol, 12 % 수율). LCMS: $[C_{57}H_{73}N_{11}O_5]$, 목표 질량 = 991.6, 검출: m/z = 992.4 $[M+H]^+$.

[3330] 실시예 225

[3331] (3RS)-3-[6-(4-{[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-일]메틸}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온



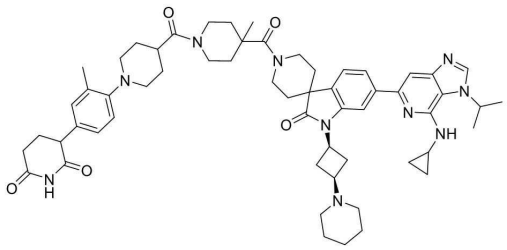
[3332]

[3333] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 B를 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 102를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (19.6 mg, 0.0194 mmol, 52% 수율). LCMS:

[$C_{56}H_{73}N_{11}O_4$], 목표 질량 = 963.6, 검출: m/z = 964.6 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.91 (s, 1H), 7.94 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 18.0, 10.4 Hz, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.19 - 5.09 (m, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.29 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 4.2 - 4.02 (m, 7H), 3.95 (dd, J = 12.7, 5.0 Hz, 1H), 3.62 (dt, J = 37.4, 12.3 Hz, 6H), 3.13 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.88 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.83 - 2.73 (m, 2H), 2.60 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 2.32 (dd, J = 12.7, 5.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.05 (s, 8H), 1.94 (s, 5H), 1.88 (s, 1H), 1.83 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 1H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.56 (s, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.93 (s, 2H).

[3334] 실시예 226

[3335] (3RS)-3-(4-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}-3-메틸페닐)피페리딘-2,6-디온

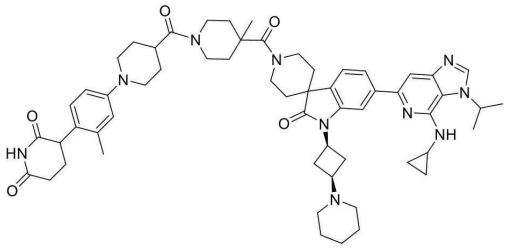


[3336]

[3337] 실시예 189와 유사한 절차로, 중간체 104를 단계 3의 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (27 mg, 0.027 mmol, 65 % 수율). LCMS: [$C_{58}H_{74}N_{10}O_5$], 목표 질량 = 990.6, 검출: m/z = 991.9 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.93 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.18 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 5.19 - 5.09 (m, 1H), 4.49 (q, J = 8.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.09 (s, 4H), 3.86 (dd, J = 10.5, 5.2 Hz, 2H), 3.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 12.9 Hz, 3H), 3.23 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 32.6, 6.7 Hz, 5H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.78 - 2.60 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.38 - 2.33 (m, 1H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.04 (d, J = 19.0 Hz, 2H), 1.94 (s, 8H), 1.79 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.68 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.65 - 1.53 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.31 (s, 2H), 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 0.94 (s, 2H).

[3338] 실시예 227

[3339] (3RS)-3-(4-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}-2-메틸페닐)피페리딘-2,6-디온



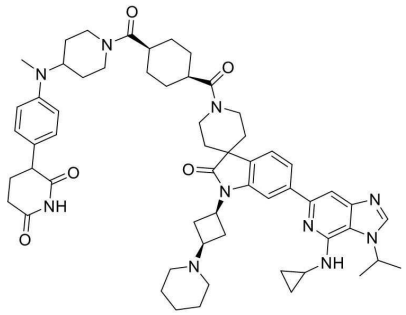
[3340]

[3341] 실시예 189와 유사한 절차로, 중간체 105를 단계 3의 산 커플링 파트너로 사용하고, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (25 mg, 0.0248 mmol, 67 % 수율). LCMS: [$C_{58}H_{74}N_{10}O_5$], 목표 질량 = 990.6, 검출: m/z = 991.9 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.94 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 5.14 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.49 (p, J = 8.3 Hz, 1H), 4.23 - 4.05 (m, 6H), 3.89 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.70 - 3.53 (m, 6H), 3.22 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.12 - 2.96 (m, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.95 - 2.65 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.42 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 2.15 (s, 4H), 2.10 - 1.86 (m, 8H), 1.80 (q, J = 14.5, 13.6

Hz, 2H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 8H), 1.46 (s, 3H), 1.18 - 1.10 (m, 2H), 0.95 (s, 2H).

[3342] 실시예 228

[3343] (3RS)-3-{4-[메틸({1-[(1S,4S)-4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-일})아미노]페닐}피페리딘-2,6-디온

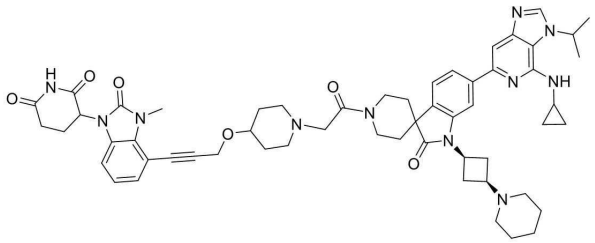


[3344]

[3345] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 RR을 산 커플링 파트너로 사용하고 중간체 65를 아민 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (7.5 mg, 0.0076 mmol, 54 % 수율). LCMS: [$C_{58}H_{74}N_{10}O_5$], 목표 질량 = 990.6, 검출: m/z = 991.4 $[M+H]^+$.

[3346] 실시예 229

[3347] (3RS)-3-[4-(3-{[1-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-2-옥소에틸)피페리딘-4-일]옥시}프로프-1-인-1-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-1,3-벤조디아졸-1-일]피페리딘-2,6-디온

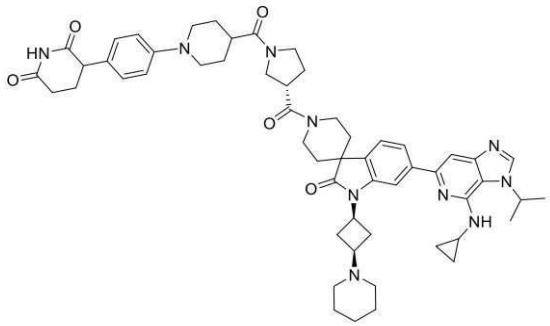


[3348]

[3349] 중간체 W (단계 1)와 유사한 절차로, 중간체 108을 사용하고, 중간체 TT를 출발 물질로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (2.1 mg, 0.0021 mmol, 7 % 수율). LCMS: [$C_{56}H_{67}N_{11}O_6$], 목표 질량 = 989.53, 검출: m/z = 990.4 $[M+H]^+$.

[3350] 실시예 230

[3351] (3RS)-3-[4-({1-[(1R,4R)-4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)사이클로헥산카보닐]피페리딘-4-일}메톡시)페닐]피페리딘-2,6-디온

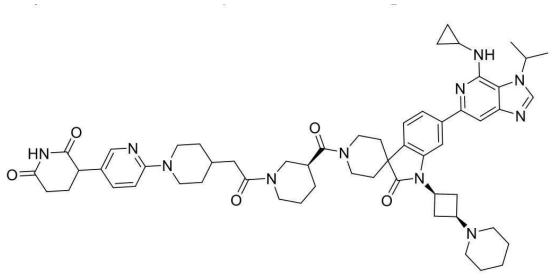


[3352]

[3353] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 B를 아민 커플링 파트너로 사용하고, 중간체 99를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (9.3 mg, 0.0098 mmol, 54% 수율). LCMS: $[C_{58}H_{73}N_9O_6]$, 목표 질량 = 991.6, 검출: m/z = 992.5 $[M+H]^+$.

[3354] 실시예 231

[3355] (3RS)-3-[6-(4-{2-[(3S)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

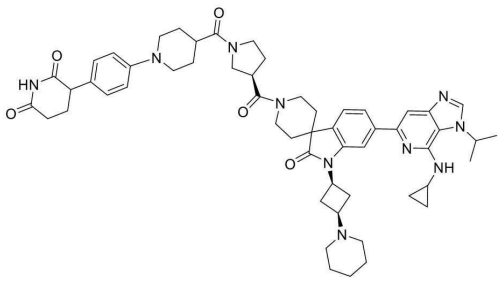


[3356]

[3357] 실시예 189와 유사한 절차로, 중간체 GG를 단계 1의 아민 커플링 파트너로 사용하고 중간체 85 (단계 2)를 단계 3의 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 포름산염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (13.6 mg, 0.0132 mmol, 29% 수율). LCMS: $[C_{56}H_{71}N_{11}O_5]$, 목표 질량 = 977.6, 검출: m/z = 978.4 $[M+H]^+$.

[3358] 실시예 232

[3359] (3RS)-3-(4-{4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피롤리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)피페리딘-2,6-디온



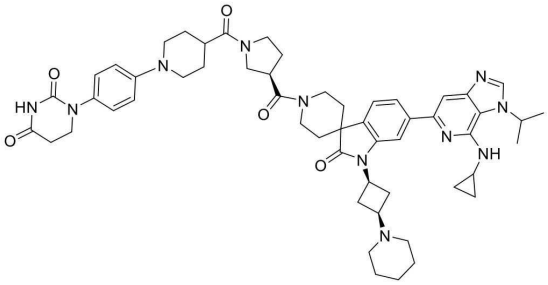
[3360]

[3361] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 B를 아민 커플링 파트너로 사용하고 중간체 100을 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 유리 염기의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (25 mg, 0.0263 mmol, 49% 수율). LCMS: $[C_{55}H_{68}N_{10}O_5]$, 목표 질량 = 948.5, 검출: m/z = 949.5 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.30 (s, 1H), 7.94 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.59 - 7.46 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 2H), 5.04 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 4.60 (s, 1H), 4.33 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 4.12 (d,

J = 14.5 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.85 - 3.73 (m, 4H), 3.73 - 3.45 (m, 4H), 3.06 (td, J = 7.2, 3.7 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 2.76 - 2.57 (m, 5H), 2.45 (s, 4H), 2.38 - 2.25 (m, 2H), 2.21 (q, J = 6.8, 6.0 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 31.5 Hz, 7H), 1.64 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 1.52 (s, 2H), 1.31 (s, 2H), 0.90 (dt, J = 7.0, 3.6 Hz, 2H), 0.68 (t, J = 3.1 Hz, 2H).

[3362] 실시예 233

[3363] 1-(4-{4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피롤리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)-1,3-디아지난-2,4-디온

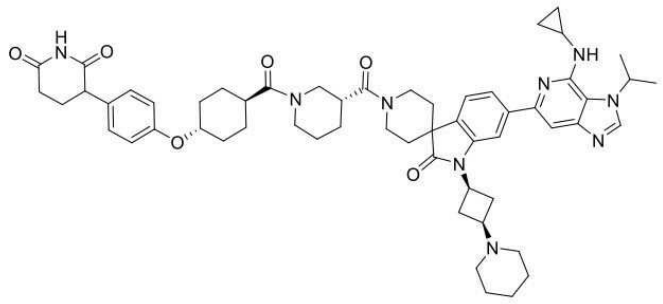


[3364]

[3365] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 B를 아민 커플링 파트너로 사용하고 중간체 101을 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (11.9 mg, 0.0125 mmol, 69% 수율). LCMS: [$C_{54}H_{67}N_{11}O_5$], 목표 질량 = 949.5, 검출: m/z = 950.5 $[M+H]^+$,

[3366] 실시예 234

[3367] (3RS)-3-(4-{[(1R,4R)-4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]사이클로헥실]옥시}페닐)피페리딘-2,6-디온

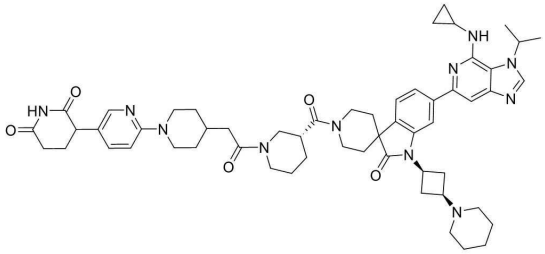


[3368]

[3369] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 HH를 아민 커플링 파트너로 사용하고 중간체 52를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 포름산염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (11.7 mg, 0.0114 mmol, 25% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{71}N_9O_6$], 목표 질량 = 977.6, 검출: m/z = 978.4 $[M+H]^+$.

[3370] 실시예 235

[3371] (3RS)-3-[6-(4-{2-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

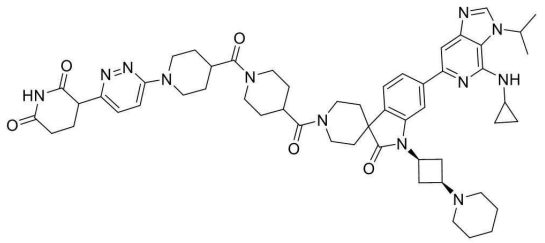


[3372]

[3373] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 HH를 아민 커플링 파트너로 사용하고 중간체 85 (단계 2)를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (21 mg, 0.0212 mmol, 47% 수율). LCMS: $[C_{56}H_{71}N_{11}O_5]$, 목표 질량 = 977.6, 검출: m/z = 978.4 $[M+H]^+$.

[3374] 실시예 236

[3375] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리다진-3-일)피페리딘-2,6-디온

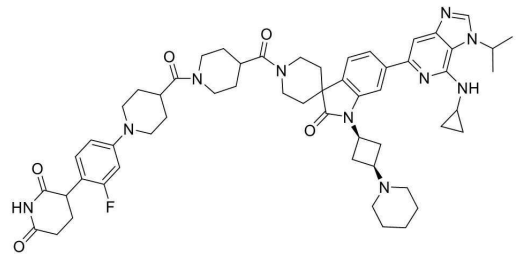


[3376]

[3377] 실시예 202와 유사한 절차로, 중간체 B를 아민 커플링 파트너로 사용하고 중간체 95를 산 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (27.7 mg, 0.0287 mmol, 53% 수율). LCMS: $[C_{54}H_{68}N_{12}O_5]$, 목표 질량 = 964.5, 검출: m/z = 965.4 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.95 (s, 1H), 7.99 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 5.14 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 2H), 4.35 - 4.11 (m, 7H), 4.04 (s, 1H), 3.93 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 1H), 3.64 (q, J = 8.3 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 3.49 (s, 1H), 3.31 (s, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.15 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.95 - 2.75 (m, 6H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.31 (dt, J = 13.4, 4.7 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 17.2 Hz, 6H), 1.91 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.80 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.58 (s, 1H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.95 (s, 2H).

[3378] 실시예 237

[3379] (3RS)-3-(4-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}-2-플루오로페닐)피페리딘-2,6-디온



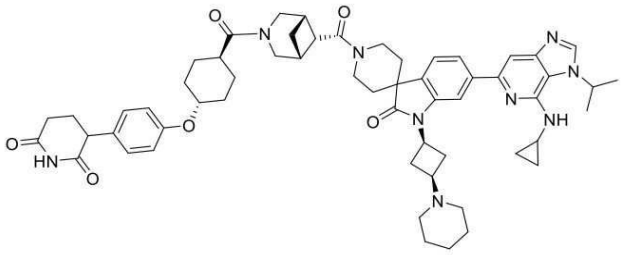
[3380]

[3381] 6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일)-1-((1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)-1'-(피페리딘-4-카보닐)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-2-온을 중간체 B를 아민 커플링 파트너로 사용하고 1-(tert-부톡시카보닐)피페리딘-4-카복실산을 단계 1의 산 커플링 파트너로 사용하여 실시예 202 (단계

1 및 2)와 유사한 절차로 제조하였다. NRX-0412246과 유사한 조건을 사용하여 중간체 98과 커플링하여 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 제공하였다 (25.6 mg, 0.0254 mmol, 47% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{69}FN_{10}O_5$], 목표 질량 = 980.5, 검출: m/z = 981 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.94 (s, 1H), 7.65 (d, J = 22.0 Hz, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.19 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 18.5, 11.1 Hz, 2H), 5.14 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.51 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 4H), 4.05 (s, 1H), 3.96 (dd, J = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 3.59 (t, J = 11.6 Hz, 3H), 3.06 (dd, J = 6.9, 3.4 Hz, 1H), 3.02 - 2.64 (m, 6H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.03 (dd, J = 22.9, 6.7 Hz, 5H), 1.90 (s, 12H), 1.79 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.57 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.31 (s, 1H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 0.95 (s, 2H).

[3382] 실시예 238

[3383] 3-(4-(((1R,4R)-4-((1R,5S,6S)-6-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카보닐)사이클로헥실)옥시)페닐)피페리딘-2,6-디온

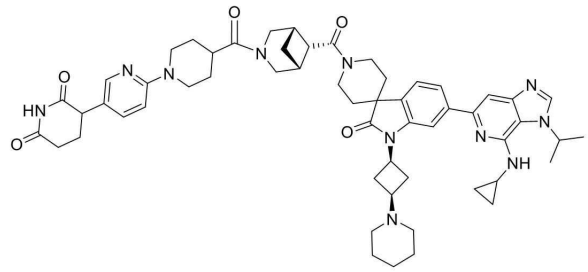


[3384]

[3385] 실시예 202와 유사한 방법으로 중간체 II 및 중간체 52의 EDCI/HOBt 커플링을 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (8.2 mg, 0.0077 mmol, 17% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{71}N_9O_6$], 목표 질량 = 989.5, 검출: m/z = 990.5 $[M+H]^+$.

[3386] 실시예 239

[3387] 3-(6-(4-((1R,5S,6S)-6-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카보닐)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



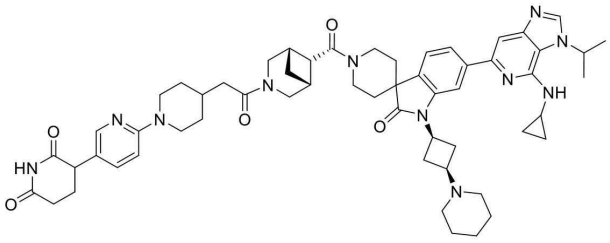
[3388]

[3389] 실시예 202와 유사한 방법으로 중간체 II 및 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산 (중간체 11, 단계 2)의 EDCI/HOBt 커플링을 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (30.7 mg, 0.0304 mmol, 68% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{69}N_{11}O_5$], 목표 질량 = 975.5, 검출: m/z = 976.6 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.92 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 -7.59 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 1H), 5.13 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 23.4, 10.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.15 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.01 (s, 4H), 3.84 (dd, J = 22.8, 13.0 Hz, 3H), 3.62 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 4H), 3.52 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.90 - 2.81 (m, 4H), 2.78 (s, 1H), 2.27 (s, 2H), 2.13 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.06 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.92 (s, 6H), 1.80 (t, J = 12.9 Hz, 3H), 1.69 (d, J = 6.5

Hz, 6H), 1.57 (s, 1H), 1.44 (dd, J = 9.7, 4.5 Hz, 1H), 1.31 (s, 2H), 1.13 (s, 2H), 0.93 (s, 2H).

[3390] 실시예 240

[3391] 3-(6-(4-(2-((1R,5S,6S)-6-(6-(4-(사이클로프로필아미노)-3-이소프로필-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일)-2-옥소-1-((1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸)스피로[인돌린-3,4'-피페리딘]-1'-카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)-2-옥소에틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

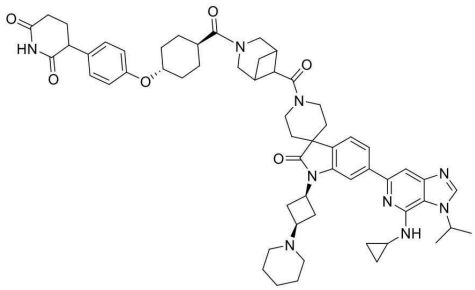


[3392]

[3393] 실시예 202와 유사한 방법으로 중간체 II 및 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-카복실산 (중간체 85 (단계 2))의 EDCI/HOBt 커플링을 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (3.7 mg, 0.0033 mmol, 7.4% 수율). LCMS: [$C_{57}H_{71}N_{11}O_5$], 목표 질량 = 989.6, 검출: m/z = 990.4 $[M+H]^+$.

[3394] 실시예 241

[3395] 3-(4-{[(1R,4R)-4-[6-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카보닐]사이클로헥실]옥시}페닐)피페리딘-2,6-디온

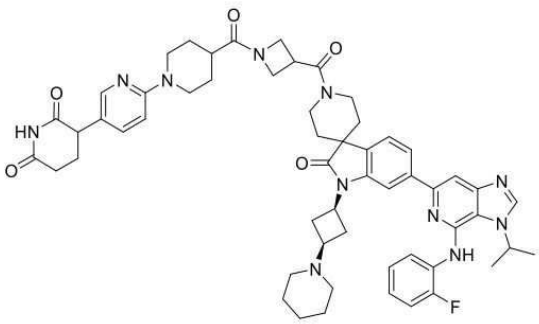


[3396]

[3397] 실시예 238과 유사한 방법을 사용하고, 3-(tert-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-카복실산 (이성질체의 혼합물)을 (1R,5S,6s)-3-(tert-부톡시카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-6-카복실산으로 치환하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (17.5 mg, 0.0168 mmol, 38% 수율). LCMS: [$C_{58}H_{71}N_9O_6$], 목표 질량 = 989.5, 검출: m/z = 990.4 $[M+H]^+$.

[3398] 실시예 242

[3399] (3RS)-3-[6-(4-{3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]아제티딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

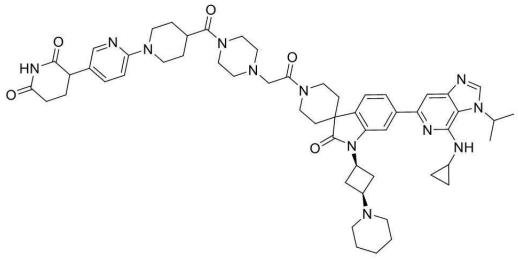


[3400]

[3401] 실시예 202와 유사한 방법으로 중간체 JJ 및 중간체 11 (단계 2)의 EDCI/HOBt 커플링을 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (2.3 mg, 0.0023 mmol, 20% 수율). LCMS: [$C_{56}H_{64}FN_{11}O_5$], 목표 질량 = 989.5, 검출: m/z = 990.4 $[M+H]^+$.

[3402] 실시예 243

[3403] (3RS)-3-(6-{4-[4-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-C]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1S,3S)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-2-옥소에틸)피페라진-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



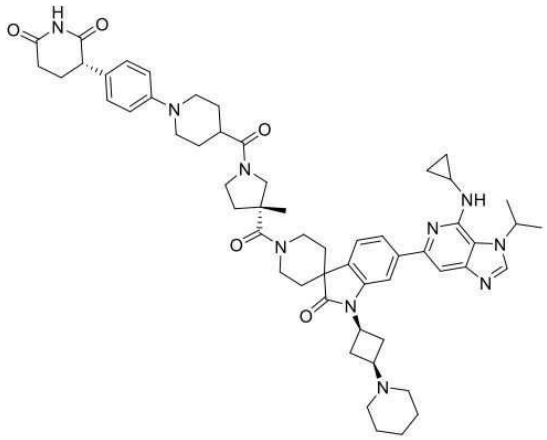
[3404]

[3405] 실시예 185와 유사한 절차로 중간체 EE 및 중간체 11 (단계 2)을 커플링 파트너로 사용하여, 표제 화합물을 TFA 염의 오프화이트 고체로서 분리하였다 (19.6 mg, 0.0194 mmol, 52% 수율). LCMS: [$C_{55}H_{70}N_{12}O_5$], 목표 질량 = 978.5, 검출: m/z = 979.6 $[M+H]^+$, 1H NMR (500 MHz, MeOD) δ 8.89 (s, 1H), 7.96 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.40 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.13 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 4.47 - 4.33 (m, 2H), 4.29 - 4.20 (m, 4H), 4.04 (s, 5H), 3.96 (dd, J = 12.6, 4.8 Hz, 2H), 3.69 - 3.53 (m, 4H), 3.46 - 3.33 (m, 4H), 3.22 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 3.12 - 2.98 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.88 (q, J = 11.5, 10.3 Hz, 3H), 2.86 - 2.71 (m, 2H), 2.32 (qd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 2.24 - 2.16 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.80 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 1.58 (s, 2H), 1.31 (s, 1H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 0.96 - 0.92 (m, 2H).

[3406] 실시예 244 - 303을 Hamilton Robotics Vantage 시스템을 사용한 자동 합성을 사용하여 반응 도식 AA에 요약된 대로 합성하였다. 단계 1에서, HPK1 바인더 모이어티(중간체 B 또는 C)은 표준 아미드 결합 형성 조건 하에서 시판되는 Boc-보호 아미노산에 커플링되었다. 단계 2에서, 산성 조건 하에서 Boc 그룹을 제거하였다. 단계 3에서, 표준 아미드 결합 형성 조건을 사용하여 LHM 모이어티(중간체 11(단계 2) 및 중간체 74)을 부착하여 최종 생성물을 제공하였다.

[3407] 실시예 244

[3408] (3RS)-3-(4-{4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-메틸피롤리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)피페리딘-2,6-디온

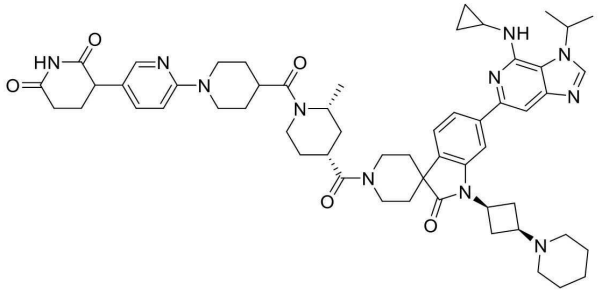


[3409]

[3410] LCMS: $C_{56}H_{70}N_{10}O_5$ 목표 질량: 962.5, 검출: m/z = 963.3 $[M+H]^+$

[3411] 실시예 245

[3412] (3RS)-3-(6-{4-[(2R,4R)-4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-2-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

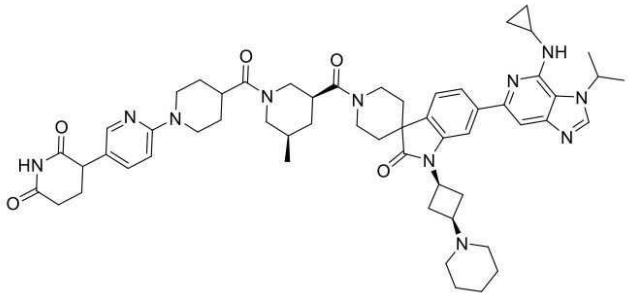


[3413]

[3414] LCMS: $C_{56}H_{71}N_{11}O_5$ 목표 질량: 977.6, 검출: m/z = 978.4 $[M+H]^+$

[3415] 실시예 246

[3416] (3RS)-3-(6-{4-[(3S,5R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-5-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

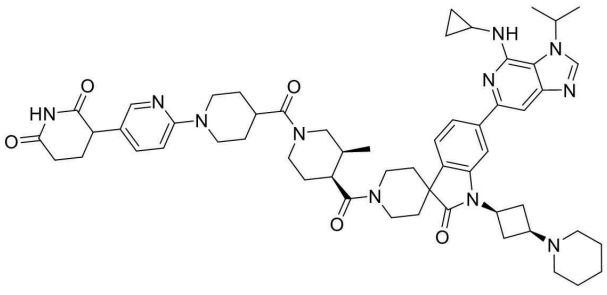


[3417]

[3418] LCMS: $C_{56}H_{71}N_{11}O_5$ 목표 질량: 977.6, 검출: m/z = 979.5 $[M+H]^+$

[3419] 실시예 247

[3420] (3RS)-3-(6-{4-[(3S,4S)-4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

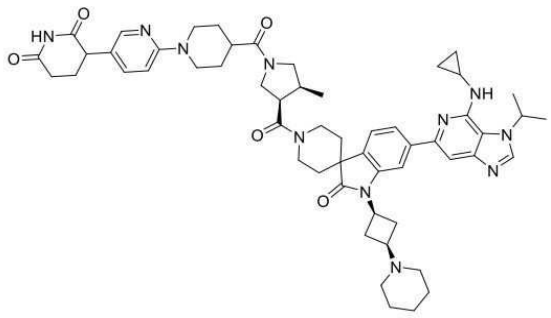


[3421]

[3422] LCMS: $C_{56}H_{71}N_{11}O_5$ 목표 질량: 977.6, 검출: m/z = 978.4 $[M+H]^+$

[3423] 실시예 248

[3424] (3RS)-3-(6-{4-[(3R,4S)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-메틸피롤리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

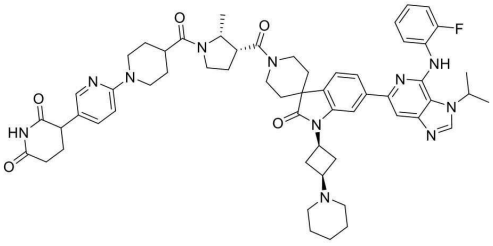


[3425]

[3426] LCMS: $C_{55}H_{69}N_{11}O_5$ 목표 질량: 963.5, 검출: m/z = 986.1 $[M+Na]^+$

[3427] 실시예249

[3428] (3RS)-3-(6-{4-[(2R,3R)-3-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-2-메틸피롤리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

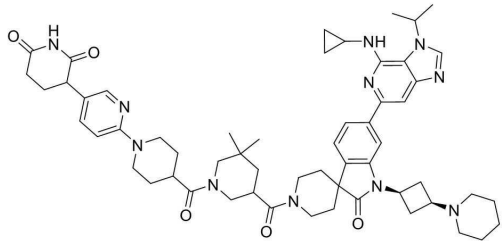


[3429]

[3430] LCMS: $C_{58}H_{68}FN_{11}O_5$ 목표 질량: 1017.5, 검출: m/z = 1018.4 $[M+H]^+$

[3431] 실시예 250

[3432] (3RS)-3-(6-{4-[5-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3,3-디메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

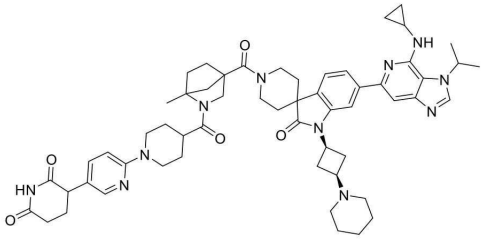


[3433]

[3434] LCMS: $C_{57}H_{73}N_{11}O_5$ 목표 질량: 991.6, 검출: m/z = 992.3 $[M+H]^+$

[3435] 실시예 251

[3436] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-1-메틸-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

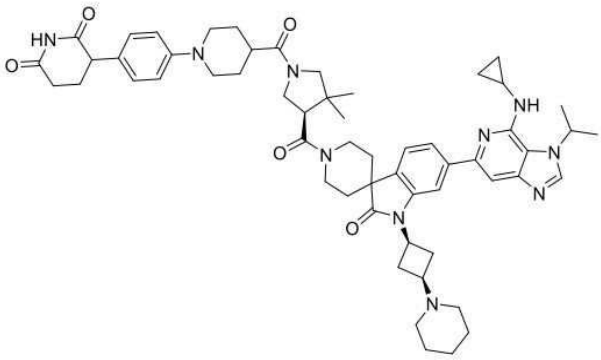


[3437]

[3438] LCMS: $C_{57}H_{71}N_{11}O_5$ 목표 질량: 989.6, 검출: m/z = 990.4 $[M+H]^+$

[3439] 실시예 252

[3440] (3RS)-3-(4-{4-[(4R)-4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3,3-디메틸피롤리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)피페리딘-2,6-디온

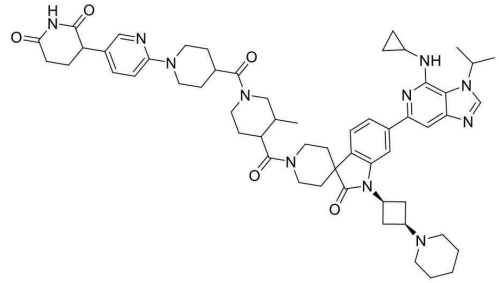


[3441]

[3442] LCMS: $C_{57}H_{72}N_{10}O_5$ 목표 질량: 976.5, 검출: m/z = 977.3 $[M+H]^+$

[3443] 실시예 253

[3444] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

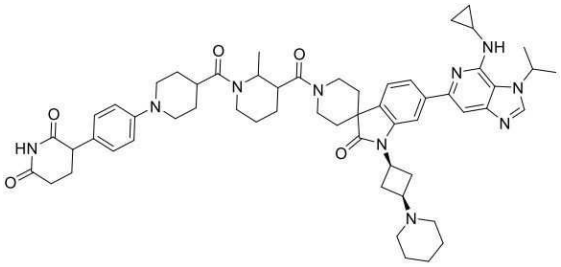


[3445]

[3446] LCMS: $C_{56}H_{71}N_{11}O_5$ 목표 질량: 977.6, 검출: m/z = 979.3 $[M+H]^+$

[3447] 실시예 254

[3448] (3RS)-3-(4-{4-[3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-2-메틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)피페리딘-2,6-디온

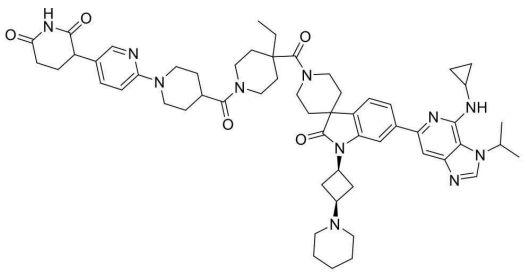


[3449]

[3450] LCMS: $C_{57}H_{72}N_{10}O_5$ 목표 질량: 975.5, 검출: m/z = 976.3 $[M+H]^+$

[3451] 실시예 255

[3452] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-에틸피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

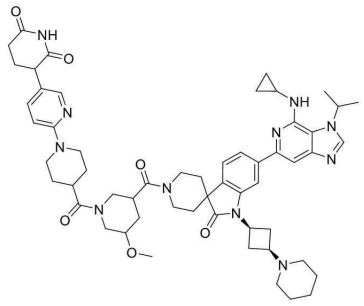


[3453]

[3454] LCMS: $C_{57}H_{73}N_{11}O_5$ 목표 질량: 991.6, 검출: m/z = 993.2 $[M+H]^+$

[3455] 실시예 256

[3456] (3RS)-3-(6-{4-[3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-5-메톡시피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

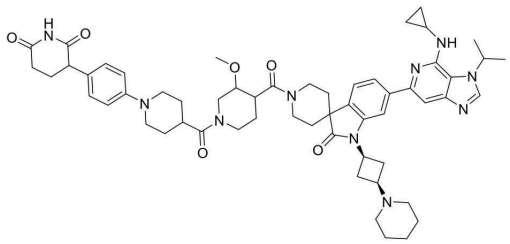


[3457]

[3458] LCMS: $C_{56}H_{71}N_{11}O_6$ 목표 질량: 993.6, 검출: m/z = 994.6 $[M+H]^+$

[3459] 실시예 257

[3460] (3RS)-3-(4-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-메톡시피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)피페리딘-2,6-디온

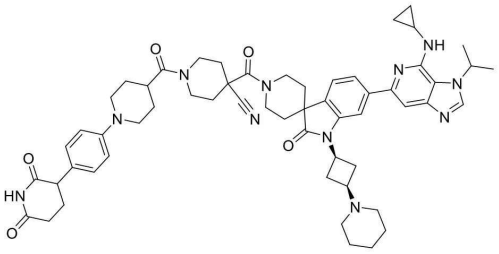


[3461]

[3462] LCMS: $C_{57}H_{72}N_{10}O_6$ 목표 질량: 992.5, 검출: m/z = 993.3 $[M+H]^+$

[3463] 실시예 258

[3464] 4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-1-(1-{4-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]페닐}피페리딘-4-카보닐)피페리딘-4-카보나이트릴

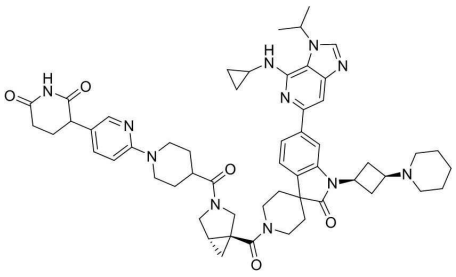


[3465]

[3466] LCMS: $C_{57}H_{69}N_{11}O_5$ 목표 질량: 987.5, 검출: m/z = 988.3 $[M+H]^+$

[3467] 실시예 259

[3468] (3RS)-3-(6-{4-[(1S,5S)-1-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

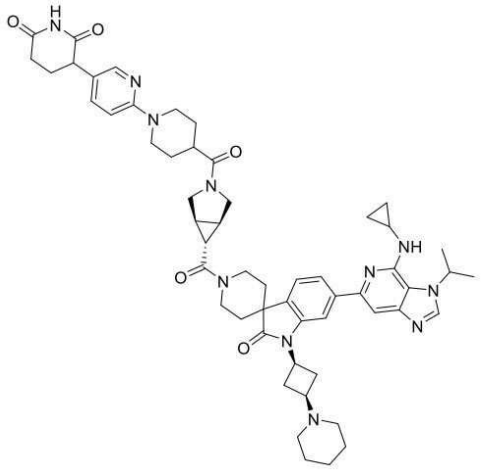


[3469]

[3470] LCMS: $C_{55}H_{67}N_{11}O_5$ 목표 질량: 961.5, 검출: m/z = 962.5 $[M+H]^+$

[3471] 실시예 260

[3472] (3RS)-3-(6-{4-[(1R,5S,6S)-6-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

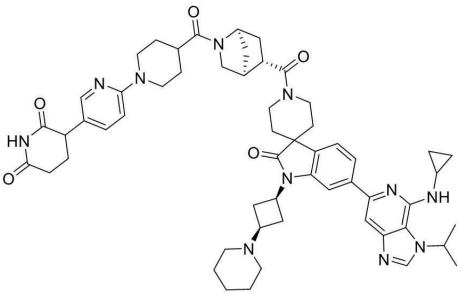


[3473]

[3474] LCMS: $C_{55}H_{67}N_{11}O_5$ 목표 질량: 961.5, 검출: m/z = 962.4 $[M+H]^+$

[3475] 실시예 261

[3476] (3RS)-3-(6-{4-[(1R,4S,5S)-5-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

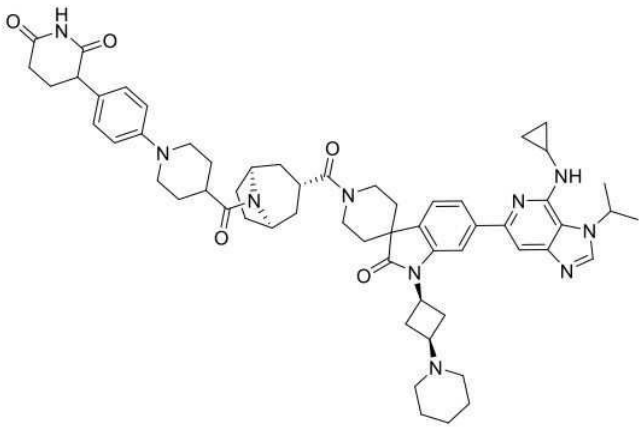


[3477]

[3478] LCMS: $C_{56}H_{69}N_{11}O_5$ 목표 질량: 975.5, 검출: m/z = 976.5 $[M+H]^+$

[3479] 실시예 262

[3480] (3RS)-3-(4-{4-[(1R,3R,5S)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)피페리딘-2,6-디온

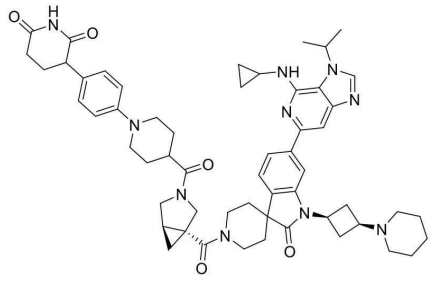


[3481]

[3482] LCMS: $C_{58}H_{72}N_{10}O_5$ 목표 질량: 988.5, 검출: m/z = 989.3 $[M+H]^+$

[3483] 실시예 263

[3484] (3RS)-3-(4-{4-[(1R,5R)-1-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)피페리딘-2,6-디온

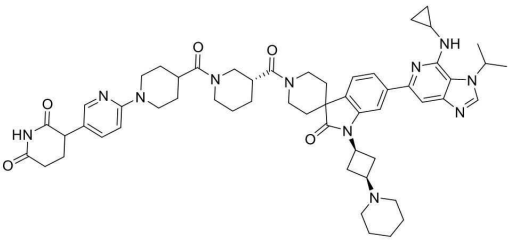


[3485]

[3486] LCMS: $C_{56}H_{68}N_{10}O_5$ 목표 질량: 960.5, 검출: m/z = 961.3 $[M+H]^+$

[3487] 실시예 264

[3488] (3RS)-3-(6-{4-[(3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

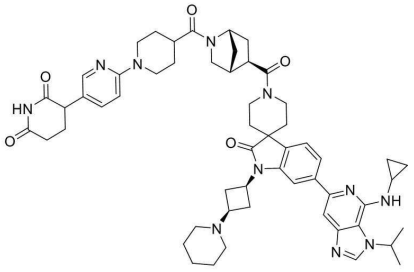


[3489]

[3490] LCMS: $C_{55}H_{69}N_{11}O_5$ 목표 질량 s: 963.5, 검출: m/z = 964.2 $[M+H]^+$

[3491] 실시예 265

[3492] (3RS)-3-(6-{4-[(1S,4R,5R)-5-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-2-아자바이사이클로[2.2.1]헵탄-2-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

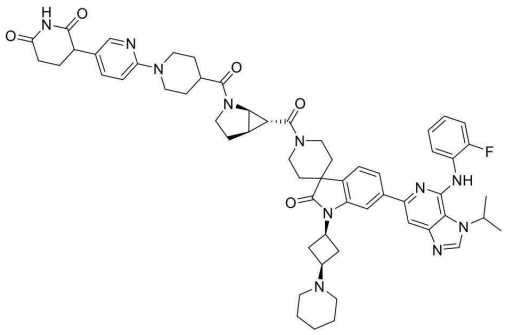


[3493]

[3494] LCMS: $C_{56}H_{69}N_{11}O_5$ 목표 질량: 975.5, 검출: m/z = 976.7 $[M+H]^+$

[3495] 실시예 266

[3496] (3RS)-3-(6-{4-[(1R,5R,6R)-6-[(6-{4-[(2-플루오로페닐)아미노]-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일}-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일)카보닐]-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-2-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

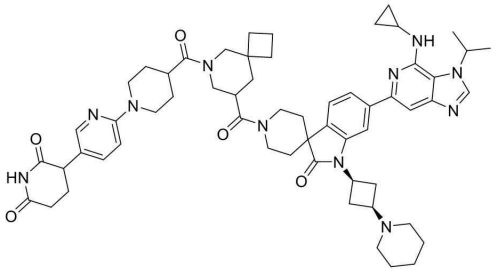


[3497]

[3498] LCMS: $C_{58}H_{66}FN_{11}O_5$ 목표 질량: 1015.5, 검출: m/z = 1016.7 $[M+H]^+$

[3499] 실시예 267

[3500] (3RS)-3-(6-{4-[8-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-6-아자스피로[3.5]노난-6-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

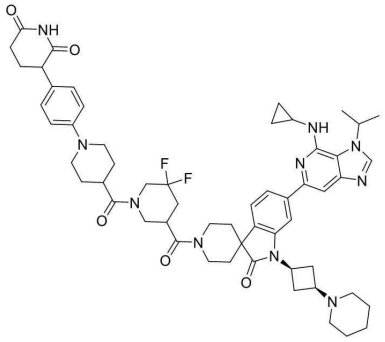


[3501]

[3502] LCMS: $C_{58}H_{73}N_{11}O_5$ 목표 질량: 1003.6, 검출: m/z = 1005.2 $[M+H]^+$

[3503] 실시예 268

[3504] (3RS)-3-(4-{4-[5-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)피페리딘-2,6-디온

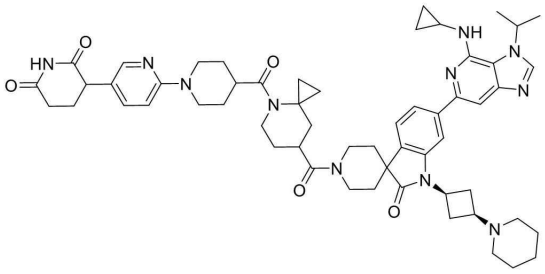


[3505]

[3506] LCMS: $C_{56}H_{68}F_2N_{10}O_5$ 목표 질량: 998.5, 검출: m/z = 999.3 $[M+H]^+$

[3507] 실시예 269

[3508] (3RS)-3-(6-{4-[7-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

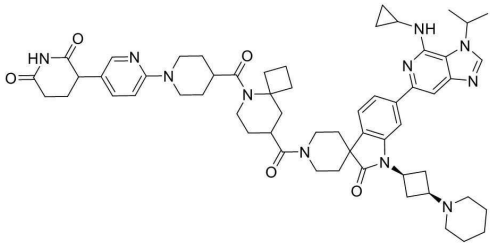


[3509]

[3510] LCMS: $C_{57}H_{71}N_{11}O_5$ 목표 질량: 989.6, 검출: m/z = 990.5 $[M+H]^+$

[3511] 실시예 270

[3512] (3RS)-3-(6-{4-[8-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-5-아자스피로[3.5]노난-5-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

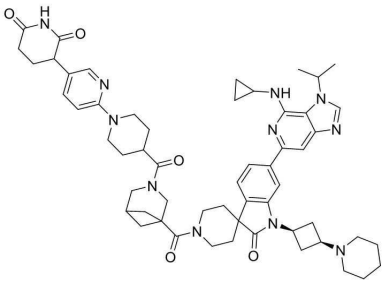


[3513]

[3514] LCMS: $C_{58}H_{73}N_{11}O_5$ 목표 질량: 1003.6, 검출: m/z = 1027.3 $[M+Na]^+$

[3515] 실시예 271

[3516] (3RS)-3-(6-{4-[1-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

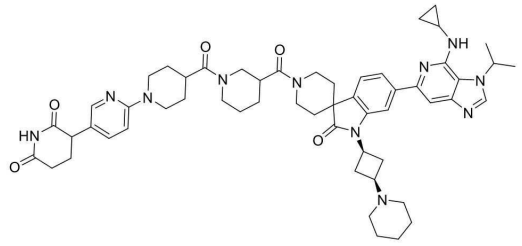


[3517]

[3518] LCMS: $C_{56}H_{69}N_{11}O_5$ 목표 질량: 975.5, 검출: m/z = 977.6 $[M+H]^+$

[3519] 실시예 272

[3520] (3RS)-3-(6-{4-[3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

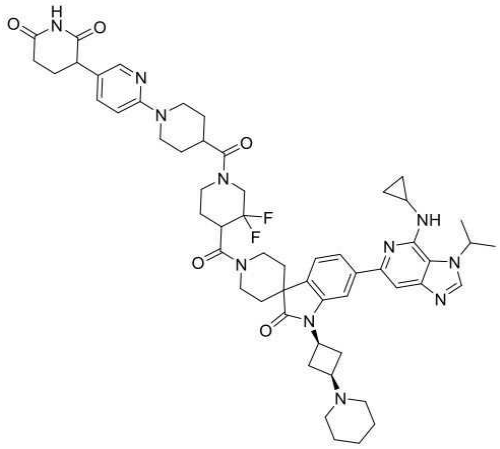


[3521]

[3522] LCMS: $C_{55}H_{69}N_{11}O_5$ 목표 질량: 963.5, 검출: m/z = 964.5 $[M+H]^+$

[3523] 실시예 273

[3524] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3,3-디플루오로피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

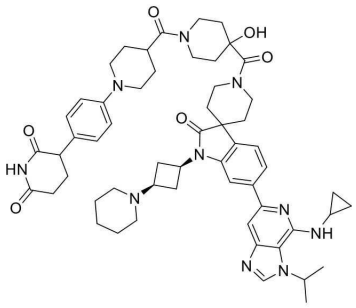


[3525]

[3526] LCMS: $C_{55}H_{67}F_2N_{11}O_5$ 목표 질량: 999.5, 검출: m/z = 1000.4 $[M+H]^+$

[3527] 실시예 274

[3528] (3RS)-3-(4-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-하이드록시피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)피페리딘-2,6-디온

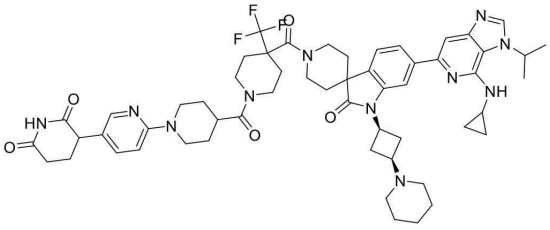


[3529]

[3530] LCMS: $C_{56}H_{70}N_{10}O_6$ 목표 질량: 978.5, 검출: m/z = 979.3 $[M+H]^+$

[3531] 실시예 275

[3532] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-(트리플루오로메틸)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

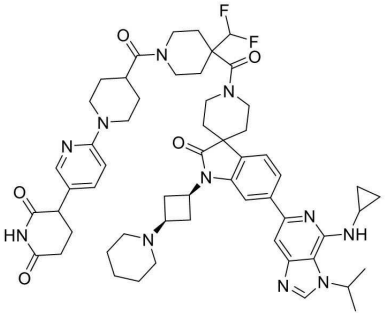


[3533]

[3534] LCMS: $C_{56}H_{68}F_3N_{11}O_5$ 목표 질량: 1031.5, 검출: m/z = 1033.0 $[M+H]^+$

[3535] 실시예 276

[3536] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-(디플루오로메틸)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

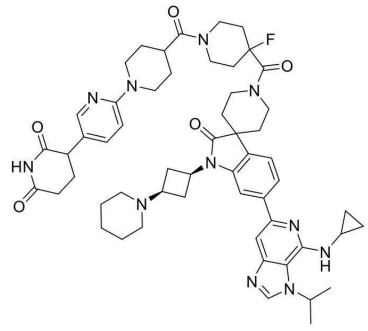


[3537]

[3538] LCMS: $C_{56}H_{69}F_2N_{11}O_5$ 목표 질량: 1013.5, 검출: m/z = 1014.4 $[M+H]^+$

[3539] 실시예 277

[3540] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-플루오로피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

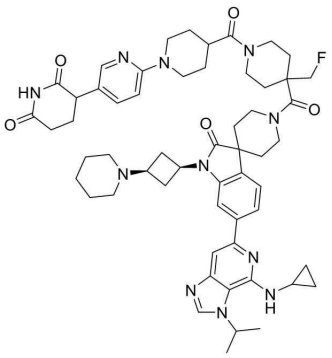


[3541]

[3542] LCMS: $C_{55}H_{68}FN_{11}O_5$ 목표 질량: 981.5, 검출: m/z = 982.4 $[M+H]^+$

[3543] 실시예 278

[3544] (3RS)-3-(6-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4-(플루오로메틸)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

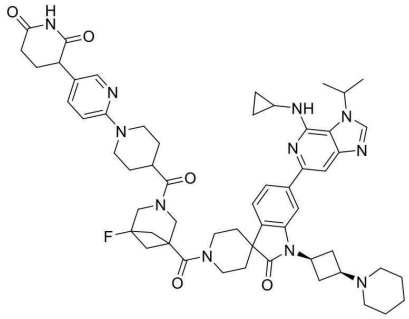


[3545]

[3546] LCMS: $C_{56}H_{70}FN_{11}O_5$ 목표 질량: 995.6, 검출: m/z = 996.4 $[M+H]^+$

[3547] 실시예 279

[3548] (3RS)-3-(6-{4-[1-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-5-플루오로-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

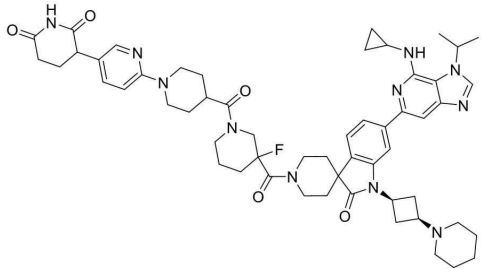


[3549]

[3550] LCMS: $C_{56}H_{68}FN_{11}O_5$ 목표 질량: 993.5, 검출: m/z = 994.4 $[M+H]^+$

[3551] 실시예 280

[3552] (3RS)-3-(6-{4-[3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-플루오로피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

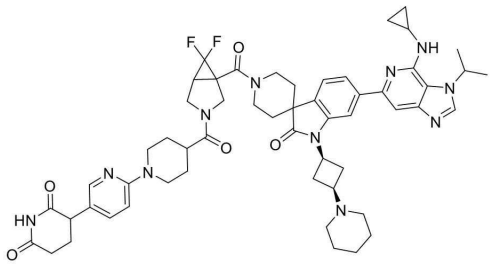


[3553]

[3554] LCMS: $C_{55}H_{68}FN_{11}O_5$ 목표 질량: 981.5, 검출: m/z = 982.4 $[M+H]^+$

[3555] 실시예 281

[3556] (3RS)-3-(6-{4-[1-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-6,6-디플루오로-3-아자바이사이클로[3.1.0]헥산-3-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

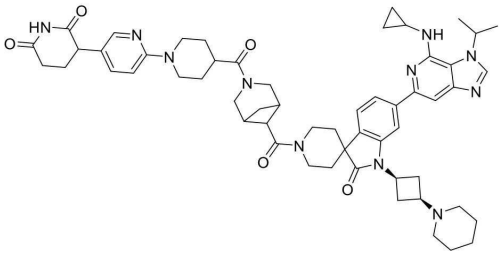


[3557]

[3558] LCMS: $C_{55}H_{65}F_2N_{11}O_5$ 목표 질량: 997.5, 검출: m/z = 998.7 $[M+H]^+$

[3559] 실시예 282

[3560] (3RS)-3-(6-{4-[6-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-아자바이사이클로[3.1.1]헵탄-3-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

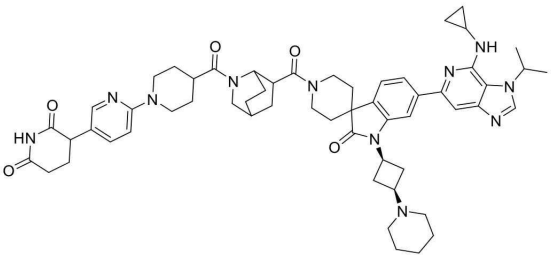


[3561]

[3562] LCMS: $C_{56}H_{69}N_{11}O_5$ 목표 질량: 975.5, 검출: m/z = 976.2 $[M+H]^+$

[3563] 실시예 283

[3564] (3RS)-3-(6-{4-[6-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-2-아자바이사이클로[2.2.2]옥탄-2-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

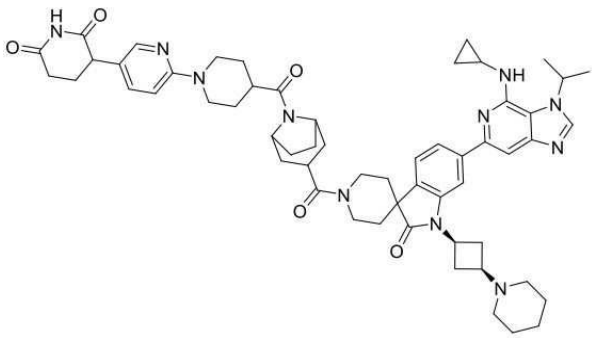


[3565]

[3566] LCMS: $C_{57}H_{71}N_{11}O_5$ 목표 질량: 989.6, 검출: m/z = 990.6 $[M+H]^+$

[3567] 실시예 284

[3568] (3RS)-3-(6-{4-[8-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

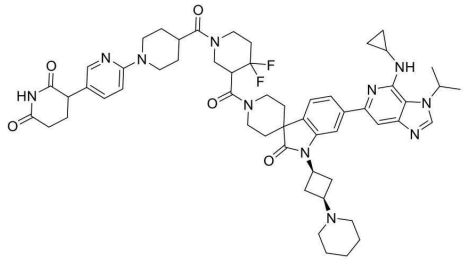


[3569]

[3570] LCMS: $C_{57}H_{71}N_{11}O_5$ 목표 질량: 989.6, 검출: m/z = 990.8 $[M+H]^+$

[3571] 실시예 285

[3572] (3RS)-3-(6-{4-[3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-4,4-디플루오로피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

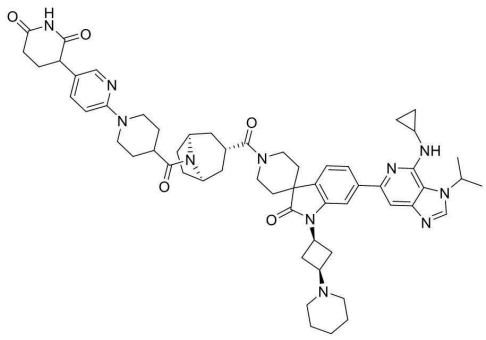


[3573]

[3574] LCMS: $C_{55}H_{67}F_2N_{11}O_5$ 목표 질량: 999.5, 검출: m/z = 1000.6 $[M+H]^+$

[3575] 실시예 286

[3576] (3SR)-3-(6-{4-[(1S,3R,5RS)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

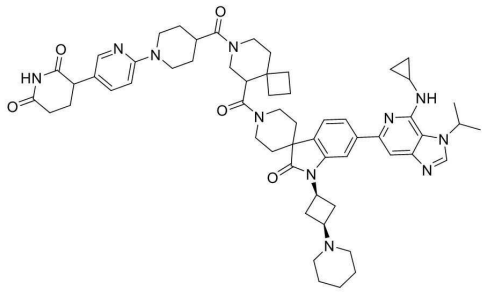


[3577]

[3578] LCMS: $C_{57}H_{71}N_{11}O_5$ 목표 질량: 989.6, 검출: m/z = 990.4 $[M+H]^+$

[3579] 실시예 287

[3580] (3RS)-3-(6-{4-[5-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-7-아자스피로[3.5]노난-7-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

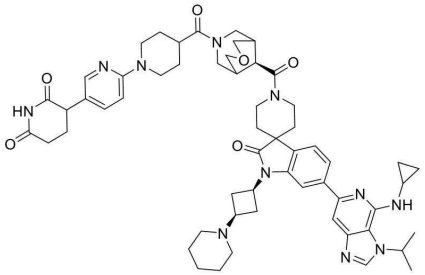


[3581]

[3582] LCMS: $C_{58}H_{73}N_{11}O_5$ 목표 질량: 1003.6, 검출: m/z = 1004.6 $[M+H]^+$

[3583] 실시예 288

[3584] (3RS)-3-(6-{4-[9-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-옥사-7-아자바이사이클로[3.3.1]노난-7-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

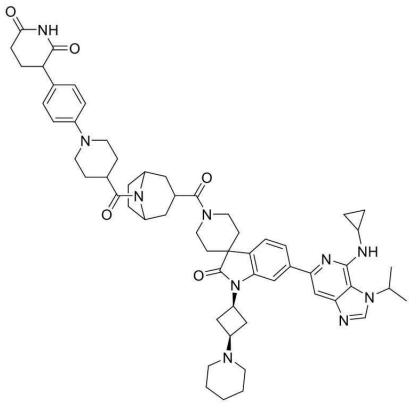


[3585]

[3586] LCMS: $C_{57}H_{71}N_{11}O_6$ 목표 질량: 1005.6, 검출: m/z = 1007.4 $[M+H]^+$

[3587] 실시예 289

[3588] (3RS)-3-(4-{4-[3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-8-카보닐]피페리딘-1-일}페닐)피페리딘-2,6-디온

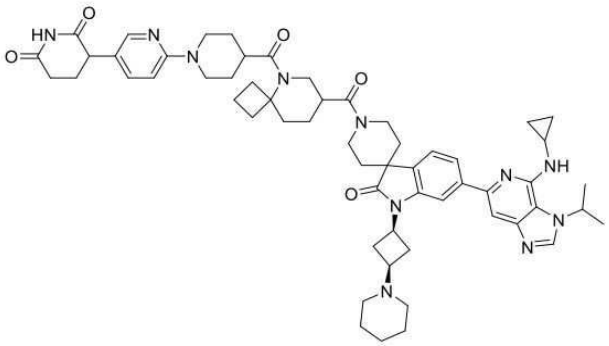


[3589]

[3590] LCMS: $C_{58}H_{72}N_{10}O_5$ 목표 질량: 988.5, 검출: m/z = 989.3 $[M+H]^+$

[3591] 실시예 290

[3592] (3RS)-3-(6-{4-[7-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-5-아자스피로[3.5]노난-5-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

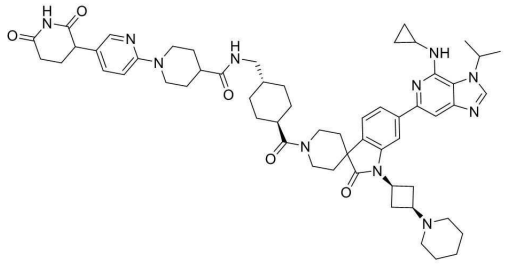


[3593]

[3594] LCMS: $C_{58}H_{73}N_{11}O_5$ 목표 질량: 1003.6, 검출: m/z = 1004.1 $[M+H]^+$

[3595] 실시예 291

[3596] 1-{5-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}-N-{[(1r,4r)-4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)사이클로헥실]메틸}피페리딘-4-카복스아미드

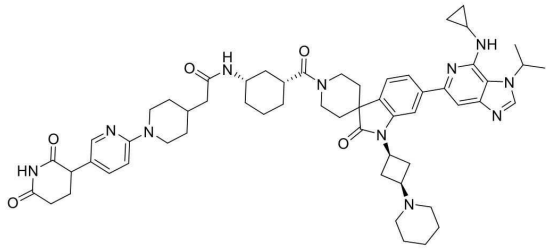


[3597]

[3598] LCMS: $C_{57}H_{73}N_{11}O_5$ 목표 질량: 991.5, 검출: m/z = 992.3 $[M+H]^+$

[3599] 실시예 292

[3600] N-[(1S,3R)-3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)사이클로헥실]-2-(1-{5-[(3RS)-2,6-디옥소피페리딘-3-일]피리딘-2-일}피페리딘-4-일)아세트아미드

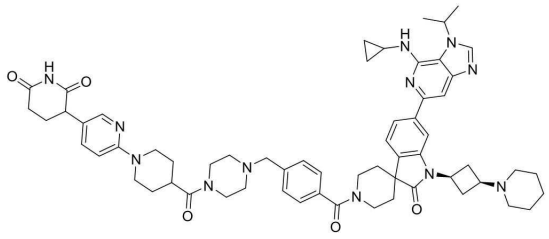


[3601]

[3602] LCMS: $C_{57}H_{73}N_{11}O_5$ 목표 질량: 991.5, 검출: m/z = 992.3 $[M+H]^+$

[3603] 실시예 293

[3604] (3RS)-3-{6-[4-(4-{[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)페닐]메틸}피페라진-1-카보닐)피페리딘-1-일]피리딘-3-일}피페리딘-2,6-디온

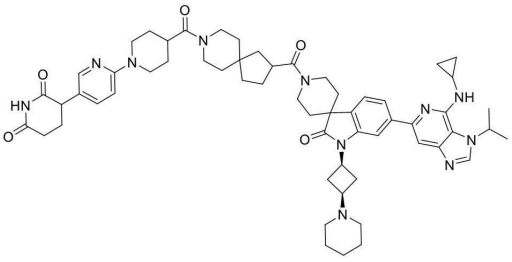


[3605]

[3606] LCMS: $C_{61}H_{74}N_{12}O_5$ 목표 질량: 1054.6, 검출: m/z = 1055.3 $[M+H]^+$

[3607] 실시예 294

[3608] (3RS)-3-(6-{4-[2-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-8-아자스피로[4.5]데칸-8-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

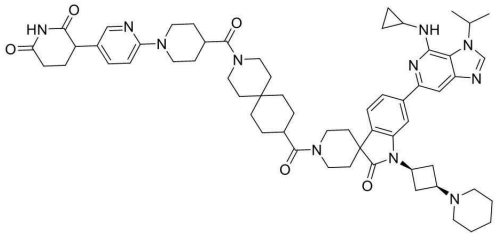


[3609]

[3610] LCMS: $C_{59}H_{75}N_{11}O_5$ 목표 질량: 1017.6, 검출: m/z = 1018.3 $[M+H]^+$

[3611] 실시예 295

[3612] (3RS)-3-(6-{4-[9-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-3-아자스피로[5.5]운데칸-3-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

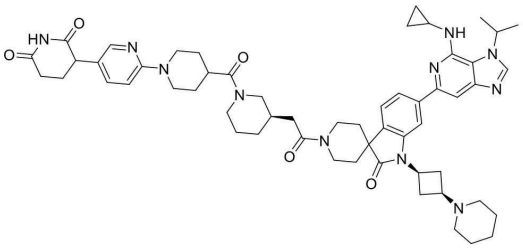


[3613]

[3614] LCMS: $C_{60}H_{77}N_{11}O_5$ 목표 질량: 1031.6, 검출: m/z = 1032.4 $[M+H]^+$

[3615] 실시예 296

[3616] (3RS)-3-(6-{4-[(3R)-3-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-2-옥소에틸)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

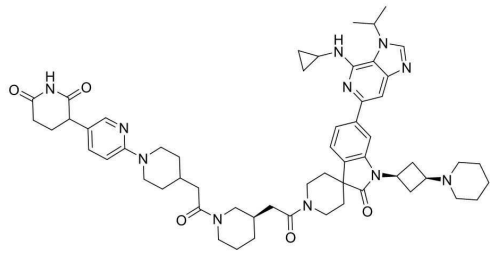


[3617]

[3618] LCMS: $C_{56}H_{71}N_{11}O_5$ 목표 질량: 977.5, 검출: m/z = 978.3 $[M+H]^+$

[3619] 실시예 297

[3620] (3RS)-3-[6-(4-{2-[(3R)-3-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-2-옥소에틸)피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

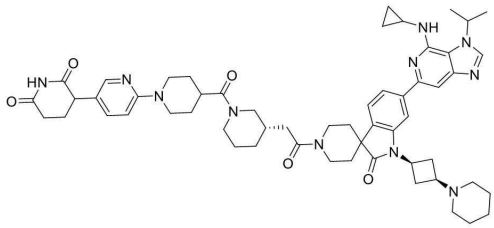


[3621]

[3622] LCMS: $C_{57}H_{71}N_{11}O_5$ 목표 질량: 991.5, 검출: m/z = 992.3 $[M+H]^+$

[3623] 실시예 298

[3624] (3RS)-3-(6-{4-[(3S)-3-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-2-옥소에틸)피페리딘-1-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온

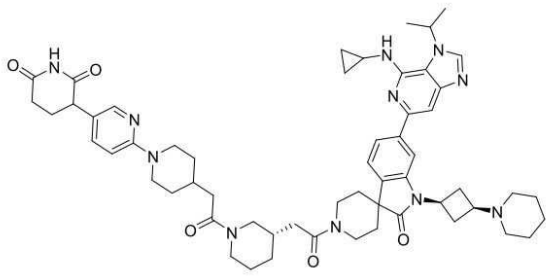


[3625]

[3626] LCMS: $C_{56}H_{71}N_{11}O_5$ 목표 질량: 977.5, 검출: m/z = 978.3 $[M+H]^+$

[3627] 실시예 299

[3628] (3RS)-3-[6-(4-{2-[(3S)-3-(2-{6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}-2-옥소에틸)피페리딘-1-일]-2-옥소에틸}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온



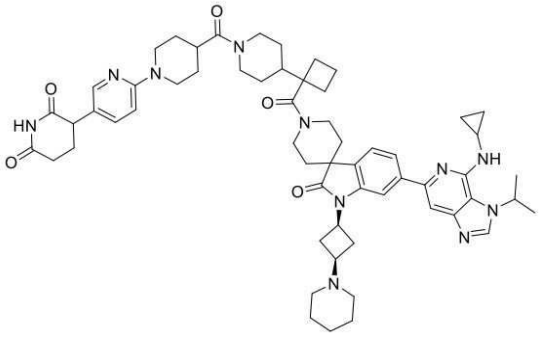
[3629]

[3630] LCMS: $C_{57}H_{71}N_{11}O_5$ 목표 질량: 991.5, 검출: m/z = 992.3 $[M+H]^+$

[3631] 실시예 300

[3632] (3RS)-3-[6-(4-{4-[1-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)사이클

로부틸]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

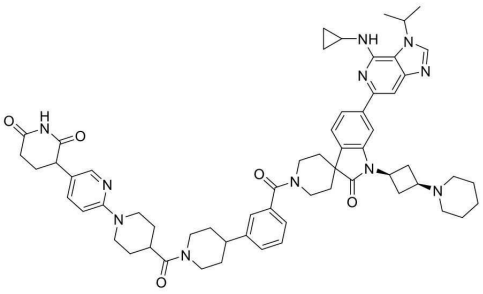


[3633]

[3634] LCMS: $C_{59}H_{75}N_{11}O_5$ 목표 질량: 1017.6, 검출: m/z = 1018.3 $[M+H]^+$

[3635] 실시예 301

[3636] (3RS)-3-[6-(4-{4-[3-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)페닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

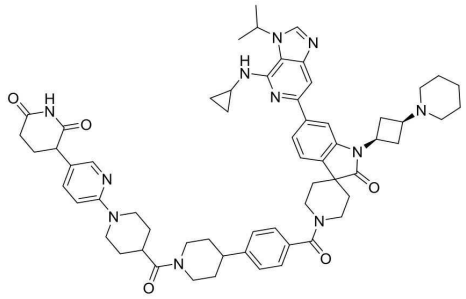


[3637]

[3638] LCMS: $C_{61}H_{73}N_{11}O_5$ 목표 질량: 1039.5, 검출: m/z = 1040.3 $[M+H]^+$

[3639] 실시예 302

[3640] (3RS)-3-[6-(4-{4-[4-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)페닐]피페리딘-1-카보닐}피페리딘-1-일)피리딘-3-일]피페리딘-2,6-디온

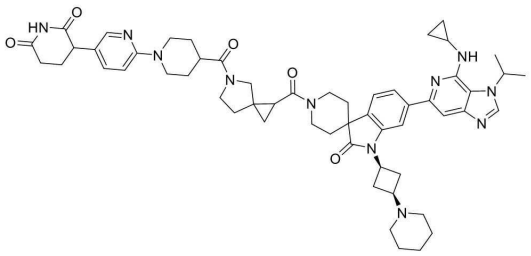


[3641]

[3642] LCMS: $C_{61}H_{73}N_{11}O_5$ 목표 질량: 1039.5, 검출: m/z = 1040.3 $[M+H]^+$

[3643] 실시예 303

[3644] (3RS)-3-(6-{4-[1-({6-[4-(사이클로프로필아미노)-3-(프로판-2-일)-3H-이미다조[4,5-c]피리딘-6-일]-2-옥소-1-[(1s,3s)-3-(피페리딘-1-일)사이클로부틸]-1,2-디하이드로스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1'-일}카보닐)-5-아자스피로[2.4]헵탄-5-카보닐]피페리딘-1-일}피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온



[3645]

[3646] LCMS: $C_{56}H_{69}N_{11}O_5$ 목표 질량: 975.5, 검출: m/z = 976.3 $[M+H]^+$

[3647] 생물학적 실시예

[3648] HPK1 세포 HiBiT 분해 에세이

[3649] 물질 및 방법

[3650] 단일클론 인간 세포주에서 HPK1 단백질 수준의 정량을 허용하기 위하여 Jurkat 세포 (ATCC® TIB-152)에서 HPK1의 N 말단에 CRISPR에 의해 HiBiT 태그를 도입하였다. 세포를 완전 RPMI 1640 (10% 열 비활성화 FBS, 1% L-글루타민) 중 $1X10^6$ 세포/mL, 30 uL/웰 ($3X10^4$ 세포/웰)로 384-웰 에세이 플레이트 (Corning, 카탈로그 번호: 3570) 내에 플레이팅하였다. HPK1 키메라 표적화 분자 (CTM)를 11-지점 희석 시리즈 (3.16 배)에서 10 uM 내지 0.1 nM의 최종 에세이 농도 범위로 첨가하였다. HiBiT이 삽입되지 않은 모(parental) Jurkat 세포주를 백그라운드 대조군(background control)으로서 에세이에 포함시켰다. DMSO 비히클 대조군으로 처리된 세포를 세포 내 100% HPK1를 정의하는 최대 신호를 측정하는 데 사용하였다. 세포를 24 시간 동안 37 ℃/5% CO_2에서 인큐베이션하였다. 인큐베이션에 이어서, 30 uL의 완전 Nano-Glo HiBiT 용해 검출 시약 (Promega 카탈로그 번호: N3040)을 첨가하였다. 세포를 10 분 동안 실온에서 인큐베이션하고 발광을 EnVision 플레이트 판독기 (Perkin Elmer, 0.1 초/웰) 상에서 판독하였다. Cell Titer Fluor (Promega)를 사용하여 동일 플레이트에서 생존력을 평가하고 EnVision 플레이트 판독기 상에서 판독하여 결과가 세포독성의 효과가 아님을 확인하였다. 샘플 당 잔류 HPK1 백분율을 아래에 따라 계산하였다:

[3651] $$\text{잔류 HPK1 \%} = \left[\frac{\text{샘플 RLU} - \text{모 RLU}}{\text{평균 DMSO RLU} - \text{평균 모 RLU}}\right] \text{x100}$$

[3652] 잔류 HPK1 값%를 화합물 농도의 함수로 플롯팅하고 곡선을 Prism (GraphPad) 수식 "로그(억제제) 대 반응 - 변수 기울기 (4개의 매개변수)"을 사용하여 피팅하였다. D_{max} 값을 최소 잔류%를 확인하고 100으로부터 차감하여 계산하였다. DC_{50} 값들은 DMSO 대조군을 기초로 50%의 HPK1이 잔류하는 농도를 곡선으로부터 외삽하여 결정하였다.

[3653] HiBiT HPK1 Jurkat 세포주들을 사용하여 견고한(robust) 인간 세포 고처리량 포맷으로 HPK1의 총 단백질 수준을 평가하였다. HPK1 CTM 처리 이후 잔류 HPK1 수준을 비히클 처리된 대조군과 비교 시 24시간에 달성된 Dmax(최대 분해)로서 보고한다. 이러한 결과는 HPK1 CTM이 HPK1을 분해할 수 있음을 나타낸다. 이러한 감소는 생존력 평가에 의해 측정된 세포독성의 결과가 아니었다.

[3654] 표 1 및 표 2는 Jurkat 세포에서 수행된 HiBiT HPK1 분해 에세이에서 특정 선택된 HPK1 CTM의 DC_{50} 및 D_{max} 값들을 요약한다. DC_{50} 범주는 하기와 같다: A: < 100 nM, B: > 100 nM - < 500 nM, C: >500 nM - < 1000 nM. D_{max} 범주는 하기와 같다: A: >85%, B: > 70% - < 85%, C: > 50% - < 70%.

표 1

[3655] 대표적인 화합물의 활성

실시예 번호	DC_{50} 범주	D_{max} 범주	실시예 번호	DC_{50} 범주	D_{max} 범주
1	B	B	74	A	A

2	A	B	75	B	B
3	A	A	76	B	A
4	A	A	77	A	B
5	B	B	78	A	C
6	B	B	79	A	C
7	C	C	80	A	B
8	C	B	81	A	C
9	B	A	82	A	B
10	A	B	83	B	C
11	B	C	84	B	C
12	C	B	85	A	B
13	A	A	86	B	B
14	A	A	87	A	B
15	A	A	88	A	C
16	C	B	89	B	C
17	A	A	90	A	B
18	B	B	91	B	C
19	A	B	92	A	B
20	A	B	93	A	C
21	A	A	94	A	C
22	A	B	95	A	B
23	A	B	96	B	B
24	A	A	97	C	C
25	A	B	98	C	A
26	A	B	99	C	C
27	A	C	100	B	B
28	A	B	101	A	B
29	A	C	102	A	A
30	A	B	103	A	B
31	B	B	104	A	B
32	B	C	105	A	A
33	A	B	106	A	B
34	B	C	107	B	B
35	C	C	108	A	B
36	B	C	109	B	C
37	B	C	110	A	A
38	B	C	111	A	B
39	A	A	112	A	B
40	C	C	113	A	B
41	B	A	114	A	B
42	C	C	115	A	B
43	C	C	116	A	A
44	C	B	117	A	A
45	B	B	118	A	C
46	B	A	119	A	B
47	B	C	120	A	B
48	A	B	121	C	C
49	B	C	122	B	B
50	A	B	123	A	C
51	A	B	124	B	B
52	C	C	125	C	C
53	B	C	126	A	A
54	A	B	127	A	A
55	B	C	128	A	A
56	C	C	129	B	B
57	B	B	130	A	C
58	B	C	131	A	B
59	A	C	132	A	C

60	A	B	133	C	C
61	A	C	134	B	C
62	B	C	135	A	B
63	A	C	136	A	B
64	A	B	137	A	B
65	B	B	138	A	A
66	A	B	139	A	B
67	A	B	140	C	C
68	A	B	141	C	C
69	A	B	142	C	B
70	A	A	143	A	C
71	A	B	144	A	C
72	B	B	145	C	C
73	B	B	146	B	B

표 2

[3656] 추가의 대표적인 화합물의 활성

실시예 번호	DC_{50} 범주	D_{max} 범주	실시예 번호	DC_{50} 범주	D_{max} 범주
147	B	A	226	B	B
148	A	B	227	B	B
149	A	B	228	B	C
150	B	C	229	A	B
151	A	B	230	A	C
152	A	B	231	B	C
153	A	B	232	A	B
154	B	C	233	A	B
155	A	B	234	A	B
156	B	A	235	A	B
157	B	B	236	A	B
158	A	B	237	A	B
159	A	A	238	A	A
160	A	A	239	A	C
161	A	A	240	A	A
162	A	B	241	A	A
163	B	A	242	A	A
164	B	A	243	A	B
165	A	B	244	A	B
166	A	A	245	A	B
167	A	B	246	B	C
168	A	A	247	A	B
169	A	A	248	A	A
170	B	C	249	A	C
171	B	B	250	A	B
172	A	A	251	A	C
173	B	B	252	A	B
174	A	A	253	A	B
175	A	B	254	B	C
176	B	B	255	A	A
177	A	B	256	B	C
178	A	A	257	A	C
179	B	B	258	A	B
180	A	B	259	A	B
181	B	C	260	A	B
182	A	A	261	A	B
183	A	A	262	A	B

184	B	C	263	A	C
185	B	B	264	A	B
186	B	B	265	A	B
187	A	B	266	A	B
188	A	B	267	A	C
189	A	B	268	B	C
190	A	C	269	A	B
191	A	B	270	A	B
192	A	B	271	A	B
193	B	C	272	A	B
194	B	B	273	A	B
195	C	C	274	A	B
196	A	B	275	B	A
197	B	C	276	A	A
198	B	B	277	A	B
199	B	C	278	A	A
200	B	A	279	A	B
201	B	C	280	A	B
202	C	C	281	A	C
203	A	B	282	A	B
204	B	B	283	B	C
205	B	C	284	A	B
206	B	C	285	B	C
207	C	C	286	A	B
208	B	C	287	A	B
209	A	B	288	A	A
210	A	B	289	A	B
211	A	B	290	B	B
212	A	B	291	B	B
213	A	B	292	B	B
214	A	B	293	B	B
215	A	B	294	B	B
216	B	C	295	B	B
217	A	A	296	B	B
218	B	C	297	C	C
219	B	B	298	B	C
220	A	B	299	B	B
221	A	B	300	A	B
222	B	C	301	B	C
223	A	B	302	B	B
224	B	B	303	C	C
225	C	C			

[3657] 위에 설명된 다양한 구현예는 추가 구현예를 제공하기 위하여 결합될 수 있다. 본 명세서에서 언급되고/되거나 출원 데이터 시트에 나열된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원공개, 미국 특허 출원, 외국 특허, 외국 특허 출원 및 비-특허 간행물은 그 전체가 참조로 본원에 포섭된다. 다양한 특허, 출원 및 간행물의 개념을 사용하여 추가 구현예를 제공하기 위하여 필요하다면, 구현예의 측면은 변형될 수 있다.

[3658] 이들 및 다른 변경은 상기 상세한 설명에 비추어 구현예에 대하여 이루어질 수 있다. 일반적으로, 아래의 청구범위에서, 사용되는 용어는 청구범위를 명세서 및 청구항에 개시된 특정한 구현예로 제한하는 것으로 해석되어서는 안 되고, 이러한 청구항에 권리가 부여되는 등가물의 전체 범위와 함께 모든 가능한 구현예를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 청구항은 본 개시에 의해 제한되지 않는다.