(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0035526
(43) 공개일자 2024년03월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4545* (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01) *A61P 37/00* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) *C07D 487/04* (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/4545 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7004514
(22) 출원일자(국제) 2022년07월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년02월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/073522
(87) 국제공개번호 WO 2023/283610
국제공개일자 2023년01월12일
(30) 우선권주장
63/219,160 2021년07월07일 미국(US)
63/354,017 2022년06월21일 미국(US)

(71) 출원인
바이오젠 엠에이 인코포레이티드
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 225
씨4 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 02472 메사추세츠 워터타운 스위트 120 아스날 웨이 490
(72) 발명자
거키안, 케빈, 엠.
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
피터슨, 에밀리, 앤
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 62 항

(54) 발명의 명칭 **IRAK4 단백질의 분해를 표적하는 화합물**

(57) 요 약

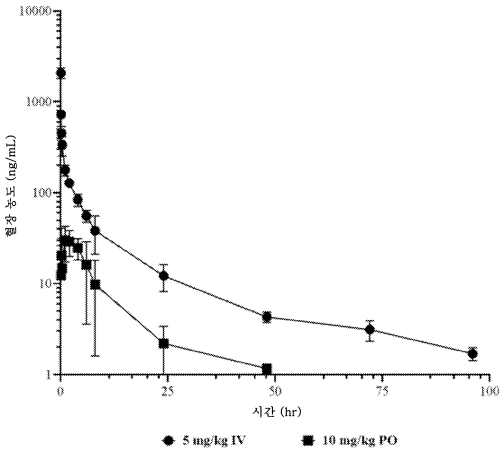
본 개시내용은 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다:

IRAK—L—DSM (A)

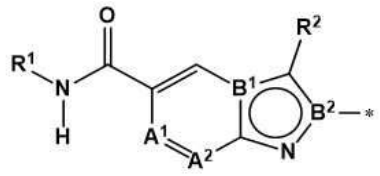
여기서 DSM은 링커 L에 공유적으로 부착된 분해 신호전달 모이어티이고, L은 IRAK를 DSM에 공유적으로 부착시키

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1



는 링커이고; IRAK는 링커 L에 공유적으로 부착된 화학식 (I)로 표시되는 IRAK4 결합 모이어티이며;



(I)

,

여기서 모든 변수는 본 출원에 정의된 바와 같다. 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 유비퀴틴-프로테아좀 경로(UPP)를 통해 IRAK4 단백질의 선택적 유비퀴틴화를 활성화할 수 있고 IRAK4 단백질의 분해를 야기한다. 본 개시내용은 또한 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물을 사용하여 IRAK4 활성의 조절 및/또는 IRAK4의 분해에 반응하는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/513 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 487/04 (2022.08)
C07D 487/10 (2013.01)

(72) 발명자
가오, 팡
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
에반스, 라이언
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
스테판, 에릭
미국 02142 메사추세츠 캠브릿지 비니 스트리트 225 바이오젠 엠에이 인코포레이티드 내
얍, 제레미, 엘.
미국 01776 메사추세츠 서드버리 파인우드 에비뉴 8
앤더슨, 코리, 돈
미국 02135 메사추세츠 브라이턴 크레센트 서킷 24 엔
오셔, 모건, 웰젤
미국 02451 메사추세츠 월섬 브루스터 로드 91
안, 재, 영
미국 02144 메사추세츠 소머빌 넘버2 베이 스테이트 에비뉴 12
나스베슈크, 크리스토퍼, 쥐.
미국 02180 메사추세츠 스톤햄 필립스 로드 15
핸더슨, 제임스, 에이.
미국 02493 메사추세츠 웨스턴 트레일사이드 로드 41

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

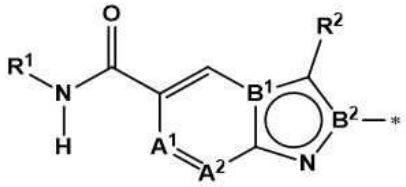
IRAK—L—DSM (A)

여기서:

DSM은 링커 L에 공유적으로 부착된 분해 신호전달 모이어티이고;

L은 IRAK를 DSM에 공유적으로 부착시키는 링커이고;

IRAK는 링커 L에 공유적으로 부착된 화학식 (I)로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며;



(I)

,

여기서:

A^1은 N, CH 및 CR^3으로부터 선택되고, A^2는 N, CH 및 CR^4로부터 선택되되, 단 A^1 또는 A^2 중 하나만 N일 수 있고;

B^1 및 B^2 중 하나는 N이고, 다른 하나는 C이고;

R^1은 다음으로부터 선택되고:

i. 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환된 페닐,

ii. 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환되는, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원 헤테로아릴,

iii. 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환될 수 있는, 산소 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원 부분적 또는 완전 포화 헤테로사이클,

iv. 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환될 수 있는 부분적 또는 완전 포화 C_{3-6} 사이클로알킬,

v. 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환되는, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 10 원 융합된 헤테로이환식 고리 시스템, 및

vi. 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환되는, 7 내지 10 원 융합된 탄소이환식 고리 시스템;

R^2는 수소, C_{1-4} 알킬 또는 할로겐이고;

R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 할로겐, C_{1-4}알킬, 니트릴 및 $-OR^6$으로부터 선택되며, 여기서 C_{1-4}알킬은 C_{1-4}알콕시 또는 적어도 하나의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

R^5는 각각의 경우에 독립적으로 CN, 하이드록실, C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로겐, $-NR^8R^9$, C_{1-4} 알콕시, $-O-C_{1-4}$ 알킬, C_{3-6}

사이클로알킬, -C_{1-4}알킬-C_{3-6}사이클로알킬, C(O)$NR^{10}R^{11}$, C_{4-7} 헤테로사이클, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원 헤테로아릴로부터 선택되며, 상기 C_{1-4} 알킬은 CN, 할로, C_{1-4}알콕시, 및 하이드록실로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 치환기로 임의적으로 치환되고, 상기 C_{3-6}사이클로알킬 및 헤테로아릴은 C_{1-4} 알킬, 하이드록실 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 임의적으로 치환되거나; 2개의 R^5 기는 개재 원자와 함께 페닐, C_{4-6} 카르보사이클, C_{4-6} 헤테로사이클, 또는 임의적으로 질소 및 산소로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 갖는 7-원 가교 고리 시스템으로부터 선택된 고리를 형성할 수 있으며, 여기서 상기 페닐, C_{4-6} 카르보사이클 및 C_{4-6} 헤테로사이클은 각각 1 내지 2개의 C_{1-4} 알킬, 할로겐 또는 C_{1-4} 할로알킬로 임의적으로 치환되고;

R^6은 수소, C_{1-5}알킬, C_{3-6}사이클로알킬, 질소 및 산소로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 7 원 부분적 또는 완전 포화 헤테로사이클, 5 내지 10 원 스피로 탄소환식 고리 및 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 10 원 헤테로사이클이며; 여기서 R^6으로 표시된 C_{1-5}알킬은 할로겐, 하이드록실, C_{1-5}알킬, C_{1-4}알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, C_{3-6}사이클로알킬, 페닐, 질소 및 산소로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 7 원 부분적 또는 완전 포화 헤테로사이클, 및 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 완전 포화 5 내지 8 원 가교-헤테로환식 고리 시스템으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기 R^{6a}로 임의적으로 치환되고; 여기서 R^6으로 표시된 C_{3-6}사이클로알킬은 할로겐, C_{1-4}알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4}알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기 R^{6b}로 임의적으로 치환되고; 여기서 R^6으로 표시된 4 내지 7 원 부분적 또는 완전 포화 헤테로사이클, 5 내지 10 원 스피로 탄소환식 고리 및 5 내지 10 원 스피로 헤테로이환식 고리 시스템은 C_{1-4}알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기 R^{6c}로 임의적으로 치환되고; 여기서 R^{6a}로 표시된 상기 C_{3-6}사이클로알킬, 페닐, 4 내지 7 원 부분적 또는 완전 포화 헤테로사이클은 1 내지 3개의 R^7로 임의적으로 치환되고;

각각의 R^7은 독립적으로 옥소, 할로겐, C_{1-4} 할로알킬 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

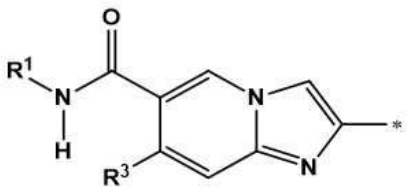
R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 수소, -C(O)C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되거나; R^8 및 R^9는 조합하여 질소 또는 산소로부터 선택된 1개의 추가 헤테로원자를 임의적으로 함유하는 4 내지 6 원 포화 고리를 형성할 수 있으며 여기서 상기 추가 질소는 C_{1-4} 알킬로 임의적으로 치환될 수 있고;

R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

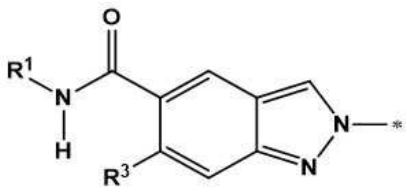
—* 는 링커 L에 대한 결합을 나타냄.

청구항 2

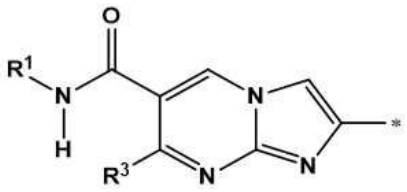
제1항에 있어서, 상기 IRAK가 화학식 (IA), (IB), 또는 (IC)로 표시되는 IRAK4 결합 모이어티인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(IA)



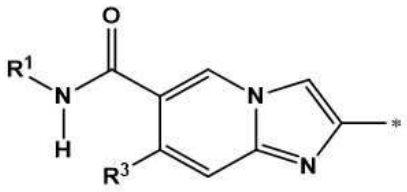
(IB)



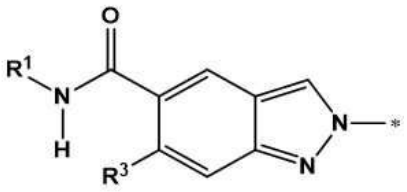
(IC).

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 IRAK가 화학식 (IA) 또는 (IB)로 표시되는 IRAK4 결합 모이어티인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(IA)



(IB).

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^1이 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환된 페닐; 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환되는, 1 내지 2개의 질소 원자를 갖는 5 또는 6 원 헤테로아릴; 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환될 수 있는, 산소 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원 부분적 또는 완전 포화 헤테로사이클; 및 고리 시스템이 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환되는, 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 갖는 9 내지 10 원 이환식 헤테로아릴로부터 선택되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5

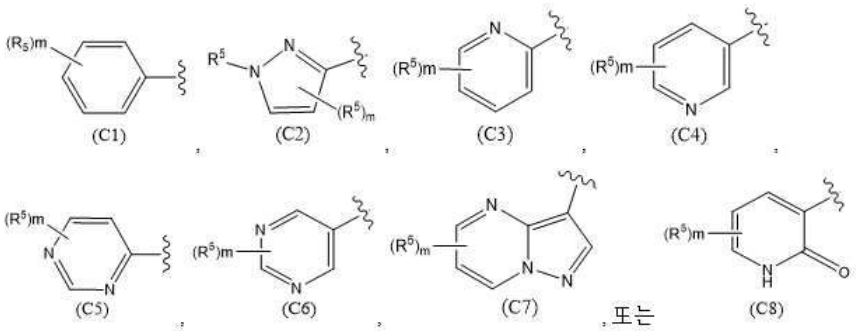
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^1이 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 페닐; 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피라졸; 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피리딘; 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피리돈; 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피리미딘; 및 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘으로부터 선택되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^1이 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 페닐; 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피라졸; 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피리딘; 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피리미딘; 및 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘으로부터 선택되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

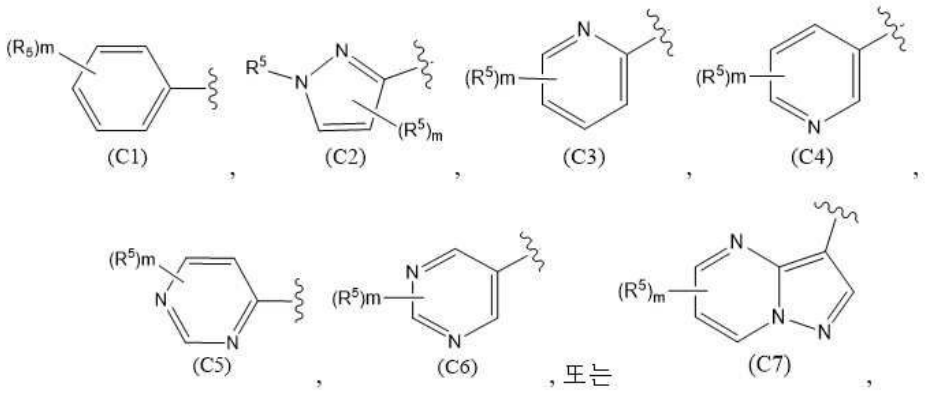
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^1이 다음 화학식 중 하나로 표시되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



여기서 m은 0, 1 또는 2임.

청구항 8

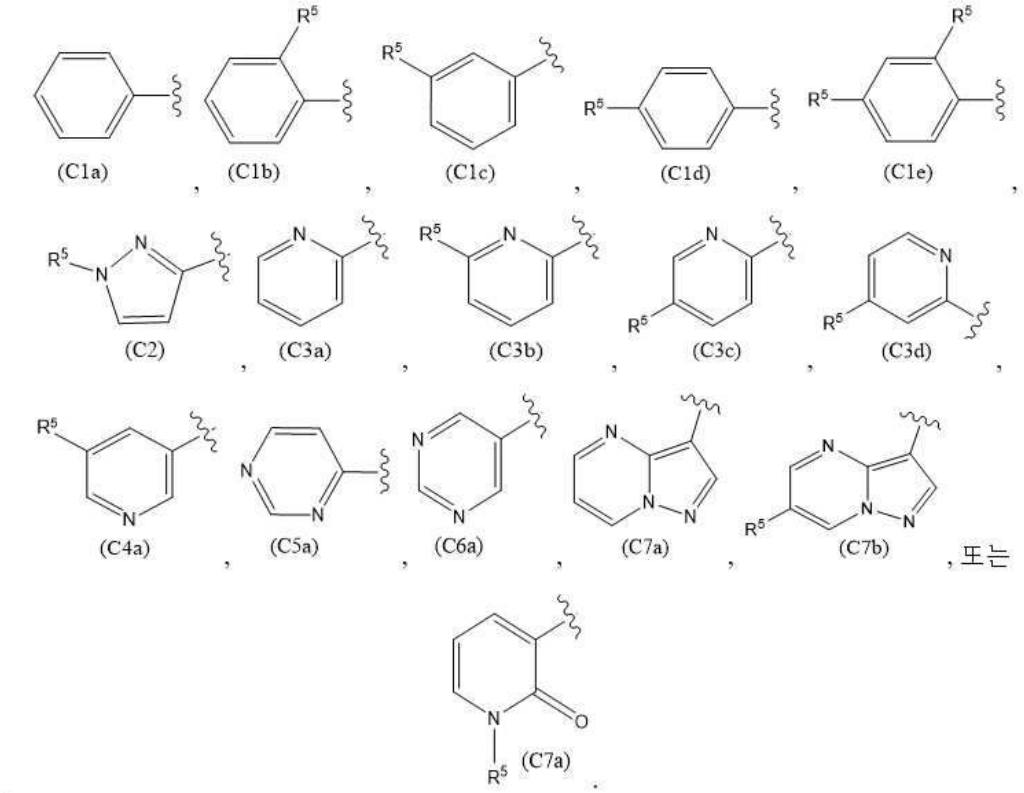
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^1이 다음 화학식 중 하나로 표시되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



여기서 m은 0, 1 또는 2임.

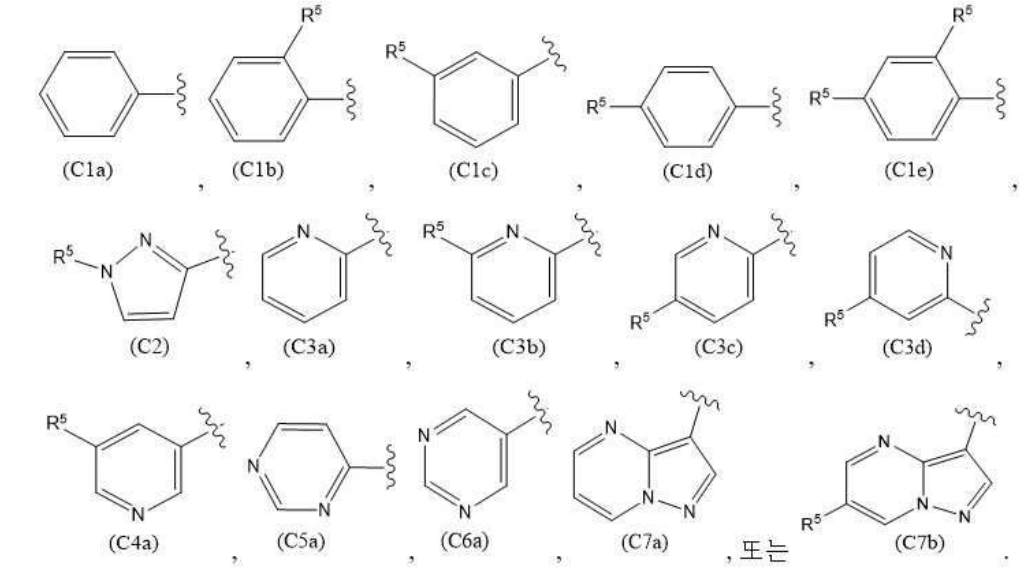
청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^1이 다음 화학식 중 하나로 표시되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



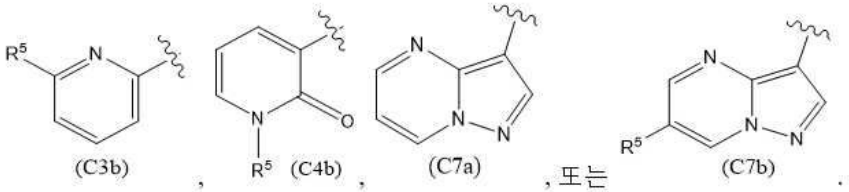
청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^1이 다음 화학식 중 하나로 표시되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



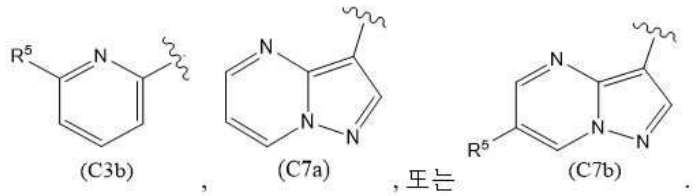
청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^1이 다음 화학식 중 하나로 표시되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^1이 다음 화학식 중 하나로 표시되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

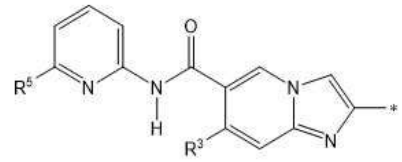


청구항 13

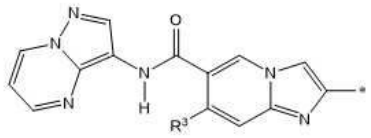
제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^2가 수소인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14

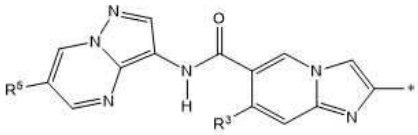
제1항에 있어서, 상기 IRAK가 다음 화학식 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



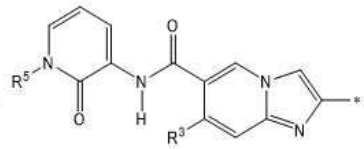
(IA-1),



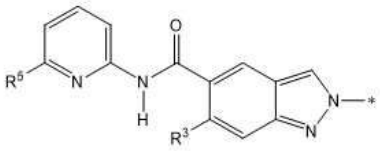
(IA-2),



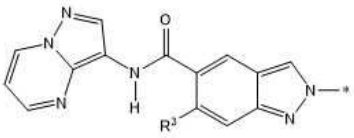
(IA-3),



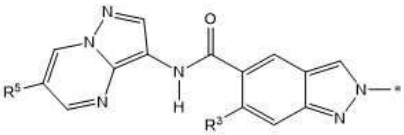
(IA-4),



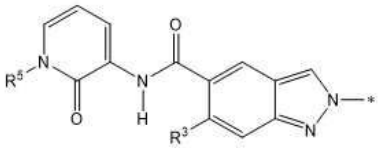
(IB-1),



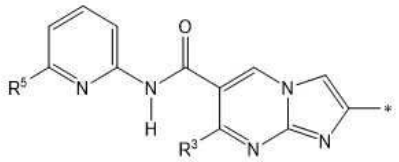
(IB-2),



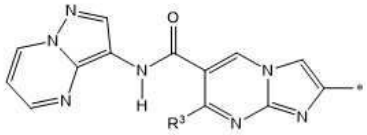
(IB-3),



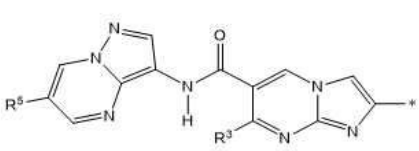
(IB-4),



(IC-1),

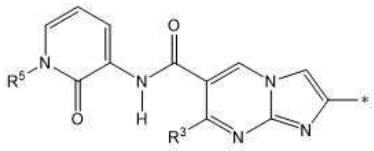


(IC-2),



(IC-3),

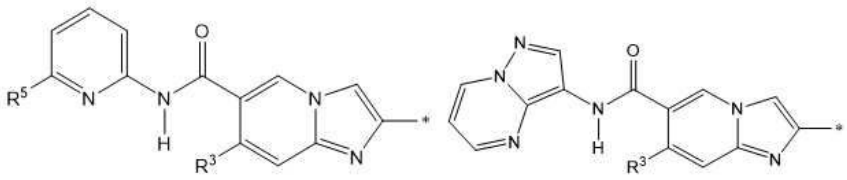
또는



(IC-4).

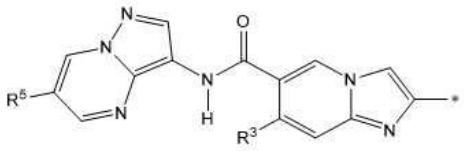
청구항 15

제1항에 있어서, 상기 IRAK가 다음 화학식 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

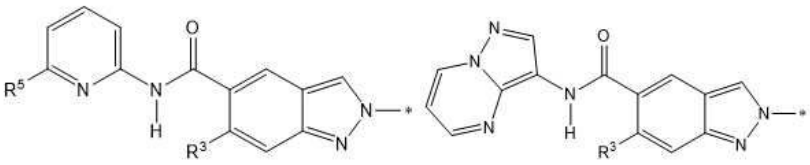


(IA-1),

(IA-2),

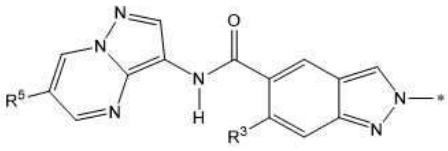


(IA-3),



(IB-1),

(IB-2), 또는



(IB-3).

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R^3이 C_{1-4}알킬 또는 $-OR^6$이며, 여기서 C_{1-4}알킬은 적어도 하나의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

R^6은 C_{1-5}알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 17

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 R^3이 $-CF_3$ 또는 $-O-CH(CH_3)_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^3이 $-O-CH(CH_3)_2$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^5가 각각의 경우에 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 할로겐, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{3-4}사이클로알킬로부터 선택되고, 상기 C_{3-4}사이클로알킬이 1개의 할로로 임의적으로 치환되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^5가 각각의 경우에 독립적으로 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 및 C_{1-4} 할

로알킬로부터 선택되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 21

제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 R^5가 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, F, 사이클로프로필, 및



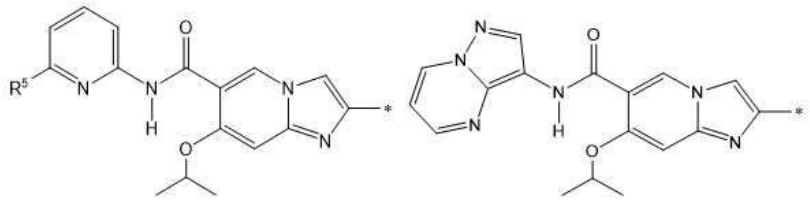
로부터 선택되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 22

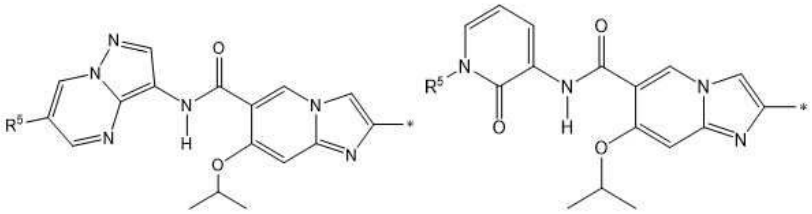
제19항 또는 제20항에 있어서, 상기 R^5가 각각의 경우에 독립적으로 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 및 F로부터 선택되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 23

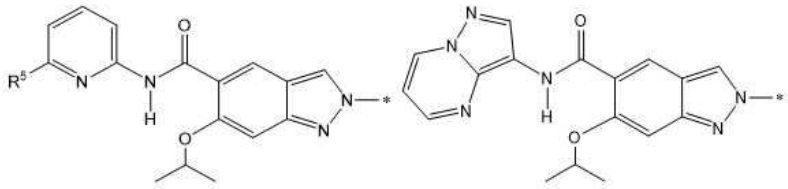
제1항에 있어서, 상기 IRAK가 다음 화학식 중 하나로 표시된 IRAK 결합 모이어티인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



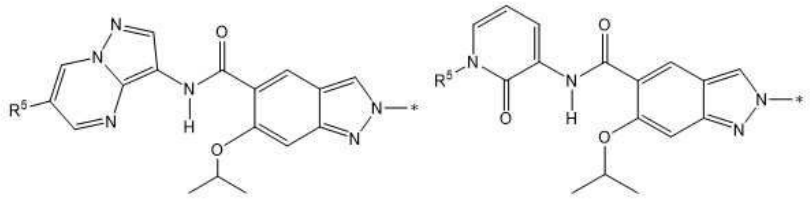
(IA-1a), (IA-2a),



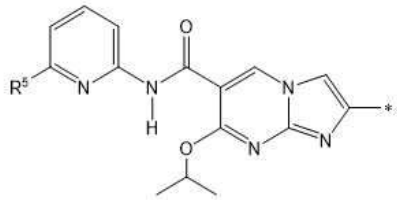
(IA-3a), (IA-4a),



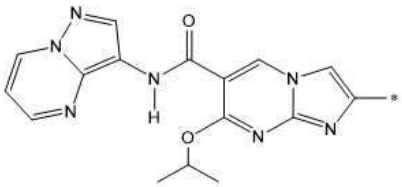
(IB-1a), (IB-2a),



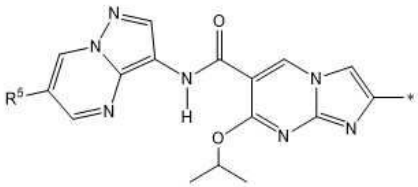
(IB-3a), (IB-4a),



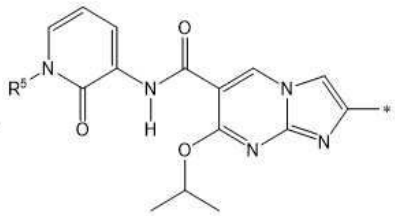
(IC-1a),



(IC-2a),



(IC-3a),

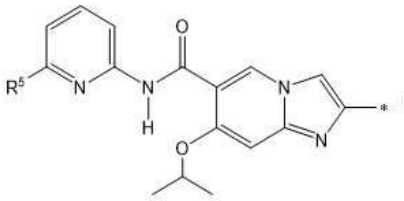


(IC-4a),

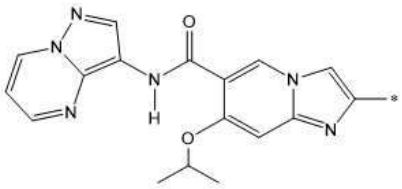
여기서 R^5는 C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 할로알킬, 또는 C_{3-4}사이클로알킬이고, 상기 C_{3-4}사이클로알킬은 1개의 할로로 임의적으로 치환됨.

청구항 24

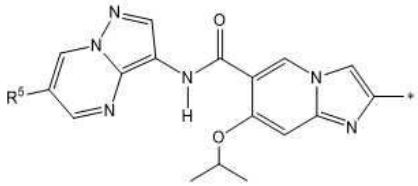
제1항에 있어서, 상기 IRAK가 다음 화학식 중 하나로 표시된 IRAK 결합 모이어티인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



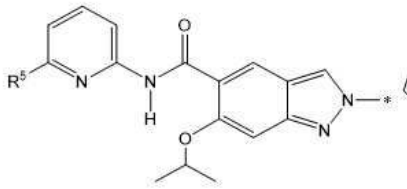
(IA-1a),



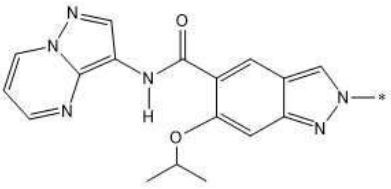
(IA-2a),



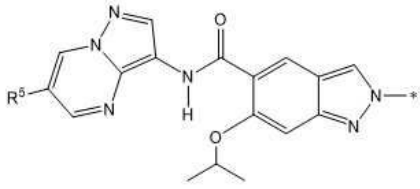
(IA-3a),



(IB-1a),



(IB-2a),



(IB-3a),

여기서 R^5는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 할로알킬임.

청구항 25

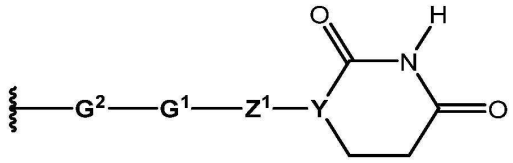
제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 R^5가 CH_3, CHF_2, CF_3, 사이클로프로필, 또는  인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 26

제23항 또는 제24항에 있어서, 상기 R^5가 CH_3, CHF_2, 또는 CF_3인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DSM이 화학식 (D)의 분해 신호전달 모이어티인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(D) ,

여기서:

 는 링커 L에 대한 결합을 나타내고;

Y는 CR^{D1} 또는 N이고;

Z^1은 결합, $-NR^{D2}-$, -O- 및 $-CH_2-$로부터 선택되고;

G^1은 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 부분적 포화 4- 내지 11-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 G^1로 표시된 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 부분적 포화 4- 내지 11-원 헤테로사이클은 각각 하나 이상의 R^{D3}으로 임의적으로 치환되고;

G^2는 Het_1, $*-NR^{D4}-C_{4-6}$ 사이클로알킬-$*^*$, $*-NR^{D4}-Het_1-*^*$, $*-NR^{D4}-Het_1-C_{1-4}$ 알킬-$*^*$,

$*-C_{1-4}$ 알킬$-C(R^{D1})=Het_1-*^*$, $*-C(O)-C_{1-4}$ 알킬$-Het_1-*^*$, $*-Het_1-C_{1-6}$ 알킬$-*^*$, $*-Het_1-O-*^*$, $*-C(O)-C_{1-4}$ 알킬$-Het_1-C(O)-*^*$, $*-C(O)-Het_1-C(O)-*^*$, $*-C(O)-$페닐$-C_{1-4}$ 알킬$-NHC(O)-*^*$, $*-C(O)-C_{1-6}$ 알킬$-NR^{D4}-*^*$, $*-NR^{D4}-$사이클로알킬-$**$, $*-O-Het_1-*^*$,또는 $*-NR^{D4}-C_{1-4}$알킬$-Het_1-*^*$

로부터 선택되며; 여기서 $*^-$는 링커 L에 대한 결합을 나타내고, $*^*-$는 G^1에 대한 결합을 나타내고;

Het_1은 4- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클 또는 7- 내지 11-원 이환식 헤테로사이클이며, 각각은 하나 이상의 R^{D5}로 임의적으로 치환되고;

R^{D1}은 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로겐으로부터 선택되고;

R^{D2}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

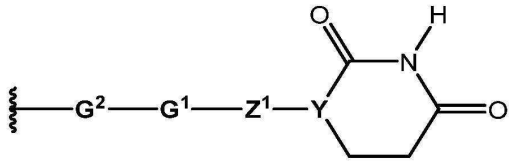
R^{D3}은 각각의 경우에 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4}할로알킬로부터 선택되고;

R^{D4}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R^{D5}는 각각의 경우에 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록실, C_{1-4} 알킬, C_{1-4}할로알킬 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택됨.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DSM이 화학식 (D)의 분해 신호전달 모이어티인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(D)

,

여기서:

$\sim\!\!-$ 는 링커 L에 대한 결합을 나타내고;

Y는 CR^{D1} 또는 N이고;

Z^1은 결합, $-NR^{D2}-$, -O- 및 $-CH_2-$로부터 선택되고;

G^1은 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 부분적 포화 4- 내지 11-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 G^1로 표시되는 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 부분적 포화 4- 내지 11-원 헤테로사이클은 각각 하나 이상의 R^{D3}으로 임의적으로 치환되고;

G^2는 Het_1, $*\text{-}NR^{D4}\text{-}Het_1\text{-}*$, $*\text{-}NR^{D4}\text{-}Het_1\text{-}C_{1-4}$ 알킬$\text{-}*$, $*\text{-}C_{1-4}$ 알킬$\text{-}C(R^{D1})=Het_1\text{-}*$,

$*\text{-}C(O)\text{-}C_{1-4}$ 알킬$\text{-}Het_1\text{-}*$, $*\text{-}Het_1\text{-}C_{1-6}$ 알킬$\text{-}*$, $*\text{-}Het_1\text{-}O\text{-}*$, $*\text{-}C(O)\text{-}C_{1-4}$ 알킬$\text{-}Het_1\text{-}C(O)\text{-}*$, $*\text{-}C(O)\text{-}Het_1\text{-}C(O)\text{-}*$, $*\text{-}C(O)$-페닐$\text{-}C_{1-4}$ 알킬$\text{-}NHC(O)\text{-}*$

로부터 선택되며, 여기서 $*\!-$는 링커 L에 대한 결합을 나타내고, $*\!*\!-$는 G^1에 대한 결합을 나타내고;

Het_1은 4- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클 또는 7- 내지 11-원 이환식 헤테로사이클이며, 각각은 하나 이상의 R^{D5}로 임의적으로 치환되고;

R^{D1}은 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로겐으로부터 선택되고;

R^{D2}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R^{D3}은 각각의 경우에 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4}할로알킬로부터 선택되고;

R^{D4}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R^{D5}는 각각의 경우에 독립적으로 H, 할로겐, 하이드록실, C_{1-4} 알킬, C_{1-4}할로알킬 및 C_{1-4} 알콕시로부터 선택됨.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 Het_1이 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 4 내지 7 원 단환식 포화 헤테로사이클 또는 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 7 내지 8 원 포화 스피로 이환식 헤테로사이클이며, 각각이

1 또는 2개의 R^{D5}로 임의적으로 치환되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 30

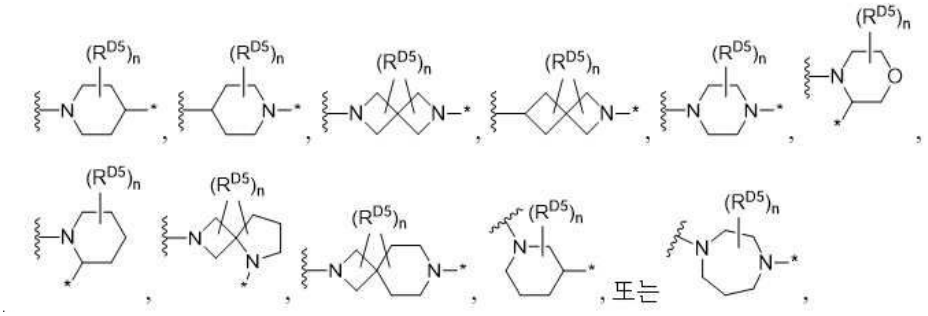
제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 Het_1이 피페리딘, 피페라진, 1,4-디아제판, 모르폴린, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2,5-디아자스피로[3.4]옥탄, 2,7-디아자스피로[3.5]노난, 또는 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄이며, 각각이 1 또는 2개의 R^{D5}로 임의적으로 치환되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 31

제27항 또는 제28항에 있어서, 상기 Het_1이 피페리딘, 피페라진, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 또는 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄이며, 각각이 1 또는 2개의 R^{D5}로 임의적으로 치환되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 32

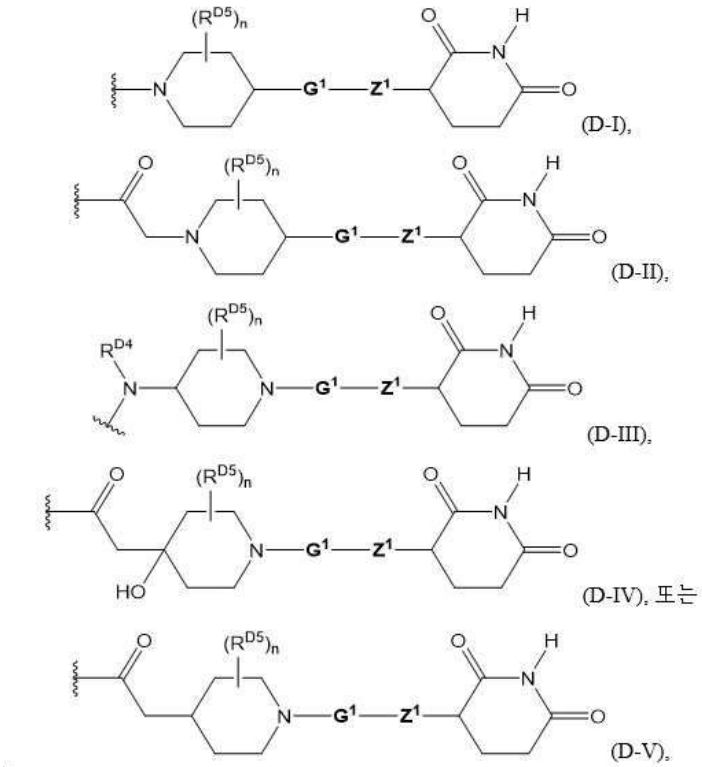
제30항에 있어서, 상기 Het_1이 다음 화학식 중 임의의 하나로 표시되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



여기서 n은 0, 1 또는 2이고, ⌇—는 링커 L에 대한 직접적 또는 간접적 결합을 나타내고, —*는 G^1에 대한 직접적으로 또는 간접적으로 나타냄.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DSM이 화학식 (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) 또는 (D-V)의 분해 신호전달 모이어티인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(D-I),

(D-II),

(D-III),

(D-IV), 또는

(D-V),

여기서:

⦚ 는 링커 L에 대한 결합을 나타내고;

Z^1은 결합, $-NR^{D2}-$ 및 -O-로부터 선택되고;

G^1은 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 부분적 포화 4- 내지 11-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 G^1로 표시된 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 부분적 포화 4- 내지 11-원 헤테로사이클은 각각 하나 이상의 R^{D3}으로 임의적으로 치환되고;

R^{D2}는 C_{1-3} 알킬이고;

R^{D3}은 각각의 경우에 독립적으로 H, 할로겐 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

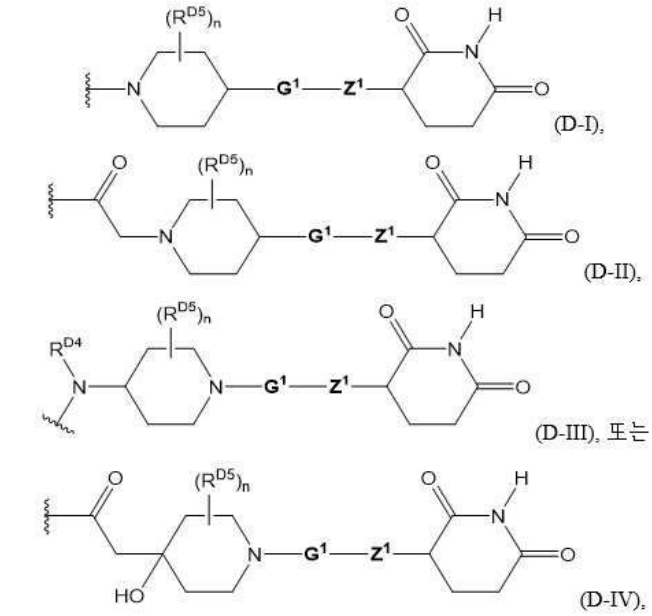
R^{D4}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R^{D5}는 할로겐이고;

n은 0, 1 또는 2임.

청구항 34

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DSM이 화학식 (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV) 또는 (D-V)의 분해 신호전달 모이어티인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



(D-I),

(D-II),

(D-III), 또는

(D-IV),

여기서:

⁀ 는 링커 L에 대한 결합을 나타내고;

Z^1은 결합, $-NR^{D2}-$ 및 -O-로부터 선택되고;

G^1은 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 부분적 포화 4- 내지 11-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 G^1로 표시된 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 부분적 포화 4- 내지 11-원 헤테로사이클은 각각 하나 이상의 R^{D3}으로 임의적으로 치환되고;

R^{D2}는 C_{1-3} 알킬이고;

R^{D3}은 각각의 경우에 독립적으로 H, 할로겐 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

R^{D4}는 C_{1-3} 알킬이고;

R^{D5}는 할로겐이고;

n은 0, 1 또는 2임.

청구항 35

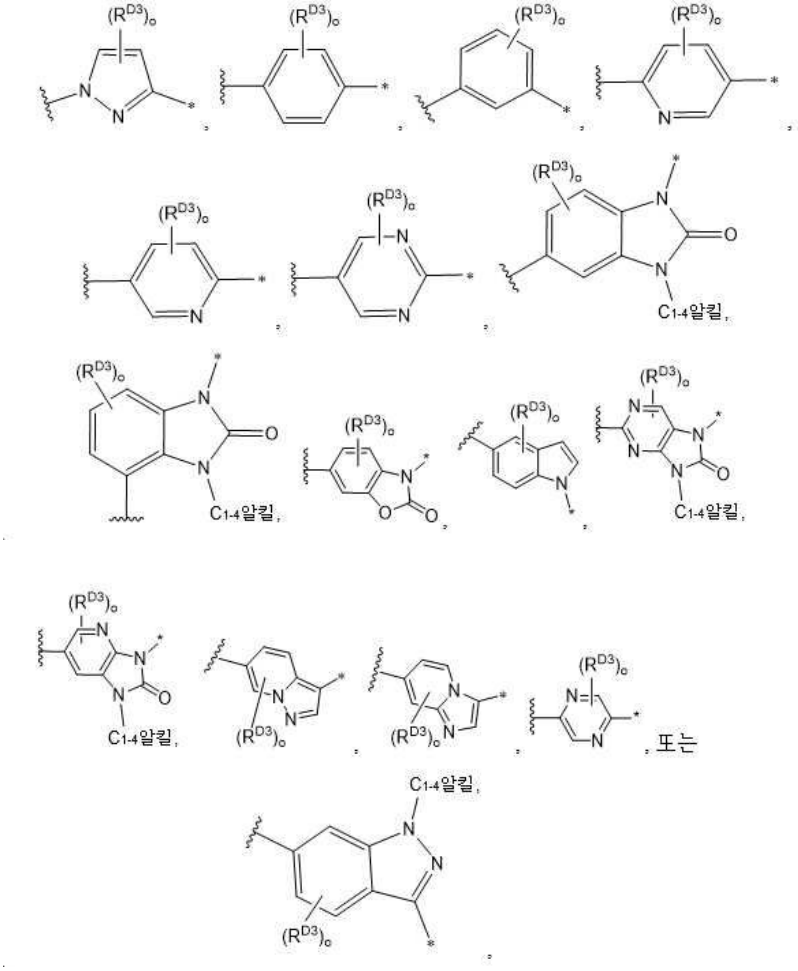
제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 G^1이 페닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온, 벤조[d]옥사졸-2(3H)-온, 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온, 피라지닐, 인다졸릴, 및 인돌릴로부터 선택되며, 각각이 1 또는 2개의 R^{D3}으로 임의적으로 치환되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 36

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 G^1이 페닐, 피라졸릴, 피리디닐 및 피리미디닐, 1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 인다졸릴, 및 인돌릴로부터 선택되며, 각각이 1 또는 2개의 R^{D3}으로 임의적으로 치환되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 37

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 G^1이 다음 화학식 중 임의의 하나로 표시되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



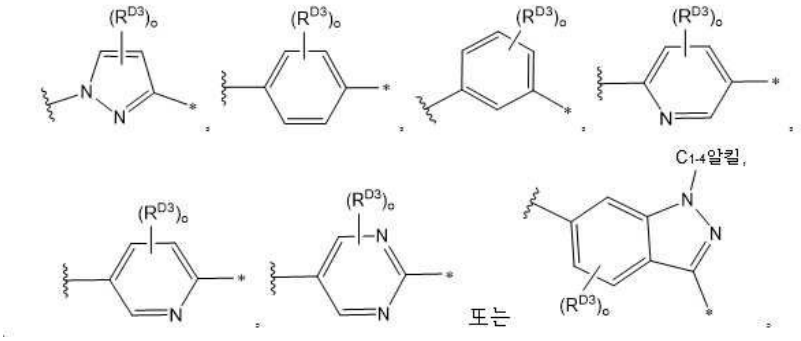
여기서 o는 0, 1 또는 2이고, ⌇ 는 G^2에 대한 결합을 나타내고 —* 는 Z^1에 대한 결합을 나타냄.

청구항 38

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 G^1이 6- 내지 10-원 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이며; 여기서 G^1로 표시된 6- 내지 10-원 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 R^{D3}으로 임의적으로 치환되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 39

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 G^1이 다음 화학식 중 임의의 하나로 표시되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



여기서 o는 0, 1 또는 2이고, ⌇— 는 G^2에 대한 결합을 나타내고, —* 는 Z^1에 대한 결합을 나타냄.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^{D1}이 H, $-CH_3$ 또는 F인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^{D2}가 H인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 42

제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^{D3}이 각각의 경우에 독립적으로 H, Cl, F 및 $-CH_3$으로부터 선택되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 43

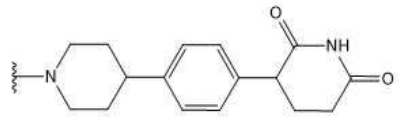
제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^{D4}가 $-CH_3$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 44

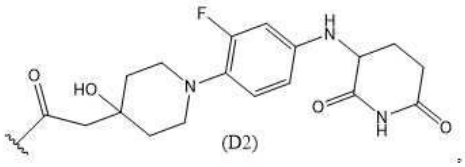
제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 R^{D5}가 각각의 경우에 독립적으로 F 또는 OH인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 45

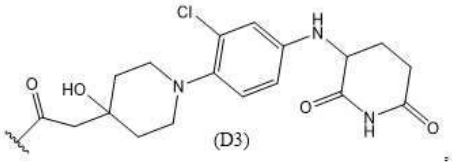
제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DSM이 L에 부착된 다음 중 임의의 하나를 나타내는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



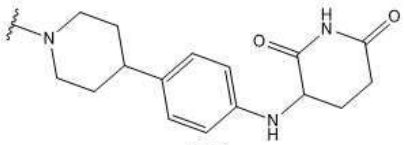
(D1)



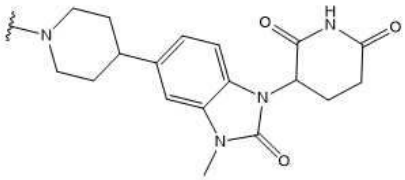
(D2)



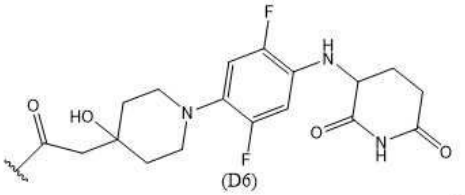
(D3)



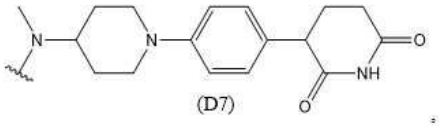
(D4)



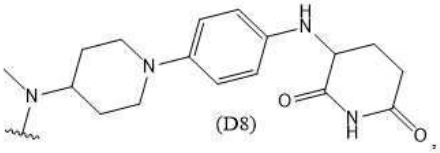
(D5)



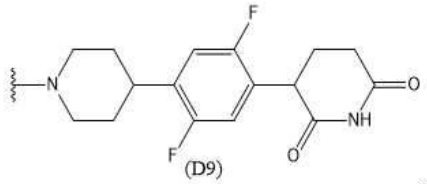
(D6)



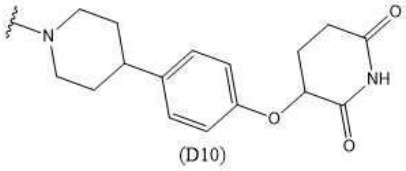
(D7)



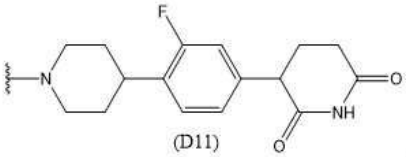
(D8)



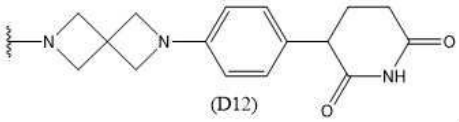
(D9)



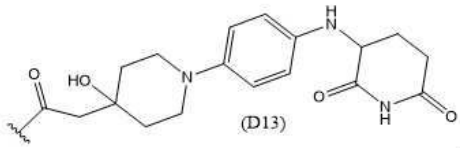
(D10)



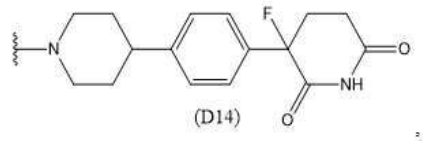
(D11)



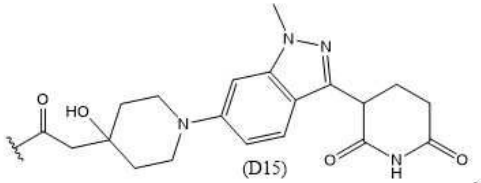
(D12)



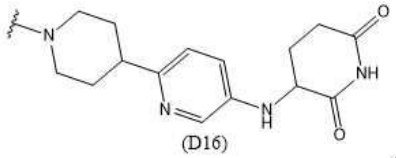
(D13)



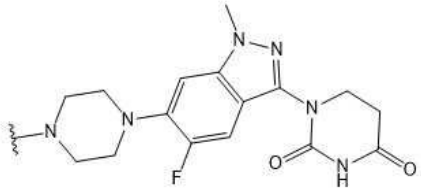
(D14)



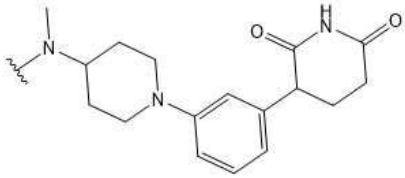
(D15)



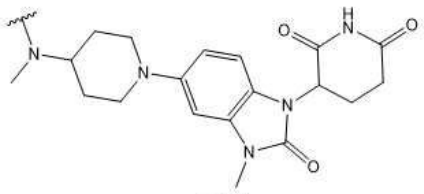
(D16)



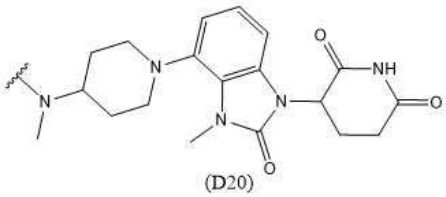
(D17)



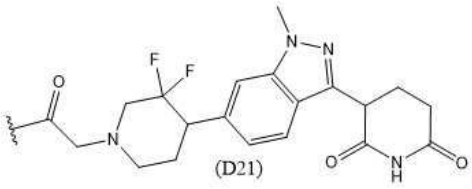
(D18)



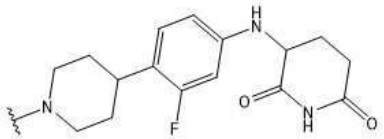
(D19)



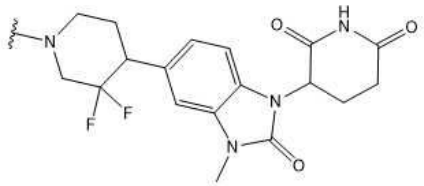
(D20)



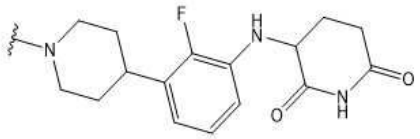
(D21)



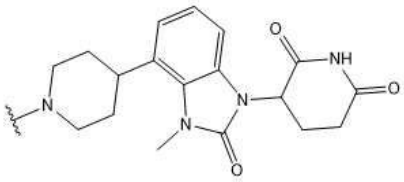
(D22)



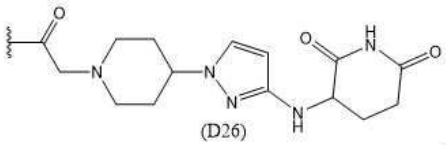
(D23)



(D24)



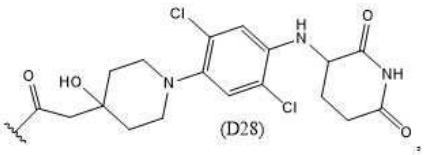
(D25)



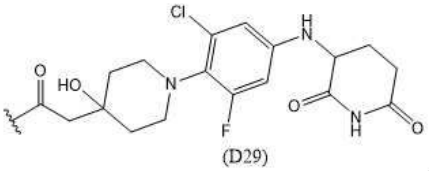
(D26)



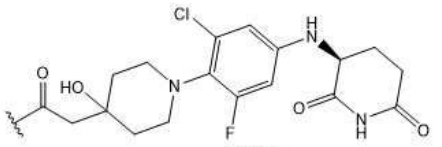
(D27)



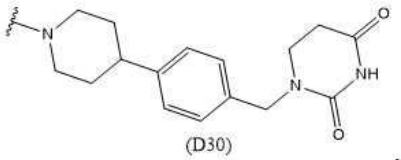
(D28)



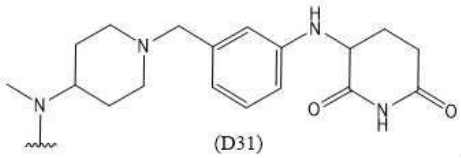
(D29)



(D29a)



(D30)



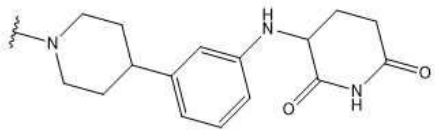
(D31)



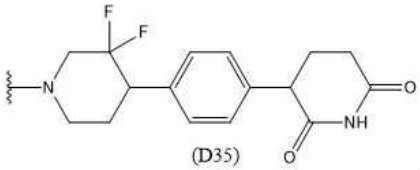
(D32)



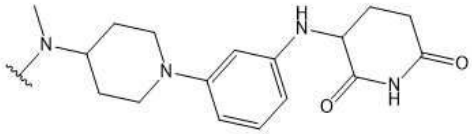
(D33)



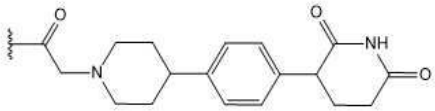
(D34)



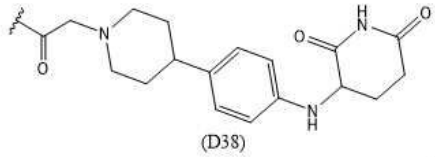
(D35)



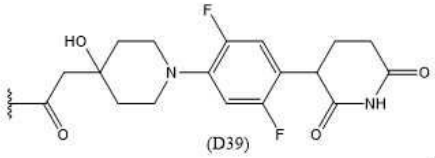
(D36)



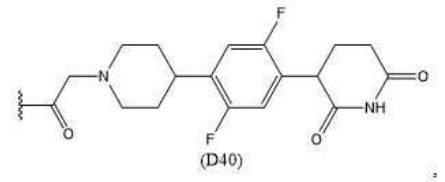
(D37)



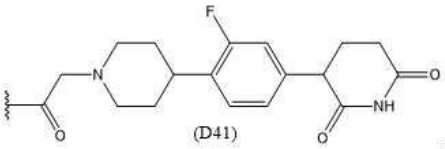
(D38)



(D39)



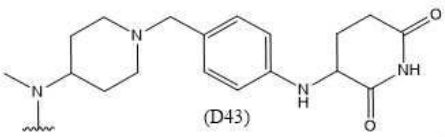
(D40)



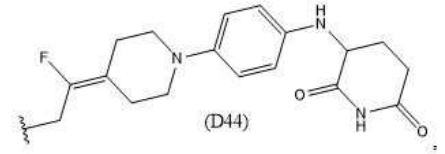
(D41)



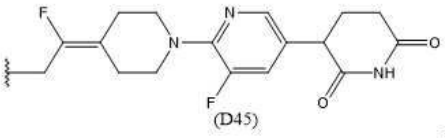
(D42)



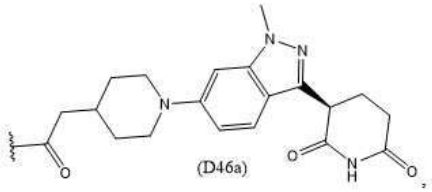
(D43)



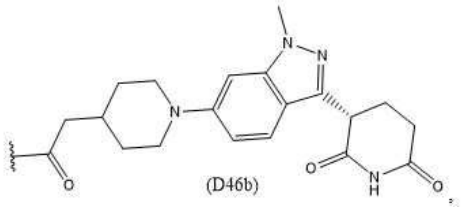
(D44)



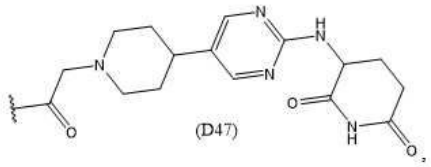
(D45)



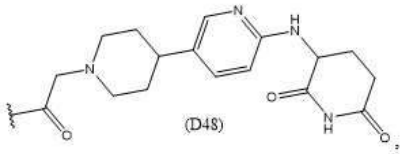
(D46a),



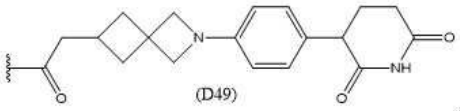
(D46b),



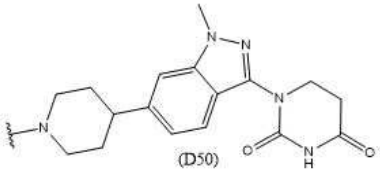
(D47),



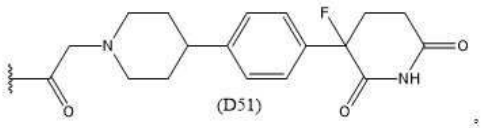
(D48),



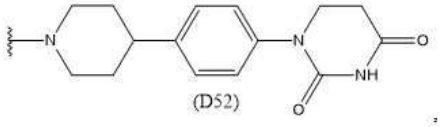
(D49),



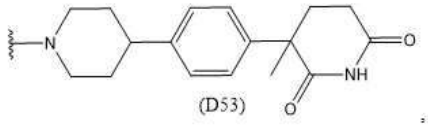
(D50),



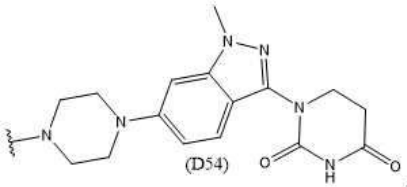
(D51)



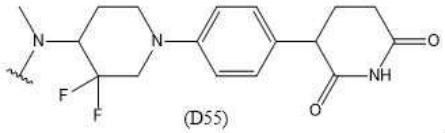
(D52)



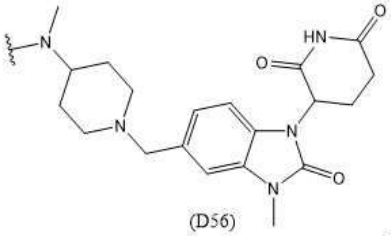
(D53)



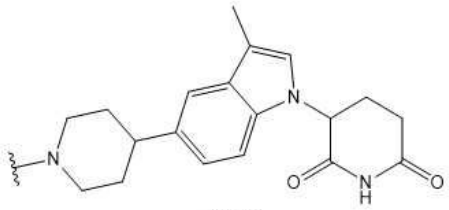
(D54)



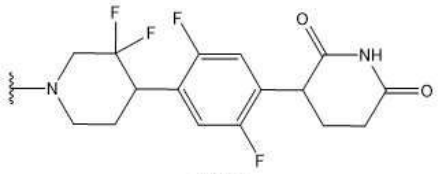
(D55)



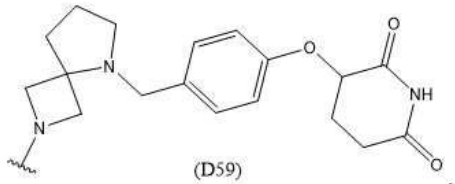
(D56)



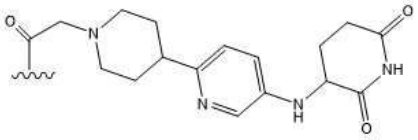
(D57)



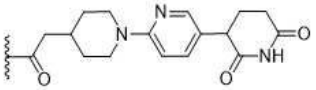
(D58)



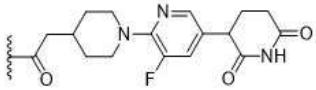
(D59)



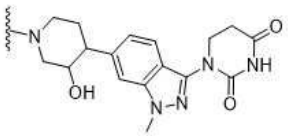
(D60)



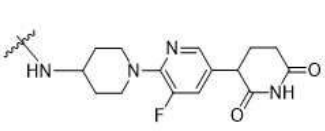
(D61)



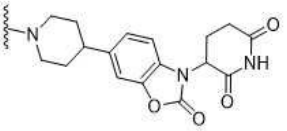
(D62)



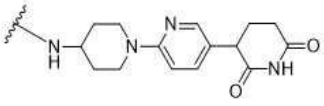
(D63)



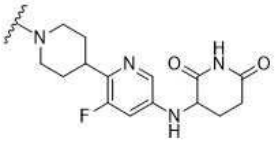
(D64)



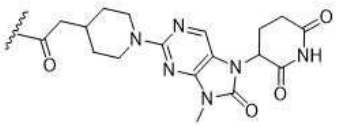
(D65)



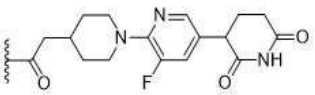
(D66)



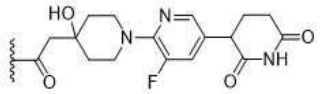
(D67)



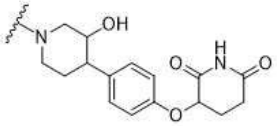
(D68)



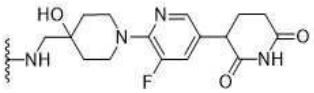
(D69)



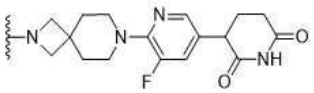
(D70)



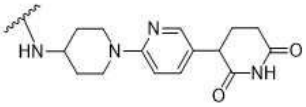
(D71)



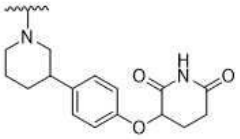
(D72)



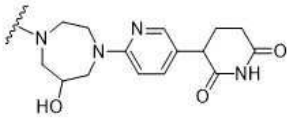
(D73)



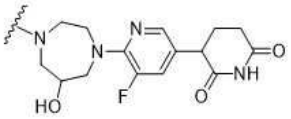
(D74)



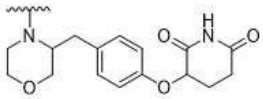
(D75)



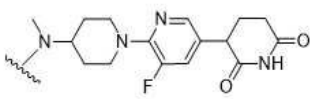
(D76)



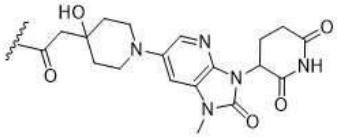
(D77)



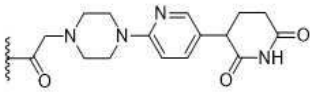
(D78)



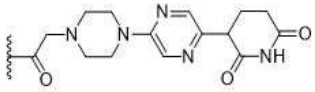
(D79)



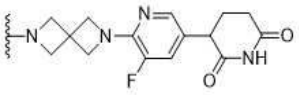
(D80)



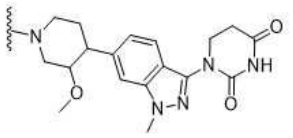
(D81)



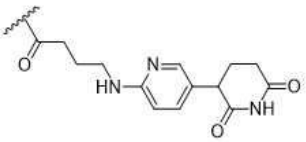
(D82)



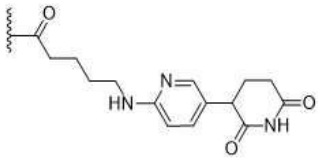
(D83)



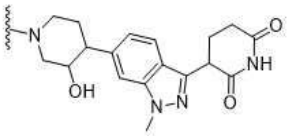
(D84)



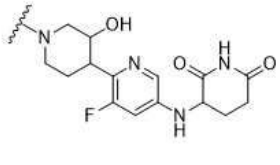
(D85)



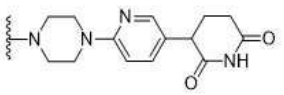
(D86)



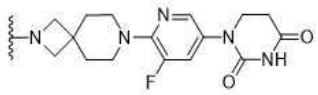
(D87)



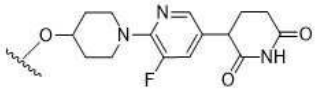
(D88),



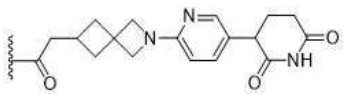
(D89),



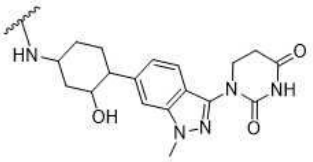
(D90),



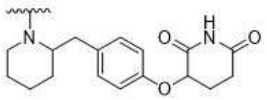
(D91),



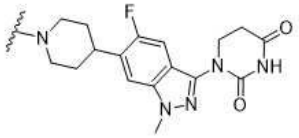
(D92),



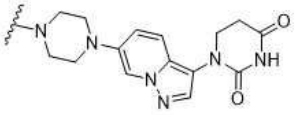
(D93),



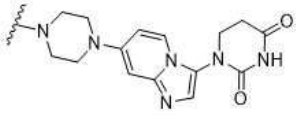
(D94),



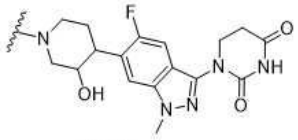
(D95),



(D96),



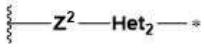
(D97), 또는



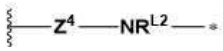
(D98).

청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L이 결합, C_{1-8} 알킬이거나 화학식 (L-1), (L-2) 또는 (L-3)으로 표시되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

(a)  (L-1),

(b)  (L-2),

(c)  (L-3)

여기서:

Z^2는 결합 또는 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

Het_2는 하나 이상의 R^{L1}로 임의적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고;

G^3은 C_{3-7} 사이클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클이며; 여기서 G^3으로 표시된 C_{3-7} 사이클로알킬 및 4- 내지 7-원 헤테로사이클은 각각 하나 이상의 R^{L3}으로 임의적으로 치환되고;

Z^3은 C_{1-4} 알킬, -C(O)-, 또는 *-C_{1-4} 알킬-C(O)-*이며, 여기서 *- 는 G^3에 연결된 결합을 나타내고; -* 는 DSM에 연결된 결합이고; C_{1-4} 알킬은 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

Z^4는 R^{L4}로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^{L1}은 각각의 경우에 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4}할로알킬로부터 선택되고;

R^{L2}는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^{L3}은 각각의 경우에 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4}할로알킬로부터 선택되고;

R^{L4}는 할로, $-OR^{L5}$, 또는 할로겐, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 4- 내지 7-원 단환식 포화 헤테로사이클, 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이며, 여기서 C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 4- 내지 7-원 단환식 포화 헤테로사이클, 및 5- 내지 6-원 헤테로아릴은 각각 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되고;

R^{L5}는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

≀— 는 IRAK 결합 모이어티에 대한 결합을 나타내고;

—* 는 분해 신호전달 모이어티 DSM에 대한 결합을 나타냄.

청구항 47

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L이 결합, C_{1-8} 알킬이거나 화학식 (L-1), (L-2) 또는 (L-3)으로 표시되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

(a) ≀—Z^2—Het_2—* (L-1),

(b) ≀—G^3—Z^3—* (L-2),

(c) ≀—Z^4—NR^{L2}—* (L-3)

여기서

Z^2는 결합 또는 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

Het_2는 하나 이상의 R^{L1}로 임의적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고;

G^3은 C_{3-7} 사이클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클이며; 여기서 G^3으로 표시된 C_{3-7} 사이클로알킬 및 4- 내지 7-원 헤테로사이클은 각각 하나 이상의 R^{L3}으로 임의적으로 치환되고;

Z^3은 C_{1-4} 알킬 또는 *–C_{1-4} alkyl–C(O)–* 이며, 여기서 *— 는 G^3에 연결된 결합을 나타내고; —* 는 DSM에 연결된 결합이고; C_{1-4} 알킬은 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

Z^4는 R^{L4}로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^{L1}은 각각의 경우에 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4}할로알킬로부터 선택되고;

R^{L2}는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고;

R^{L3}은 각각의 경우에 독립적으로 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4}할로알킬로부터 선택되고;

R^{L4}는 할로, $-OR^{L5}$, 또는 할로겐, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 4- 내지 7-원 단환식 포화 헤테로사이클, 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이며, 여기서 C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 4- 내지 7-원 단환식 포화 헤테로사이클, 및 5- 내지 6-원 헤테로아릴은 각각 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되고;

R^{L5}는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고;

는 IRAK 결합 모이어티에 대한 결합을 나타내고;

는 분해 신호전달 모이어티 DSM에 대한 결합을 나타냄.

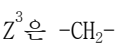
청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서,

상기 Z^2는 결합 또는 $-CH_2-$이고;

Het_2는 아제티디닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐로부터 선택되며; 여기서 Het_2로 표시된 아제티디닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐은 각각 하나 이상의 R^{L1}로 임의적으로 치환되고;

G^3은 사이클로헥실 또는 피페리디닐이며; 여기서 G^3으로 표시된 사이클로헥실 및 피페리디닐은 각각 하나 이상의 R^{L3}으로 임의적으로 치환되고;

Z^3은 $-CH_2-$ 또는 이고;

Z^4는 R^{L4}로 임의적으로 치환된 $-CH_2-$인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서,

R^{L1}은 H이고;

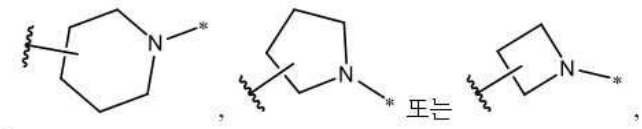
R^{L2}는 H이고;

R^{L3}은 H이고;

R^{L4}는 벤질인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 50

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L이 화학식 (L-1)로 표시되고 Het_2가 다음 화학식 중 하나로 표시되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



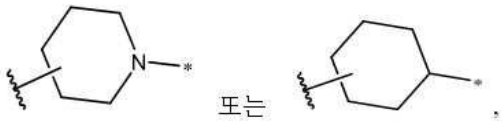
여기서:

≋— 는 Z^2에 대한 결합을 나타내고;

—* 는 분해 신호전달 모이어티 DSM에 대한 결합을 나타냄.

청구항 51

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L이 화학식 (L-2)로 표시되고 G^3이 다음 화학식 중 하나로 표시되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



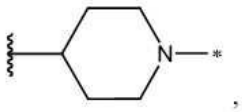
여기서:

≋— 는 IRAK 결합 모이어티에 대한 결합을 나타내고;

—* 는 Z^3에 대한 결합을 나타냄.

청구항 52

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L이 화학식 (L-1)로 표시되고 Het_2가 다음인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



여기서:

≋— 는 Z^2에 대한 결합을 나타내고;

—* 는 분해 신호전달 모이어티 DSM에 대한 결합을 나타냄.

청구항 53

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L이 화학식 (L-2)로 표시되고 G^3이 다음으로 표시되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



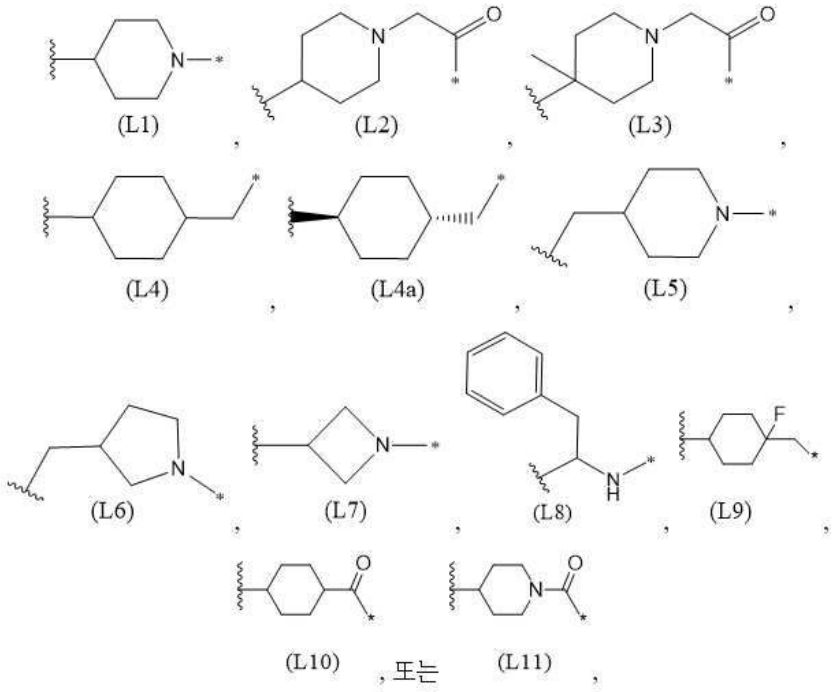
여기서:

는 IRAK 결합 모이어티에 대한 결합을 나타내고;

는 Z^3에 대한 결합을 나타냄.

청구항 54

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 L이 다음 화학식 중 임의의 하나로 표시되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:



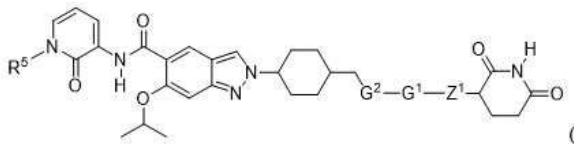
여기서:

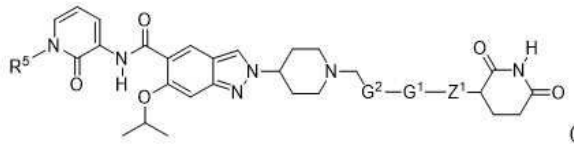

는 IRAK 결합 모이어티에 대한 결합을 나타내고;

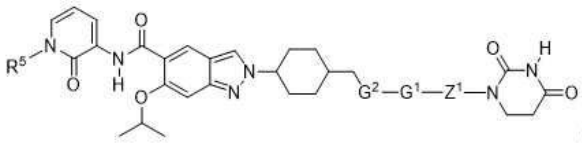
는 분해 신호전달 모이어티 DSM에 대한 결합을 나타낸다.

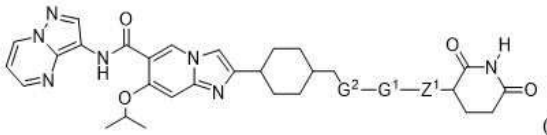
청구항 55

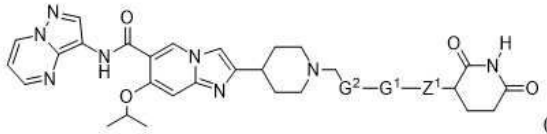
제1항에 있어서, 상기 화합물이 아래 화학식으로 표시되는 것인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

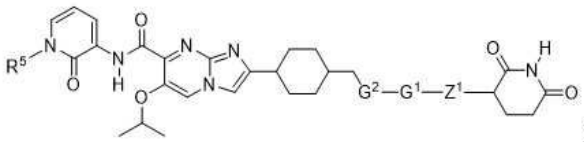

(IIA),

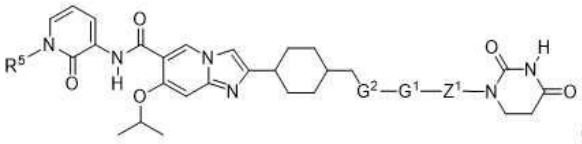

(IIB),


(IIC),


(IIIA),


(IIIB),


(IVA), 또는


(VA),

여기서:

Z^1은 결합 또는 -O-이고;

G^1은 페닐, 6-원 헤테로아릴 또는 9-원 부분적 포화 이환식 헤테로사이클이며, 각각은 할로 및 C_{1-2}알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고;

G^2는 Het_1, $*\text{-}NR^{D4}\text{-}Het_1\text{-}*^*$, 또는 $*\text{-}C(O)\text{-}C_{1-2}$ 알킬-$Het_1\text{-}*^*$이며; 여기서 $*$ 는 링커 L에 대한 결합을 나타내고, $*^*$는 G^1에 대한 결합을 나타내고;

Het_1은 1 또는 2개의 할로 또는 OH로 임의적으로 치환된 피페리딘이고;

R^5는 1개의 할로로 임의적으로 치환된 C_{3-4}사이클로알킬이고;

R^{D4}는 H 또는 C_{1-2}알킬임.

청구항 56

제55항에 있어서,

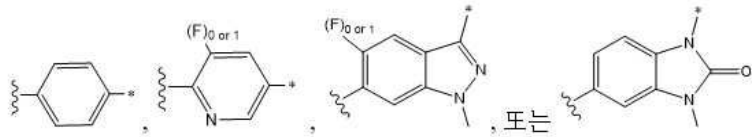
상기 G^1이 페닐, 피리디닐, 인다졸릴, 또는 1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온이며, 각각은 할로 및 C_{1-2}알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고;

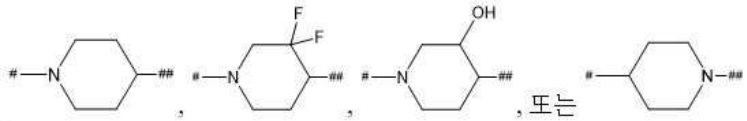
G^2가 $*\text{-}Het_1$, $*\text{-}NH\text{-}Het_1\text{-}*$, 또는 $*\text{-}C(O)\text{-}CH_2\text{-}Het_1\text{-}*$이며; 여기서 $*-$는 링커 L에 대한 결합을 나타내고, $**-$는 G^1에 대한 결합을 나타내고;

Het_1이 1 또는 2개의 할로 또는 OH로 임의적으로 치환된 피페리딘인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 57

제56항에 있어서,

상기 G^1이 , 또는 이며, 여기서 $\sim-$는 G^2에 대한 결합을 나타내고, $-*$는 Z^1에 대한 결합을 나타내고;

Het_1이 , 또는 이며, 여기서 #-는 링커, -NH-, 또는 $-C(O)-CH_2-$에 대한 결합을 나타내고 ##-는 G^1에 대한 결합을 나타내고;

R^5가 사이클로프로필 또는 인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 58

제1항에 있어서, 실시예 1 내지 199 중 임의의 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 60

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 제59항의 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 IRAK4-매개 질환을 치료하는 방법.

청구항 61

제60항에 있어서, 상기 IRAK4-매개 질환은 류마티스성 관절염, 건선성 관절염, 골관절염, 전신 홍반성 루푸스, 홍반성 신염(Lupus nephritis), 피부 홍반성 루푸스, 강직성 척추염, 골다공증, 시신경 척수염, 전신성 경화증, 건선, 피부근염, 아토피성 피부염, 화농성한선염, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 염증성 장 질환, 크론병, 궤양성 대장염, 고면역글로불린혈증 D(Hyperimmunoglobulinemia D), 주기성 발열 증후군(periodic fever syndrome), 크리오피린 연관 주기성 증후군(Cryopyrin-associated periodic syndromes), 슈니츨러 증후군(Schnitzler's

syndrome), 전신 소아 특발성 관절염(Systemic juvenile idiopathic arthritis), 성인 발병 스틸병(Adult's onset Still's disease), 통풍, 가통풍(Pseudogout), SAPHO 증후군, 캐슬만병(Castleman's disease), 패혈증, 뇌졸중, 아테롬성동맥경화증, 셀리악병(Celiac disease), IL-1 수용체 길항제 결핍증(Deficiency of IL-1 Receptor Antagonist), 알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성 경화증 및 암으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 62

제60항에 있어서, 상기 IRAK4-매개 질환은 자가면역 질환, 염증성 질환, 골 질환, 대사 질환, 신경 및 신경변성 질환 및/또는 장애, 심혈관 질환, 알레르기, 천식, 호르몬 관련 질환, 허혈성 뇌졸중, 대뇌허혈, 저산소증, 외상성 뇌 손상, 만성 외상성 뇌병증, 간질, 파킨슨병, 및 근위축성 측색 경화증으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 7월 7일 출원된 미국 가특허 출원 번호 63/219,160 및 2022년 6월 21일 출원된 63/354,017에 대한 우선권을 주장한다. 전술한 출원 각각의 전체 내용은 참조로서 본원에 명시적으로 포함된다.

[0003] **기술 분야**

[0004] 인터류킨-1 수용체 연관 키나제 4(IRAK4)의 분해를 표적하는 특정 제제, 및 이러한 제제를 제조하고 사용하는 방법이 제공된다.

배 경 기 술

[0005] 단백질 분해는 세포 항상성을 유지하는 고도로 조절되고 필수적인 과정이다. 손상되거나, 잘못 접히거나, 과도한 단백질의 선택적 식별 및 제거는 유비퀴틴-프로테아좀 경로(UPP)를 통해 달성된다. UPP는 항원 처리, 세포자멸사, 세포 소기관의 생합성, 세포 순환, DNA 전사 및 복구, 분화 및 발달, 면역 반응 및 염증, 신경 및 근육 악화, 신경 네트워크의 형태발생, 세포 표면 수용체, 이온 채널 및 분비 경로의 조절, 스트레스 및 세포외 조절 인자에 대한 반응, 리보솜 생합성 및 바이러스 감염을 포함한 거의 모든 세포 과정 조절에 핵심적이다.

[0006] 말단 리신 잔기에 대한 E3 유비퀴틴 리가제에 의한 다중 유비퀴틴 분자의 공유 부착은 프로테아좀 분해를 위한 단백질을 표시하며, 여기서 단백질은 작은 펩티드로 소화되고 결국 새로운 단백질에 대한 빌딩 블록으로서 역할을 하는 구성 아미노산으로 소화된다. 생체 내에서 상이한 단백질의 유비퀴틴화를 용이하게 하는 600개 초과의 E3 유비퀴틴 리가제가 있으며, HECT-도메인 E3, U-박스 E3, 단량체성 RING E3 및 다중 하위단위 E3의 4가지 계열로 나눌 수 있다.

[0007] 유비퀴틴-프로테아좀 경로(UPP)는 표적 단백질의 유비퀴틴화를 활성화할 수 있는 키메라 화합물을 사용함으로써 치료 개입을 위해 이용될 수 있으며, 여기서 키메라 화합물은 유비퀴틴화 인식 요소에 공유적으로 연결된 표적 단백질 결합 요소를 포함하는 것으로 알려져 있다. 표적 단백질 및 유비퀴틴 리가제에 결합할 수 있는 이러한 키메라 화합물은 표적 단백질이 UPP를 통해 선택적으로 분해되도록 야기할 수 있다. 예를 들어, 탈리도마이드가 세레블론 E3 유비퀴틴 리가제에 결합한다는 발견은 단백질의 표적화 파괴를 위해 탈리도마이드 및 특정 유도체의 키메라 화합물로의 혼입을 조사하는 연구로 이어졌다.

[0008] 단백질 키나제는 종양학, 신경학 및 면역학에서 다수의 인간 질환의 발달 및 치료에 중요한 역할을 하는 500개 초과의 단백질로 이루어진 대규모 다중유전자 계열이다. 키나제는 단백질, 지질, 당, 뉴클레오시드 및 다른 세포 대사산물의 인산화를 촉매하고 진핵생물 세포 생리학의 모든 측면에서 핵심 역할을 한다. 특히, 단백질 키나제 및 지질 키나제는 성장 인자, 사이토카인 또는 케모카인과 같은 세포외 매개체 또는 자극에 반응하여 세포의 활성화, 성장, 분화 및 생존을 제어하는 신호전달 사건에 참여한다. 일반적으로, 단백질 키나제는 티로신 잔기를 우선적으로 인산화하는 그룹 및 세린 및/또는 트레오닌 잔기를 우선적으로 인산화하는 그룹의 2개 그룹으로 분류된다.

[0009] 키나제, 예를 들어 적응성 및 선천성 면역 반응의 조정에 수반되는 키나제는 항염증 약물의 개발을 위한 중요한 치료 표적이다(Cohen, 2009. Current Opinion in Cell Biology 21, 1-8). 많은 질환이 키나제 매개 사건에 의

해 촉발된 비정상적인 세포 반응과 연관되어 있다. 특정 관심 키나제 표적은 IRAK 계열의 구성원이다.

[0010] 인터류킨-1 수용체 연관 키나제(IRAK)는 염증을 제어하는 세포내 신호전달 네트워크 조절에 결정적으로 수반된다(Ringwood and Li, 2008. Cytokine 42, 1-7). IRAK는 많은 세포 유형에서 발현되며 toll-유사 수용체(TLR)를 포함한 다양한 세포 수용체로부터 신호를 매개할 수 있다.

[0011] IRAK1은 IL-1 유형 1 수용체와 공동 면역침전되는 IL-1 의존적 키나제 활성의 생화학적 정제를 통해 처음으로 식별되었다(Cao 등, 1996. Science 271(5252): 1128-31). IRAK2는 IRAK1과 상동성인 서열에 대한 인간 발현 서열 태그(EST) 데이터베이스의 검색에 의해 식별되었다(Muzio 등, 1997. Science 278(5343): 1612-5). IRAK3(IRAKM으로도 불림)은 인간 파이토헤마글루티닌-활성화 말초 혈액 백혈구(PBL) cDNA 라이브러리를 스크리닝하기 위해 IRAK1과 상당한 상동성을 갖는 폴리펩티드를 암호화하는 뮤린 EST 서열을 사용하여 식별되었다(Wesche 등, 1999. J. Biol. Chem. 274(27): 19403-10). IRAK4는 IRAK-유사 서열에 대한 데이터베이스 검색 및 범용 cDNA 라이브러리의 PCR에 의해 식별되었다(Li 등, 2002. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99(8):5567-5572).

[0012] IRAK4는 인터류킨-1(IL-1) 수용체 및 TLR3을 제외한 모든 toll-유사-수용체(TLR)의 하류에서 활성화된 초기 단백질 키나제인 것으로 생각되며, IRAK1의 빠른 활성화 및 IRAK2의 더 느린 활성화를 통해 선천성 면역계에서 신호전달을 개시한다.

[0013] IRAK4가 염증을 제어하는 신호전달 네트워크에서 중요한 역할을 한다는 점을 고려하면, IRAK4 단백질의 유비퀴틴화 및 분해를 활성화할 수 있는 키메라 화합물을 개발할 필요성이 크다. 유비퀴틴-프로테아좀 경로(UPP)를 통해 생체 내에서 IRAK4 단백질의 선택적 분해에 유용한 새로운 화합물, 방법, 조성물 및 제조 방법을 제공하는 것이 본 개시내용의 목적이다.

발명의 내용

[0014] 제1 측면에서, 본 개시내용은 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

IRAK—L—DSM (A)

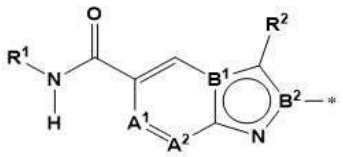
[0015]

[0016] 여기서:

[0017] DSM은 링커 L에 공유적으로 부착된 분해 신호전달 모이어티이고,

[0018] L은 IRAK를 DSM에 공유적으로 부착시키는 링커이고;

[0019] IRAK는 링커 L에 공유적으로 부착된 화학식 (I)로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며;


(I)

[0020]

[0021] 여기서:

[0022] A^1은 N, CH 및 CR^3으로부터 선택되고, A^2는 N, CH 및 CR^4로부터 선택되되, 단 A^1 또는 A^2 중 하나만 N일 수 있고;

[0023] B^1 및 B^2 중 하나는 N이고, 다른 하나는 C이고;

[0024] R^1은 다음으로부터 선택되고:

[0025] i. 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환된 페닐,

[0026] ii. 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환되는, 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원 헤테로아릴,

[0027] iii. 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환될 수 있는, 산소 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테

로원자를 갖는 5 또는 6 원 부분적 또는 완전 포화 헤테로사이클,

[0028] iv. 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환될 수 있는 부분적 또는 완전 포화 C_{3-6} 사이클로알킬,

[0029] v. 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환되는, 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 또는 3개의 헤테로원자를 갖는 7 내지 10 원 융합된 헤테로이환식 고리 시스템, 및

[0030] vi. 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환되는, 7 내지 10 원 융합된 탄소이환식 고리 시스템;

[0031] R^2는 수소, C_{1-4} 알킬 또는 할로겐이고;

[0032] R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 할로겐, C_{1-4}알킬, 니트릴 및 $-OR^6$으로부터 선택되며, 여기서 C_{1-4}알킬은 C_{1-4}알콕시 또는 적어도 하나의 할로겐으로 임의적으로 치환되고;

[0033] R^5는 각각의 경우에 CN, 하이드록실, C_{1-4} 알킬, 옥소, 할로겐, $-NR^8R^9$, C_{1-4} 알콕시, $-O-C_{1-4}$ 알킬, C_{3-6}사이클로알킬, $-C_{1-4}$알킬-C_{3-6}사이클로알킬, $C(O)NR^{10}R^{11}$, C_{4-7} 헤테로사이클, 및 질소, 산소 및 황으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택되며, 상기 C_{1-4} 알킬은 CN, 할로, C_{1-4}알콕시, 및 하이드록실로부터 독립적으로 선택된 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 치환기로 임의적으로 치환되고, 상기 C_{3-6}사이클로알킬 및 헤테로아릴은 C_{1-4} 알킬, 하이드록실 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 임의적으로 치환되거나; 2개의 R^5 기는 개재 원자와 함께 페닐, C_{4-6} 카르보사이클, C_{4-6} 헤테로사이클, 질소 및 산소로부터 선택된 1개의 헤테로원자를 임의적으로 갖는 7-원 가교 고리 시스템으로부터 선택된 고리를 형성할 수 있으며, 여기서 상기 페닐, C_{4-6} 카르보사이클 및 C_{4-6} 헤테로사이클은 각각 1 내지 2개의 C_{1-4} 알킬, 할로겐 또는 C_{1-4} 할로알킬로 임의적으로 치환되고;

[0034] R^6은 수소, C_{1-5}알킬, C_{3-6}사이클로알킬, 질소 및 산소로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 7 원 부분적 또는 완전 포화 헤테로사이클, 5 내지 10 원 스피로 탄소환식 고리 및 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 4 내지 10 원 헤테로사이클이며; 여기서 R^6으로 표시된 C_{1-5}알킬은 할로겐, 하이드록실, C_{1-5}알킬, C_{1-4}알콕시, C_{1-4} 할로알콕시, C_{3-6}사이클로알킬, 페닐, 질소 및 산소로부터 선택된 1 또는 2개의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 7 원 부분적 또는 완전 포화 헤테로사이클, 및 질소 및 산소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 완전 포화 5 내지 8 원 가교-헤테로환식 고리 시스템으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기 R^{6a}로 임의적으로 치환되고; 여기서 R^6으로 표시된 C_{3-6}사이클로알킬은 할로겐, C_{1-4}알킬, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{1-4}알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기 R^{6b}로 임의적으로 치환되고; 여기서 R^6으로 표시된 4 내지 7 원 부분적 또는 완전 포화 헤테로사이클, 5 내지 10 원 스피로 탄소환식 고리 및 5 내지 10 원 스피로 헤테로이환식 고리 시스템은 C_{1-4}알킬 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기 R^{6c}로 임의적으로 치환되고; 여기서 R^{6a}로 표시된 상기 C_{3-6}사이클로알킬, 페닐, 4 내지 7 원 부분적 또는 완전 포화 헤테로사이클은 1 내지 3개의 R^7로 임의적으로 치환되고;

[0035] 각각의 R^7은 독립적으로 옥소, 할로겐, C_{1-4} 할로알킬 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0036] R^8 및 R^9는 각각 독립적으로 수소, $-C(O)C_{1-4}$ 알킬 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되거나; R^8 및 R^9는 조합하여 질소 또는 산소로부터 선택된 1개의 추가 헤테로원자를 임의적으로 함유하는 4 내지 6 원 포화 고리를 형성할 수 있으며 여기서 상기 추가 질소는 C_{1-4} 알킬로 임의적으로 치환될 수 있고;

[0037] R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 선택되고;

[0038] $\overset{*}{—}$ 는 링커 L에 대한 결합을 표시한다.

[0039] 또 다른 측면에서, 본 개시내용은 유효량의 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 IRAK4 활성의 조절 및/또는 IRAK4의 분해에 반응하는 장애를 치료하는 방법을 제공한다. 본 개시내용은 또한 IRAK4 활성의 조절 및/또는 IRAK4의 분해에 반응하는 장애를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 포함한다. 또한 IRAK4 활성의 조절 및/또는 IRAK4의 분해에 반응하는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한, 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 제공된다. 본원에 기재된 화합물 및 임의의 합성 중간체를 제조하는 방법이 또한 본 개시내용에 포함된다.

[0040] 다른 특징 또는 이점은 여러 구현예의 아래 상세한 설명, 및 또한 첨부된 청구범위로부터 명백해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0041] 도 1(도1)은 수컷 비글 개에서 5 mg/kg IV 및 10 mg/kg PO 투약 후 화합물 48의 약동학적 프로필을 도시한다.

도 2(도 2)는 수컷 비글 개에서 5 mg/kg IV 및 10 mg/kg PO 투약 후 화합물 169의 약동학적 프로필을 도시한다

도 3(도 3)은 수컷 비글 개 PBMC에서 비히클, 화합물 48, 및 화합물 169의 10 mg/kg PO 투여 후 IRAK4 분해를 도시한다.

도 4(도 4)는 수컷 시노몰구스 원숭이에서 5 mg/kg IV 및 10 mg/kg PO 투약 후 화합물 48의 약동학적 프로필을 도시한다.

도 5(도 5)는 수컷 시노몰구스 원숭이에서 5 mg/kg IV 및 10 mg/kg PO 투약 후 화합물 169의 약동학적 프로필을 도시한다.

도 6(도 6)은 수컷 시노몰구스 원숭이 PBMC에서 비히클, 화합물 48, 및 화합물 169의 10 mg/kg PO 투약 후 IRAK4 분해를 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0042] 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 유비퀴틴-프로테아좀 경로(UPP)를 통해 IRAK4 단백질의 선택적 유비퀴틴화를 활성화할 수 있고 IRAK4 단백질의 분해를 야기할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 IRAK4 활성을 조절할 수 있다.

[0043] 본 개시내용의 화합물, 및 이의 약제학적 제형은 예를 들어, 자가면역 질환, 염증성 질환, 골 질환, 대사 질환, 신경 및 신경변성 질환, 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 허혈성 뇌졸중(Ischemic stroke), 대뇌허혈(Cerebral Ischemia), 저산소증(hypoxia), TBI(외상성 뇌 손상), CTE(만성 외상성 뇌병증), 간질(epilepsy), 파킨슨병(Parkinson's disease, PD), 다발성 경화증(MS) 및 근위축성 측색 경화증(ALS)과 같은 IRAK4 기능의 매개를 통해 병태 및/또는 장애의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.

[0044] **I. 정의**

[0045] 화합물은 표준 명명법을 사용하여 기재된다. 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 관련 기술분야의 숙력자에 의해 통상적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0046] 단수 용어는 양의 제한을 나타내는 것이 아니라, 오히려 참조 항목 중 적어도 하나의 존재를 나타낸다. 값의 범위의 나열은 달리 본원에 나타내지 않는 한, 단지 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 언급하는 약식 방법으로 제공되도록 의도되며, 각각의 개별 값은 본원에 개별적으로 인용된 것처럼 명세서에 포함된다. 모든 범위의 종료점은 범위 내에 포함되며 독립적으로 조합가능하다. 본원에 기재된 모든 방법은 달리 본원에 나타내지 않거나 달리 문맥상 분명히 모순되지 않는 한 적합한 순서로 수행될 수 있다. 예, 또는 예시적 언어(예를 들어,"와 같은")의 사용은 단지 본원을 더 잘 예시하도록 의도되며 달리 청구되지 않는 한 본 개시내용의 범위에 제한을 제기하지 않는다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알킬"은 완전 포화 분지형 또는 비분지형 탄화수소 모이어티를 지칭한다. 일부

구현예에서, 알킬은 1 내지 20개의 탄소 원자, 1 내지 10개의 탄소 원자, 1 내지 8개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 또는 1 내지 4개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 구현예에서, 알킬은 6 내지 20개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬의 대표적인 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, sec-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 또는 n-헥실을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 유사하게, 알콕시 또는 할로알킬의 알킬 부분(즉, 알킬 모이어티)은 상기와 동일한 정의를 갖는다. "임의적으로 치환된" 것으로 표시되는 경우, 알칸 라디칼 또는 알킬 모이어티는 하나 이상의 치환기(일반적으로, 퍼클로로 또는 퍼플루오로알킬과 같은 할로겐 치환기의 경우를 제외하고 1 내지 3개의 치환기)로 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0048] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "알콕시"는 산소 가교를 통해 부착된 완전 포화 분지형 또는 비분지형 알킬 모이어티(즉 --O-- C_{1-4} 알킬 기 여기서 C_{1-4} 알킬은 본원에 정의된 바와 같음)를 지칭한다. 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 2-프로폭시, 부톡시, tert-부톡시 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 알콕시 기는 약 1-4개의 탄소, 보다 바람직하게는 약 1-2개의 탄소를 갖는다.

[0049] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "아릴"은 6-10개의 탄소 원자를 함유하는 탄소환식(모두 탄소) 방향족 단환식 또는 이환식 고리 시스템을 지칭한다. 6-10 원 아릴 기의 예는 페닐 및 나프틸을 포함한다. 일부 구현예에서, 아릴은 페닐이다.

[0050] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "가교된 고리 시스템"은 2개의 비인접한 고리 원자가 C, N, O, 및 S로부터 선택된 하나 이상(바람직하게는 1 내지 3개)의 원자에 의해 연결된(가교된) 고리 시스템이다. 하나의 구현예에서, 가교된 고리 시스템은 6 내지 8개의 고리 구성원을 갖는다.

[0051] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "융합된 고리 시스템"은 2개의 인접한 고리 원자를 공유하는 2개의 고리 구조를 갖는 고리 시스템이다. 하나의 구현예에서, 융합된 고리 시스템은 8 내지 12개의 고리 구성원을 갖는다.

[0052] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "스피로 고리 시스템"은 1개의 고리 원자를 공통으로 갖는 2개의 고리 구조를 갖는 고리 시스템이다. 하나의 구현예에서, 스피로 고리 시스템은 5 내지 8개의 고리 구성원을 갖는다.

[0053] 용어 "사이클로알킬"은 3-7개의 탄소 원자, 3-6개의 탄소 원자, 또는 5-7개의 탄소 원자의 부분적 또는 완전 포화 단환식 또는 이환식 또는 스피로 탄화수소 기를 지칭한다. 일부 구현예에서, 사이클로알킬은 3- 내지 6-원 완전 포화 단환식 사이클로알킬(예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 및 사이클로헥실)이다.

[0054] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "카르보사이클" 및 "탄소환식 고리"는 예를 들어, 3-10개, 3-8개, 3-7개, 3-5개, 3-6개, 4-6개, 5-7개 또는 7-10개의 탄소 원자의 포화 또는 부분적 불포화(즉, 비-방향족) 단환식 또는 이환식 탄화수소 기를 지칭한다. 3 내지 7 원 단환식 카르보사이클은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로페넨틸, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 사이클로부타디에닐, 사이클로펜타디에닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헵타디에닐 및 사이클로헵타트리에닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이환식 카르보사이클은 비사이클로[2.1.1]헥실, 비사이클로[2.2.1]헵틸, 비사이클로[2.2.1]헵테닐, 6,6-디메틸비사이클로-[3.1.1]헵틸, 2,6,6-트리메틸비사이클로[3.1.1]헵틸, 스피로[2.2]펜타닐 및 스피로[3.3]헵타닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 7 내지 10 원 이환식 카르보사이클은 비사이클로[2.2.1]헵틸, 비사이클로[2.2.1] 헵테닐, 6,6-디메틸비사이클로[3.1.1]헵틸,2,6,6-트리메틸비사이클로[3.1.1]헵틸, 스피로[3.3] 헵타닐, 스피로[2.5]옥타닐, 비사이클로[3.3.0]옥타닐, 비사이클로[2.2.2]옥타닐, 비사이클로[3.3.1] 노나닐, 비사이클로[3.3.2]데카닐 및 데칼리닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0055] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "가교된-탄소환식 고리"는 카르보사이클의 2개의 비인접한 고리 원자에서 연결된 환식 모이어티(예를 들어 비사이클로[1.1.1]펜탄, 비사이클로 [2.2.1] 헵탄 및 비사이클로 [3.2.1] 옥탄)를 지칭한다.

[0056] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "융합된 이환식 고리 시스템" 또는 "융합된 탄소이환식 고리 시스템"은 카르보사이클의 2개의 비인접한 고리 원자에서 연결된 카르보사이클을 지칭한다. 융합된 이환식 고리 시스템은 1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌, (1S,5R)-1-메틸비사이클로[3.1.0]헥산, 비사이클로[3.1.0]헥산, 비사이클로[4.1.0]헵탄 및 2,3-디하이드로-1H-인덴을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0057] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "스피로 탄소환식 고리"는 두 고리가 1개의 공통 탄소 원자를 공유하는 2개 고리 시스템을 의미한다. 스피로 탄소환식 고리의 예는 스피로[2.5]옥탄, 스피로[2.3]헥산, 스피로[2.4]헵탄, 스피로

[3.4]옥탄 등을 포함한다.

[0058] "할로겐" 또는 "할로"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드일 수 있다(치환기로서 바람직한 할로겐은 불소 및 염소임).

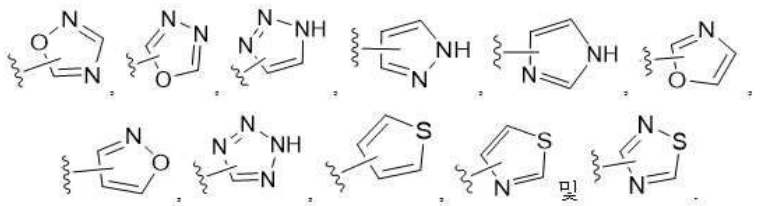
[0059] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "할로알킬" 또는 "할로-치환된 알킬"은 또는 본원에 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭하며, 여기서 수소 원자 중 적어도 하나는 할로 원자로 대체된다. 할로알킬 기는 모노할로-알킬, 디할로알킬 또는 퍼할로알킬을 포함한 폴리할로알킬일 수 있다. 모노할로알킬은 알킬 기 내에 하나의 요오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로를 가질 수 있다. 디할로알킬 및 폴리할로알킬 기는 알킬 내에 동일한 할로 원자 중 2개 이상 또는 상이한 할로 기의 조합을 가질 수 있다. 전형적으로 폴리할로알킬 기는 최대 9개, 또는 8개, 또는 7개, 또는 6개, 또는 5개, 또는 4개, 또는 3개, 또는 2개의 할로 기를 함유한다. 할로알킬의 비제한적인 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필을 포함한다. 퍼할로알킬 기는 모든 수소 원자가 할로 원자로 대체된 알킬 기를 지칭한다.

[0060] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴"은 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 방향족 5- 내지 6-원 단환식 또는 8- 내지 10- 원 이환식 고리 시스템을 지칭하고, 여기서 N은 산화되거나(예를 들어, N(O)) 4차화될 수 있고, S는 임의적으로 술폭사이드 및 술폰으로 산화될 수 있다.

[0061] "5 또는 6 원 헤테로아릴" 또는 "5- 내지 6-원 단환식 헤테로아릴"의 예는 피롤릴, 푸라닐, 티오페닐(또는 티에닐), 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 푸라자닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 디티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 테트라지닐 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 5 내지 6 원 헤테로아릴은 피롤릴, 피리딜, 피라졸릴, 티에닐, 푸라닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 피리미딜, 피라지닐, 및 티아졸릴로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 5 내지 6 원 헤테로아릴은 피리디닐, 피리미디닐, 2H-1,2,3-트리아졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴 및 티에닐로부터 선택된다.

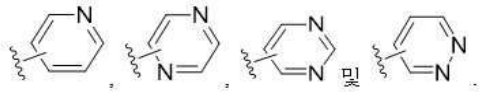
[0062] 5-원 헤테로아릴의 예는 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 및 테트라졸릴을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 8- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴의 예는 이미다졸티아졸릴, 이미다조피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 이미다조[2,1-b]티아졸릴, 인다졸릴, 2H-인다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 2λ^2-이소인돌리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퓨리닐, 티에노피리디닐 및 티에노[3,2-b]피리디닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 9- 내지 10-원 이환식 헤테로아릴의 예는 이미다조피리디닐, 이미다조[1,2-a]피리디닐, 인다졸릴, 2H-인다졸릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 2λ^2-이소인돌리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 퓨리닐, 티에노피리디닐 및 티에노[3,2-b]피리디닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0063] 일부 구현예에서, 5-원 헤테로아릴은 다음으로부터 선택된다:



[0064]

[0065] 일부 구현예에서, 6-원 헤테로아릴은 다음으로부터 선택된다:

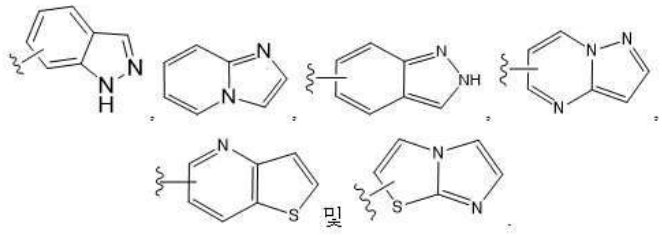


[0066]

[0067] 9 내지 10 원 헤테로아릴의 예는 인돌릴, 인다졸릴, 벤조푸라닐, 퀴녹살리닐, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐, 이소티아졸로[4,3-b]피리디닐, 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 피리도[3,2-

d]피리미디닐, 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 티에노[2,3-b]피라지닐, 1H-벤조[d]이미다졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 1,6-나프티리디닐, 및 1,5-나프티리디닐을 포함한다. 일부 구현예에서, 9 내지 10 원 헤테로아릴은 피라졸로[1,5-a]피리디닐, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리디닐, 이소티아졸로[4,3-b]피리디닐, 피라졸로[1,5-a]피리미디닐, 피리도[3,2-d]피리미디닐, 이미다조[1,2-b]피리다지닐, 티에노[2,3-b]피라지닐, 1H-벤조[d]이미다졸릴, 벤조[d]티아졸릴, 1,6-나프티리디닐, 1,5-나프티리디닐, 및 2H-인다졸릴을 포함한다.

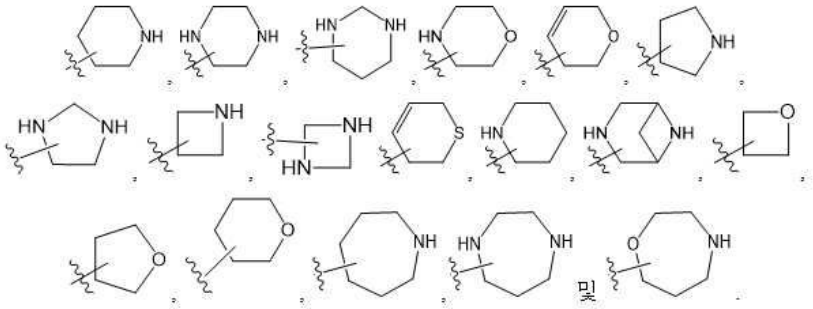
[0068] 일부 구현예에서, 헤테로아릴은 다음으로부터 선택된 8- 내지 9-원 이환식 헤테로아릴이다:



[0069] 및

[0070] 용어 "헤테로사이클" 또는 "단환식 헤테로사이클"은 부분적 또는 완전 포화되고 황, 산소 및/또는 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 단환식 고리를 지칭한다. 단환식 헤테로사이클은 옥스타닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 1,4-디옥사닐, 모르폴리닐, 1,4-디티아닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 1,3-디옥솔라닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 옥사티올라닐, 디티올라닐, 1,3-디옥사닐, 1,3-디티아닐, 옥사티아닐, 티오모르폴리닐, 티오모르폴리닐 1,1 디옥사이드, 테트라하이드로-티오피란 1,1-디옥사이드, 1,4-디아제파닐을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0071] 일부 구현예에서, 단환식 헤테로사이클은 다음으로부터 선택된다:

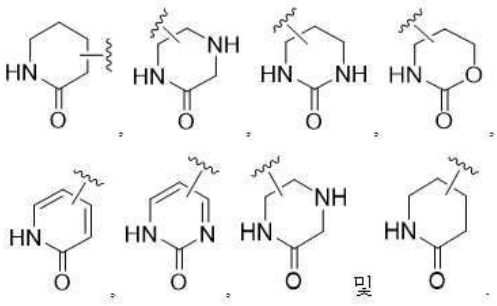


[0072] 및

[0073] 용어 "이환식 헤테로사이클"은 부분적 또는 완전 포화되고 황, 산소 및/또는 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 함유하는 이환식 고리를 지칭한다. 이환식 헤테로사이클은 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0074] 용어 "부분적 또는 완전 포화 헤테로사이클"은 부분적 또는 완전 포화되고 단일 고리, 이환식 고리(융합된 헤테로환식 고리 포함) 또는 스피로 고리로서 존재할 수 있는 비방향족 고리를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 헤테로환식 고리는 일반적으로 황, 산소 및/또는 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자(바람직하게는 1, 2 또는 3개의 헤테로원자)를 함유하는 3 내지 7원 고리이다. 부분적 포화 또는 완전 포화 헤테로환식 고리는 에폭시, 아지리디닐, 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 디하이드로피리디닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 1H-디하이드로이미다졸릴, 헥사하이드로피리미디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피라졸리디닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 옥사지닐, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로티에닐 1,1-디옥사이드, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 7-옥사비사이클로[2.2.1]헵탄 등과 같은 기를 포함한다. 부분적 포화 헤테로환식 고리는 또한 헤테로환식 고리가 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 기(예를 들어, 2,3-디하이드로벤조 푸라닐, 인돌리닐(또는 2,3-디하이드로인돌릴), 2,3-디하이드로벤조티오페닐, 2,3-디하이드로 벤조티아졸릴, 1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온, 1,2,3,4-테트라하이드로 퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-b]피라지닐)를 포함한다.

[0075] 일부 구현예에서, 부분적 또는 완전 포화 헤테로사이클은 다음으로부터 선택된다:



[0076] 및

[0077] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "가교된-헤테로환식 고리 시스템"은 5 내지 10 원 환식 고리 시스템 내에 적어도 하나의 헤테로원자(예를 들어, 산소, 황, 질소 또는 이의 조합)를 함유하는 헤테로사이클의 2개의 비인접한 고리 원자에서 연결된 5 내지 10 원 헤테로이환식 모이어티를 지칭한다. "가교된-헤테로환식 고리 시스템"의 예는 2-옥사비사이클로[2.1.1]헥산, 3-옥사비사이클로[4.1.0] 헵탄, 2-옥사비사이클로[2.2.1]헵탄, 2-옥사비사이클로[2.2.2]옥탄, 8-옥사비사이클로[3.2.1]옥탄, 및 2,6-디옥사비사이클로[3.2.1]옥탄을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0078] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "융합된 헤테로이환식 고리 시스템"은 2개의 인접한 고리 원자 및 O, N 및 S로부터 선택된 헤테로원자인 고리 원자를 함유하는 고리 중 적어도 하나를 공유하는 2개의 고리 시스템을 지칭한다. 융합된 헤테로이환식 고리 시스템의 예는 1,3-디하이드로이소벤조푸란, 4-메틸-3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4]옥사진, 피라졸로[1,5-a]피리미딘, 5,6-디하이드로-4H-피롤로[1,2-b]피라졸, 6,7-디하이드로-5H-사이클로펜타[b]피리딘, 2-옥사비사이클로[2.1.0]펜탄, 인돌린-2-온, 2,3-디하이드로벤조푸란, 1-메틸-2-옥소-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린, 3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-온, 크로만, 이소크로만, 4,5,6,7-테트라하이드로-3H-이미다조[4,5-c]피리딘, 8-아자비사이클로 [3.2.1]옥탄-3-올, 옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진, 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라진, 3,8 디아자비사이클로[3.2.1]옥탄, 8-옥사-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄, 7-옥사비사이클로 [2.2.1]헵탄, 1H-피라졸, 2,5-디아자비사이클로[2.2.1]헵탄, 5,6,7,8-테트라하이드로-[1,2,4] 트리아졸로[4,3-a]피라진, 3-옥사비사이클로[3.1.0]헥산, 또는 3-아자비사이클로[3.1.0]헥산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 부분적 포화 헤테로환식 고리는 또한 헤테로환식 고리가 아릴 또는 헤테로아릴 고리에 융합된 기(예를 들어, 2,3-디하이드로벤조푸라닐, 인돌리닐(또는 2,3-디하이드로 인돌릴), 2,3-디하이드로벤조티오페닐, 2,3-디하이드로벤조티아졸릴, 1,2,3,4-테트라하이드로 퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라하이드로피리도[3,4-b]피라지닐, 6,7-디하이드로-5H-피라졸로[5,1-b][1,3]옥사진 등을 포함한다. 일부 구현예에서, "융합된 헤테로이환식 고리 시스템"은 융합된 이환식 헤테로아릴을 지칭한다.

[0079] 일부 구현예에서, 용어 "7 내지 10 원 융합된 헤테로이환식 고리 시스템"은 7 내지 10 원 이환식 헤테로아릴, 예컨대 피라졸로[1,5-a]피리미딘, 피라졸로[1,5-a]피리딘, [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피리딘, [1,2,4]트리아졸로[1,5-a]피리딘, 이소티아졸로[4,3-b]피리딘, 피롤로[1,2-a]피리미딘, 피리도[3,2-d]피리미딘, 이미다조[1,2-b]피리다진, 티에노[2,3-b]피라진, 1H-벤조[d]이미다졸, 벤조[d]티아졸, 1,6-나프티리딘 및 1,5-나프티리딘으로 제한된다.

[0080] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "스피로 헤테로이환식 고리 시스템"은 두 고리가 하나의 공통 원자를 공유하는 2개-고리 시스템을 의미한다. 스피로 헤테로이환식 고리 시스템의 예는 옥사스피로[2.4]헵타닐, 5-옥사스피로[2.4]헵타닐, 4-옥사스피로[2.4]헵탄, 4-옥사스피로[2.5]옥타닐, 6-옥사스피로[2.5]옥타닐, 옥사스피로[2.5]옥타닐, 옥사스피로[3.4]옥타닐, 옥사스피로[비사이클로[2.1.1]헥산-2,3'-옥세탄]-1-일, 옥사스피로[비사이클로[3.2.0]헵탄-6,1'-사이클로부탄]-7-일, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, -옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄, 2,2,6-디아자스피로[3.3]헵탄, 3-아자스피로[5.5]운데카닐, 3,9-디아자스피로[5.5]운데카닐, 7-아자스피로[3.5]노난, 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄, 8-아자스피로[4.5]데칸, 1,6-디아자스피로[3.3]헵탄, 5-아자스피로[2.5]옥탄, 4,7-디아자스피로[2.5]옥탄, 5-옥사-2-아자스피로[3.4]옥탄, 6-옥사-1-아자스피로[3.3]헵탄, 3-아자스피로[5.5]운데카닐, 3,9-디아자스피로[5.5]운데카닐 등을 포함한다.

[0081] 본원에 사용된 바와 같이 "하이드록실" 또는 "하이드록시"는 기 -OH를 지칭한다.

[0082] 용어 "옥소"(=O)는 이중 결합에 의해 탄소 또는 황 원자에 연결된 산소 원자를 지칭한다. 예는 카르보닐, 술피닐, 또는 술포닐 기(--C(O)--, --S(O)-- 또는 $--S(O)_2--$) 예컨대, 케톤, 알데하이드, 또는 산 에스테르,

아미드, 락톤, 또는 락탐 기의 부분 등을 포함한다.

[0083] 본원에 사용된 바와 같이, 기/변수(예를 들어, L, Z1, Z2 등)가 "결합"으로 정의된 경우, 기/변수에 부착된 2개의 모이어티가 서로 직접 연결된다는 것을 의미한다. 예를 들어, 화학식 (A)에서 L이 결합인 경우, IRAK 모이어티 및 DSM 모이어티가 직접 연결된다는 것을 의미한다.

[0084] IRAK—L—DSM (A).

[0085] 본원에 사용된 바와 같이, 어구 "임의적으로 치환된"은 어구 "치환되거나 비치환된"과 상호교환가능하게 사용된다. 일반적으로 용어 "임의적으로 치환된"은 주어진 구조의 수소 라디칼이 명시된 치환기의 라디칼로 대체되는 것을 지칭한다. 특이적 치환기는 정의 및 화합물의 설명 및 이의 예에 기재되어 있다. 달리 나타내지 않는 한, 임의적으로 치환된 기는 기의 각 치환가능한 위치에서 치환기를 가질 수 있고, 임의의 주어진 구조에서 하나 초과의 위치가 명시된 기로부터 선택된 하나 초과의 치환기로 치환될 수 있는 경우, 치환기는 모든 위치에서 동일하거나 상이할 수 있다.

[0086] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "본 개시내용의 화합물"은 화학식 (A)의 화합물, 뿐만 아니라 입체이성질체(부분 입체이성질체 및 거울상이성질체 포함), 회전이성질체, 호변이성질체, 동위원소로 표지된 화합물(중수소 치환 포함), 및 고유하게 형성된 모이어티(예를 들어, 다형체, 용매화물 및/또는 수화물)를 지칭한다. 염을 형성할 수 있는 모이어티가 존재하는 경우, 염은 특히 약제학적으로 허용되는 염도 포함한다.

[0087] 본원에 기재된 화합물 및 중간체는 단리되어 화합물 그 자체로서 사용될 수 있다. 대안적으로, 염을 형성할 수 있는 모이어티가 존재하는 경우, 화합물 또는 중간체는 단리되어 상응하는 염으로서 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "염" 또는 "염들"은 본 개시내용의 화합물의 산 부가 또는 염기 부가 염을 지칭한다. "염"은 특히 "약제학적 허용되는 염"을 포함한다.

[0088] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 본 개시내용의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 유지하고, 전형적으로 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 지칭한다. 많은 경우에, 본 개시내용의 화합물은 아미노 및/또는 카르복실 기 또는 이와 유사한 기의 존재에 비추어 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0089] 약제학적으로 허용되는 산 부가 염은 무기 산 및 유기 산, 예를 들어, 아세테이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/하이드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술페이트/술페이트, 캄포르술포네이트, 클로라이드/하이드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술포네이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 히푸레이트, 하이드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술페이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/수소 포스페이트/이수소 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오테이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술페이트, 술포살리실레이트, 타르트레이트, 토실레이트 및 트리플루오로아세테이트 염으로 형성될 수 있다.

[0090] 염이 유래될 수 있는 무기 산은 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.

[0091] 염이 유래될 수 있는 유기 산은 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 술포살리실산 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염기 부가 염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다.

[0092] 염이 유래될 수 있는 무기 염기는 예를 들어, 주기율표의 I 내지 XII 열의 금속 및 암모늄 염을 포함한다. 특정 구현예에서, 염은 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 은, 아연, 및 구리로부터 유래되며; 특히 적합한 염은 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염을 포함한다.

[0093] 염이 유래될 수 있는 유기 염기는 예를 들어, 1차, 2차, 및 3차 아민, 자연 발생 치환된 아민을 포함한 치환된 아민, 환식 아민, 염기성 이온 교환 수지 등을 포함한다. 특정 유기 아민은 이소프로필아민, 벤자틴, 콜리네이트, 디에탄올아민, 디에틸아민, 리신, 메글루민, 피페라진 및 트로메타민을 포함한다.

[0094] 염은 염기성 또는 산성 모이어티를 함유하는 화합물로부터 통상적인 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 이들 화합물의 유리 산 형태를 화학량론적 양의 적절한 염기(예컨대 Na, Ca, Mg, 또는 K 수산화물, 카르보네이트, 비카르보네이트 등)와 반응시키거나, 이들 화합물의 유리 염기 형태를 화학량론적 양의 적절한 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 이러한 반응은 전형적으로 물 또는 유기 용매, 또는 이 둘의

혼합물에서 수행된다. 일반적으로, 실행가능한 경우 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질의 사용이 바람직하다. 추가 적합한 염의 목록은 예를 들어, "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); 및 "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)에서 찾을 수 있다.

[0095] 일부 구현예에서, 본 개시내용은 수소가 차지하는 임의의 위치 또는 더 많은 위치가 중수소의 자연 존재비 이상의 중수소에 의한 풍부화를 포함할 수 있는 중수소화 화합물을 제공한다. 예를 들어, 하나 이상의 수소 원자는 중수소의 자연 존재비 보다 적어도 3340배 더 큰 존재비로 중수소로 대체되며, 이는 0.015%(즉, 중소소의 적어도 50.1% 혼입), 적어도 3500(각 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000(60% 중수소 혼입), 적어도 4500(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000(75% 중수소), 적어도 5500(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000(90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3(95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7(97% 중수소 혼입), 적어도 6600(99% 중수소 혼입), 또는 적어도 6633.3(99.5% 중수소 혼입)이다. 하나의 구현예에서, 수소는 모든 위치에 자연 존재비로 존재한다.

[0096] 화학식 (A)의 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 알려진 통상적인 기술에 의해 또는 이전에 이용된 비표지된 시약 대신 적절한 동위원소 표지된 시약을 사용하여 첨부된 실시예 및 제조에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[0097] 본 개시내용에 따른 약제학적으로 허용되는 용매화물은 결정화의 용매가 동위원소적으로 치환될 수 있는 것, 예를 들어 D_2O, d_6-아세톤, d_6-DMSO를 포함한다.

[0098] 본 개시내용의 화합물은 키랄 중심을 함유할 수 있고 이에 따라 상이한 입체이성질체 형태로 존재할 수 있음이 당업자에 의해 인식될 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "광학 이성질체" 또는 "입체이성질체"는 본 개시내용의 주어진 화합물에 대해 존재할 수 있는 다양한 입체 이성질체 배열 중 임의의 것을 지칭한다. 치환기는 탄소 원자의 키랄 중심에 부착될 수 있음이 이해된다. 따라서, 본 개시내용은 화합물의 거울상이성질체, 부분입체이성질체 또는 라세미체를 포함한다.

[0099] "거울상이성질체"는 서로 중첩불가능한 거울상인 한 쌍의 입체이성질체이다. 한 쌍의 거울상이성질체의 1:1 혼합물은 "라세믹" 혼합물이다. 용어는 적절한 경우 라세믹 혼합물을 지정하는 데 사용된다. 본 개시내용의 화합물에 대한 입체화학을 지정하는 경우, 2개의 키랄 중심의 알려진 상대 및 절대 배열을 갖는 단일 입체이성질체는 통상적인 RS 시스템(예를 들어, (1S,2S))을 사용하여 지정되며; 상대 배열은 알려져 있지만 절대 배열은 알려져 있지 않은 단일 입체이성질체는 별표(예를 들어, (1R*,2R*)); 및 두 글자를 갖는 라세미체(예를 들어, (1R,2R) 및(1S,2S)의 라세믹 혼합물로서 (1RS,2RS); (1R,2S) 및(1S,2R)의 라세믹 혼합물로서 (1RS,2SR))로 지정된다.

[0100] "부분입체이성질체"는 적어도 2개의 비대칭 원자를 갖지만, 서로 거울상이 아닌 입체이성질체이다. 절대 입체화학은 칸-인골드-프렐로그(Cahn-Ingold-Prelog) R-S 시스템에 따라 명시된다. 화합물이 순수한 거울상이성질체인 경우 각 키랄 탄소에서 입체화학은 R 또는 S로 명시될 수 있다. 절대 배열이 알려지지 않은 분해된 화합물은 이들이 나트륨 D 선의 파장에서 평면 편광으로 회전하는 방향(우회전성 또는 좌회전성)에 따라 (+) 또는 (-)로 지정될 수 있다. 대안적으로, 분해된 화합물은 키랄 HPLC를 통해 상응하는 거울상이성질체/부분입체이성질체에 대한 각각의 체류 시간에 의해 정의될 수 있다.

[0101] 본원에 기재된 특정 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심 또는 축을 함유하고 따라서 거울상이성질체, 부분입체이성질체, 및 절대 입체화학 측면에서 (R)- 또는 (S)-로 정의될 수 있는 다른 입체이성질체 형태로 생성될 수 있다.

[0102] 달리 명시되지 않는 한, 본 개시내용의 화합물은 라세믹 혼합물, 광학적으로 순수한 형태 및 중간체 혼합물을 포함한 이러한 가능한 입체이성질체를 모두 포함하는 것을 의미한다. 광학적 활성 (R)- 및 (S)-입체이성질체는 키랄 신톤 또는 키랄 시약을 사용하여 제조될 수 있거나, 통상적인 기술(예를 들어, 우수한 분리를 달성하기 위해 적절한 용매 또는 용매의 혼합물을 사용하여 DAICEL Corp.에서 입수가능한 CHIRALPAK^{RTM} 및 CHIRALCEL^{RTM}과 같은 키랄 SFC 또는 HPLC 크로마토그래피 컬럼에서 분리됨)을 사용하여 분해될 수 있다. 화합물이 이중 결합을 함유하는 경우, 치환기는 E 또는 Z 배열일 수 있다. 화합물이 이치환된 사이클로알킬을 함유하는 경우, 사이클로알킬 치환기는 시스- 또는 트랜스-배열을 가질 수 있다. 모든 호변이성질체성 형태가 또한 포함되는 것으로 의도된다.

[0103] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는"은 주어진 병태, 증상, 또는 장애, 또는 질환의 감소 또는 억제, 또는 기준선 활성에서 생물학적 활성 또는 과정의 상당한 감소를 지칭한다.

[0104] 본원에 사용된 바와 같이, "환자," "대상체" 또는 "개체"는 상호교환가능하게 사용되며 인간 또는 비인간 동물을 지칭한다. 용어는 인간과 같은 포유동물을 포함한다. 전형적으로, 동물은 포유동물이다. 대상체는 또한 예를 들어, 영장류(예를 들어, 인간, 남성 또는 여성), 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 토끼, 마우스, 어류, 조류 등을 지칭한다. 특정 구현예에서, 대상체는 영장류이다. 바람직하게는, 대상체는 인간이다.

[0105] 어구 "약제학적으로 허용되는"은 물질, 조성물 또는 투여 형태가 제형을 포함하는 다른 성분, 및/또는 이로 치료되는 포유동물과 화학적으로 및/또는 독성학적으로 호환성이어야 함을 나타낸다.

[0106] 본원에 사용된 바와 같이, 임의의 질환 또는 장애의 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"라는 용어는 질환, 병태, 또는 장애를 퇴치할 목적으로 환자를 관리하고 돌보는 것을 지칭하며 증상 또는 합병증의 발병을 방지하거나, 증상 또는 합병증을 완화하거나, 질환, 병태 또는 장애를 제거하기 위해 본 개시내용의 화합물을 투여하는 것을 포함한다.

[0107] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "뇌졸중"은 당업계에서 일반적으로 허용되는 의미를 갖는다. 용어는 원인에 관계없이 손상된 혈류와 연관된 신경학적 결함의 발생을 광범위하게 지칭할 수 있다. 잠재적인 원인은 혈전증(thrombosis), 출혈(hemorrhage) 및 색전증(embolism)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 용어 "허혈성 뇌졸중"은 보다 구체적으로 혈류 차단으로 인해 유발되고 정도가 제한되는 뇌졸중의 유형을 지칭한다.

[0108] 본원에 사용된 바와 같이, 대상체는 이러한 대상체가 이러한 치료로부터 생물학적으로, 의학적으로 또는 삶의 질에 이익을 얻을 수 있는 경우(바람직하게는, 인간) "이를 필요로" 한다.

[0109] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "공동 투여하다"는 개체의 혈액에서 2개 활성제의 존재를 지칭한다. 공동 투여되는 활성제는 동시에 또는 순차적으로 전달될 수 있다.

[0110] 용어 "조합 요법" 또는 "와 조합하여" 또는 "약제학적 조합"은 본 개시내용에 기재된 치료적 병태 또는 장애를 치료하기 위해 2개 이상의 치료제를 투여하는 것을 지칭한다. 이러한 투여는 고정된 비율의 활성 성분을 갖는 단일 캡슐에서와 같이 실질적으로 동시적 방식으로 이들 치료제를 공동 투여하는 것을 포함한다. 대안적으로, 이러한 투여는 각 활성 성분에 대한 다중, 또는 별도의 용기(예를 들어, 캡슐, 분말, 및 액체)에서의 공동 투여를 포함한다. 분말 및/또는 액체는 투여 전에 원하는 용량으로 재구성되거나 희석될 수 있다. 게다가, 이러한 투여는 또한 특정 시간 제한 없이 서로에 대해 이전에, 동시에, 또는 순차적으로 투여되는 각 유형의 치료제의 사용을 포함한다. 각각의 경우에, 치료 레지멘은 본원에 기재된 병태 또는 장애의 치료 시 약물 조합의 유익한 효과를 제공할 것이다.

[0111] **II. 본 개시내용의 화합물**

[0112] 본 개시내용의 화합물은 E3 리가제(예를 들어, 세레블론 단백질)에 결합할 수 있는 분해 신호전달 모이어티(DSM), IRAK 결합 또는 표적 모이어티 및 임의적으로 DSM를 IRAK 결합 또는 표적 모이어티에 공유적으로 연결하는 링커를 포함한다.

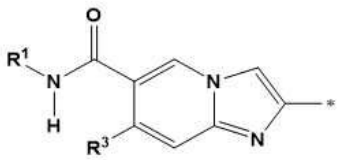
[0113] 제1 구현예에서, 본 개시내용의 화합물은 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

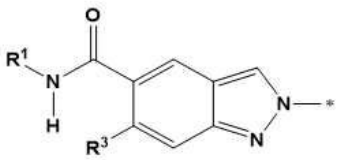
[0114] IRAK—L—DSM (A)

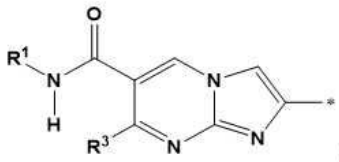
[0115] 여기서 화학식 (A)의 IRAK, L 및 DSM 부분은 상기 제1 측면에 기재된 바와 같다. 일부 구현예에서, 화학식 (A)의 DSM, IRAK 및 링커 부분은 아래에 기재된 바와 같다.

[0116] **A. IRAK4 결합 또는 표적 모이어티**

[0117] 본 개시내용의 제2 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물에 대해, IRAK는 화학식 (IA) 또는 (IB)로 표시된 IRAK4 결합 모이어티, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고:


(IA)

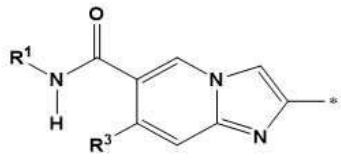

(IB)

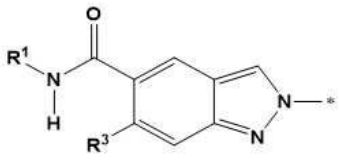

(IC),

[0118]

[0119] 다른 변수에 대한 정의는 제1 구현예에 정의된 바와 같다.

[0120] 본 개시내용의 제3 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물에 대해, IRAK는 화학식 (IA) 또는 (IB)로 표시된 IRAK4 결합 모이어티, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고:


(IA)


(IB)

[0121]

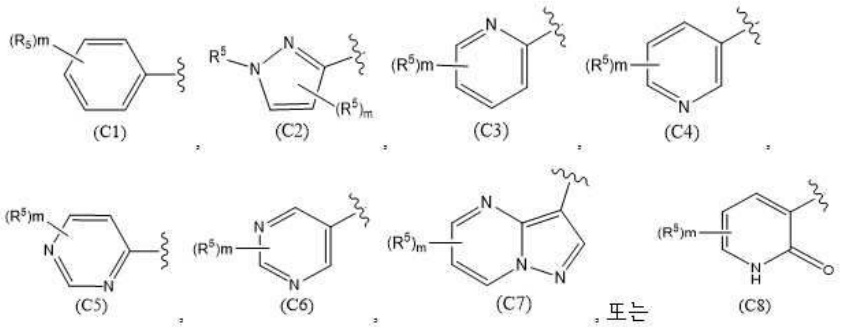
[0122] 다른 변수에 대한 정의는 제1 구현예에 정의된 바와 같다.

[0123] 본 개시내용의 제4 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), 또는 (IC) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며 여기서 R^1은 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환된 페닐; 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환된, 1 내지 2개의 질소를 갖는 5 또는 6 원 헤테로아릴; 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환될 수 있는, 산소 및 질소로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는 5 또는 6 원 부분적 또는 완전 포화 헤테로사이클; 고리 시스템이 1 내지 3개의 R^5로 임의적으로 치환된, 1, 2 또는 3개의 질소 원자를 갖는 9 내지 10 원 이환식 헤테로아릴로부터 선택되고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 또는 제3 구현예에 정의된 바와 같다.

[0124] 본 개시내용의 제5 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), 또는 (IC) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며 여기서 R^1은 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 페닐; 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피라졸; 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피리딘; 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피리돈; 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피리미딘; 및 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘으로부터 선택되고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 또는 제3 구현예에 정의된 바와 같다.

[0125] 본 개시내용의 제6 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), 또는 (IC) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며 여기서 R^1은 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 페닐; 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피라졸; 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피리딘; 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피리미딘; 및 1 내지 2개의 R^5로 임의적으로 치환된 피라졸로[1,5-*a*]피리미딘으로부터 선택되고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 또는 제3 구현예에 정의된 바와 같다.

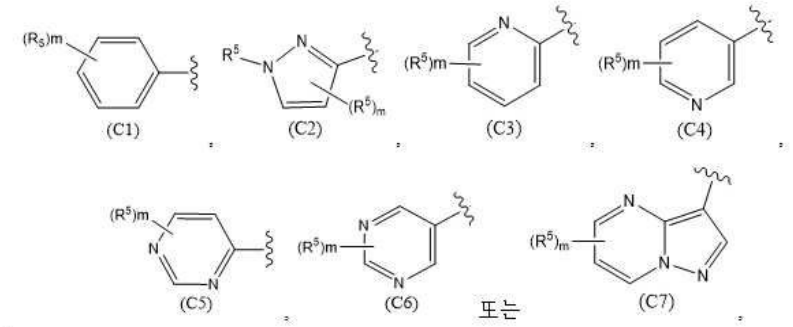
[0126] 본 개시내용의 제7 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), 또는 (IC) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며 여기서 R^1은 다음 화학식 중 하나로 표시되고:

[0127] 

;

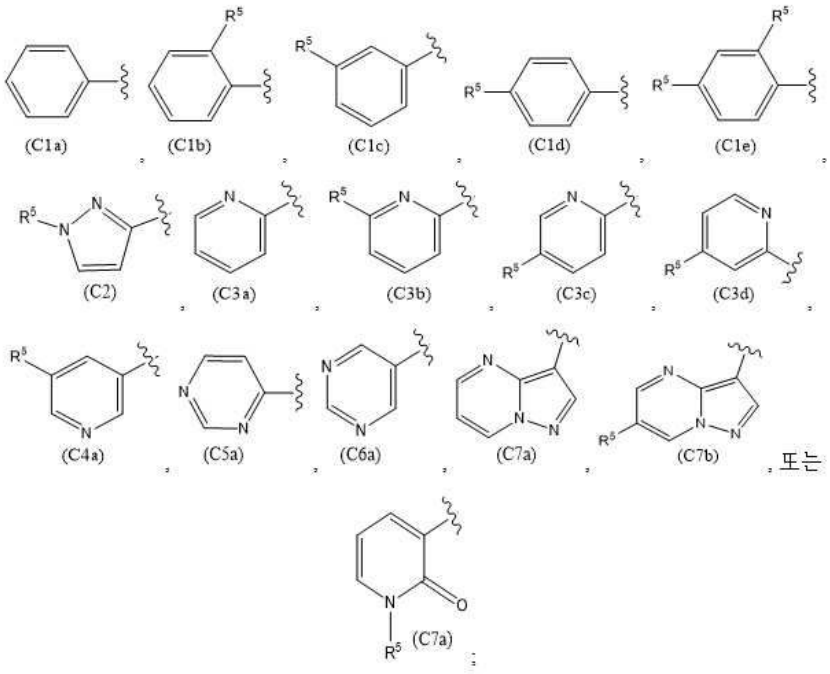
[0128] 여기서 m은 0, 1 또는 2이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 또는 제3 구현예에 정의된 바와 같다.

[0129] 본 개시내용의 제8 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), 또는 (IC) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며 여기서 R^1은 다음 화학식 중 하나로 표시되고:

[0130] 

[0131] 여기서 m은 0, 1 또는 2이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 또는 제3 구현예에 정의된 바와 같다.

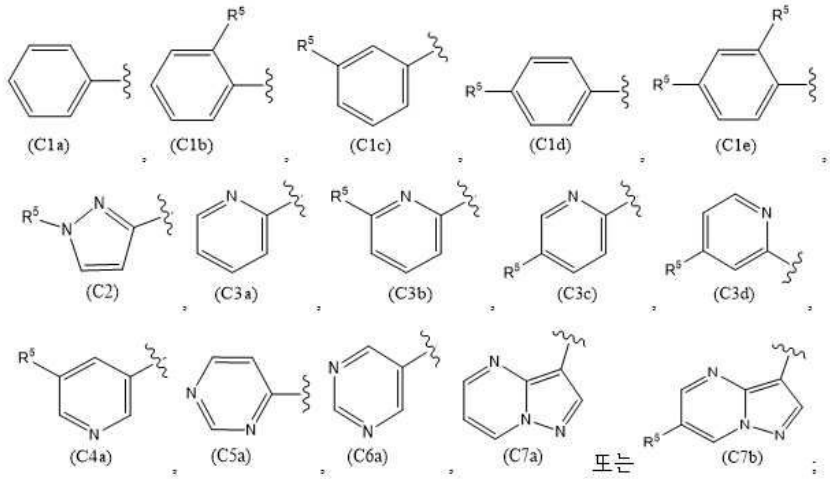
[0132] 본 개시내용의 제9 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), 또는 (IC) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며 여기서 R^1은 다음 화학식 중 하나로 표시되고:

[0133] 

;

[0134] 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 또는 제3 구현예에 정의된 바와 같다.

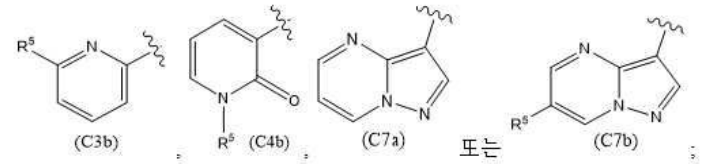
[0135] 본 개시내용의 제10 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), 또는 (IC) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며 여기서 R^1은 다음 화학식 중 하나로 표시되고:



[0136]

[0137] 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 또는 제3 구현예에 정의된 바와 같다.

[0138] 본 개시내용의 제11 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), 또는 (IC) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며 여기서 R^1은 다음 화학식 중 하나로 표시되고:



[0139]

[0140] 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 또는 제3 구현예에 정의된 바와 같다.

[0141] 본 개시내용의 제12 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), 또는 (IC) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며 여기서 R^1은 다음 화학식 중 하나로 표시되고:

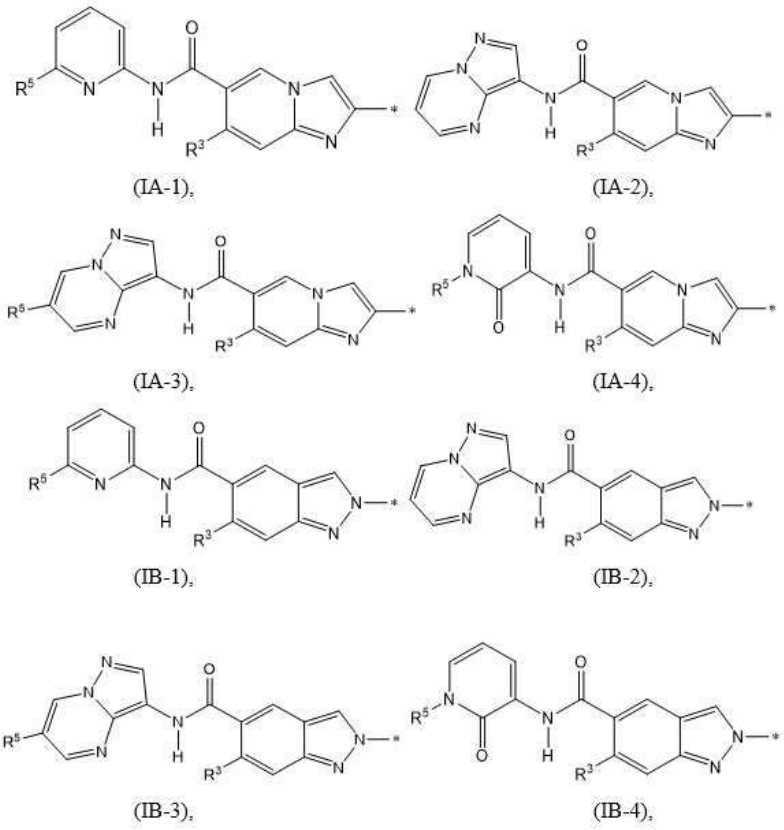


[0142]

[0143] 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 또는 제3 구현예에 정의된 바와 같다.

[0144] 본 개시내용의 제13 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), 또는 (IC) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며 여기서 R^2는 수소이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 또는 제12 구현예에 정의된 바와 같다.

[0145] 본 개시내용의 제14 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 다음 화학식 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이고:



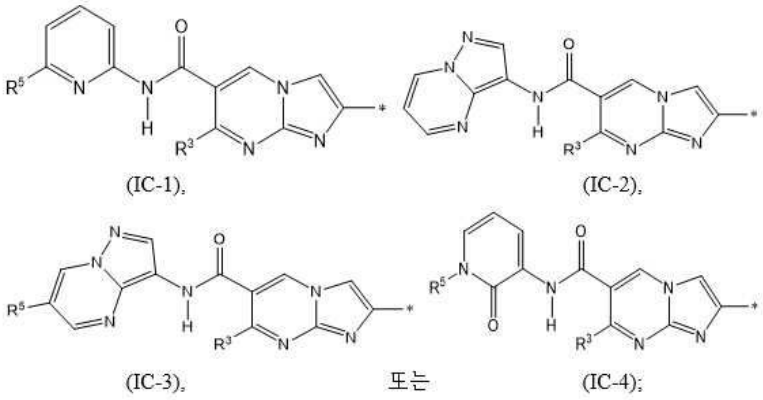
(IA-1), (IA-2),

(IA-3), (IA-4),

(IB-1), (IB-2),

(IB-3), (IB-4),

[0146]



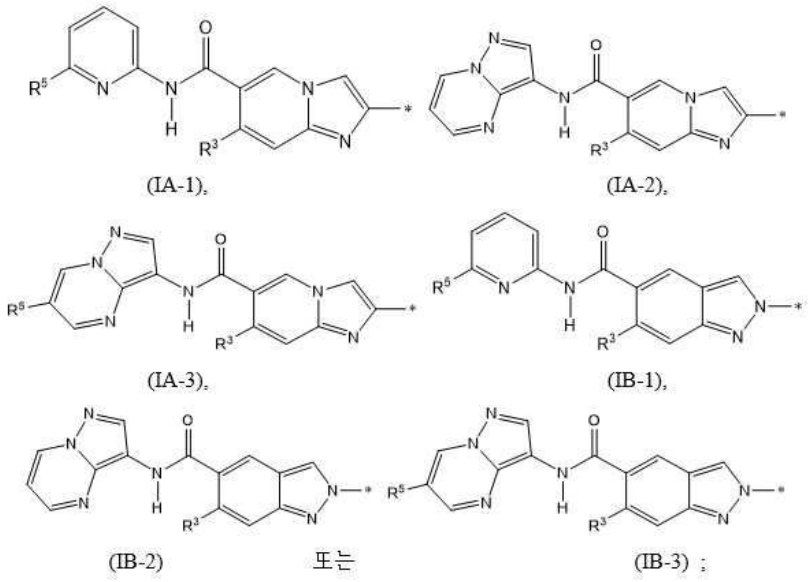
(IC-1), (IC-2),

(IC-3), 또는 (IC-4);

[0147]

[0148] 다른 변수에 대한 정의는 제1 구현예에 정의된 바와 같다.

[0149] 본 개시내용의 제15 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 다음 화학식 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이고:



(IA-1), (IA-2), (IA-3), (IB-1), (IB-2) 또는 (IB-3) ;

[0150]

[0151] 다른 변수에 대한 정의는 제1 구현예에 정의된 바와 같다.

[0152] 본 개시내용의 제16 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3), 또는 (IC-4) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며, 여기서 R^3은 C_{1-4}알킬 또는 $-OR^6$이고, 여기서 C_{1-4}알킬은 적어도 하나의 할로겐으로 임의적으로 치환되고; R^6은 C_{1-5}알킬이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 또는 제15 구현예에 정의된 바와 같다.

[0153] 본 개시내용의 제17 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3), 또는 (IC-4) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며, 여기서 R^3은 $-CF_3$ 또는 $-O-CH(CH_3)_2$이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 또는 제15 구현예에 정의된 바와 같다.

[0154] 본 개시내용의 제18 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3), 또는 (IC-4) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며, 여기서 R^3은 $-O-CH(CH_3)_2$이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 또는 제15 구현예에 정의된 바와 같다.

[0155] 본 개시내용의 제19 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3), 또는 (IC-4) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며, 여기서 R^5는 각각의 경우에 C_{1-4} 알킬, 할로겐, C_{1-4} 할로알킬, 및 C_{3-4}사이클로알킬로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 상기 C_{3-4}사이클로알킬은 1개의 할로로 임의적으로 치환되고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 또는 제18 구현예에 정의된 바와 같다.

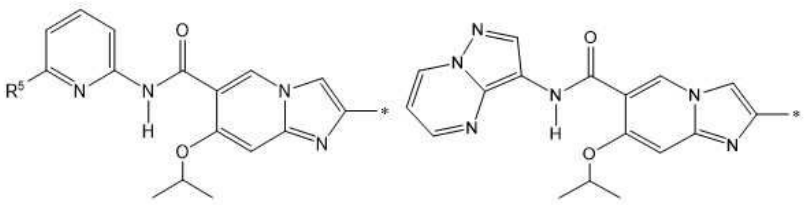
[0156] 본 개시내용의 제20 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3), 또는 (IC-4) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며, 여기서 R^5는 각각의 경우에 C_{1-4} 알킬, 할로겐, 및 C_{1-4} 할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제

5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 또는 제18 구현예에 정의된 바와 같다.

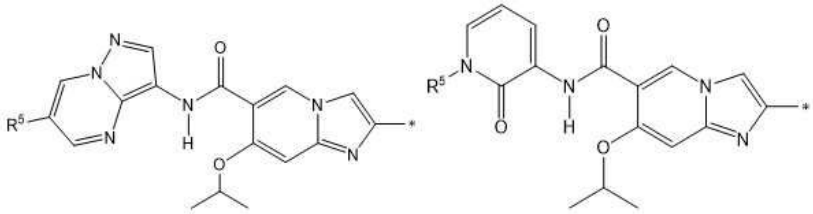
[0157] 본 개시내용의 제21 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3), 또는 (IC-4) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며, 여기서 R^5는 각각의 경우에 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, F, 사이클로프로필, 및  로부터 독립적으로 선택되고; 다른 변수에 대한 정의는 제19 또는 제20 구현예에 정의된 바와 같다.

[0158] 본 개시내용의 제22 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (I), (IA), (IB), (IC), (IA-1), (IA-2), (IA-3), (IA-4), (IB-1), (IB-2), (IB-3), (IB-4), (IC-1), (IC-2), (IC-3), 또는 (IC-4) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며, 여기서 R^5는 각각의 경우에 $-CH_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$ 및 F로부터 독립적으로 선택되고; 다른 변수에 대한 정의는 제19 또는 제20 구현예에 정의된 바와 같다.

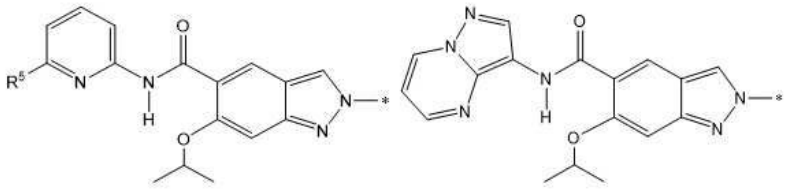
[0159] 본 개시내용의 제23 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 다음 화학식 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이고:



(IA-1a), (IA-2a),

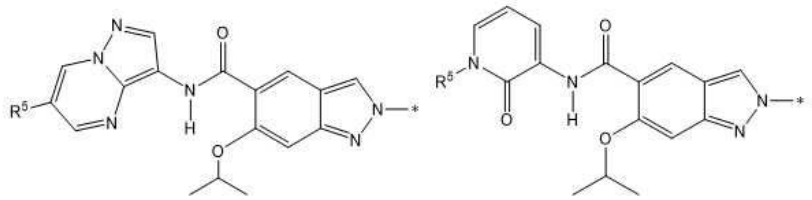


(IA-3a), (IA-4a),

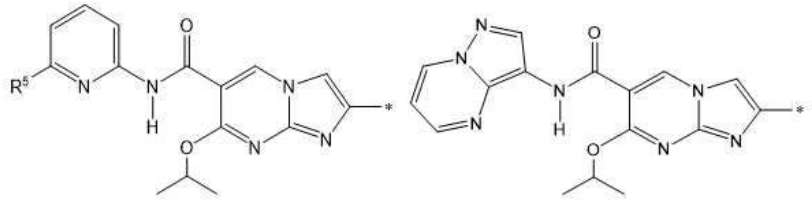


(IB-1a), (IB-2a),

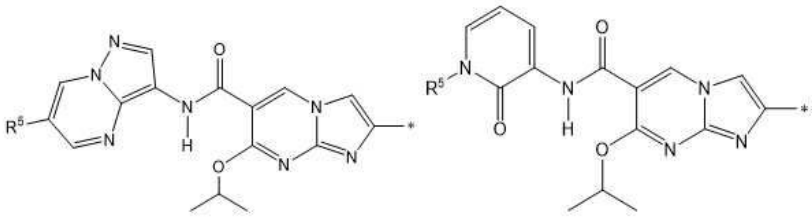
[0160]



(IB-3a), (IB-4a),



(IC-1a), (IC-2a),

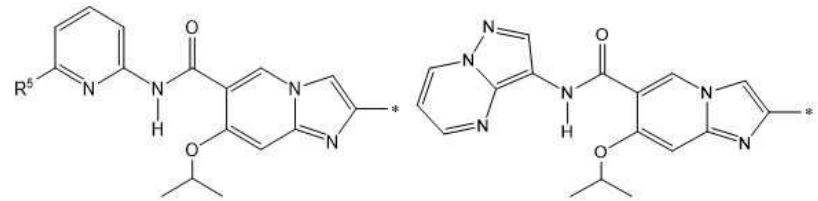


(IC-3a), (IC-4a),

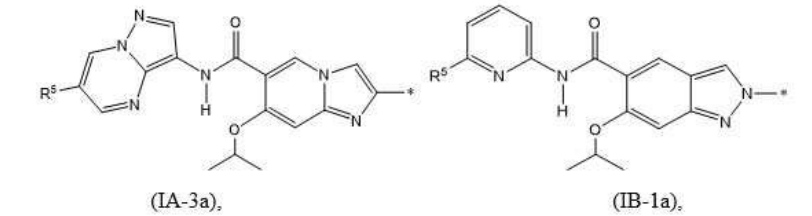
[0161]

[0162] 여기서 R^5는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 할로알킬 또는 C_{3-4}사이클로알킬이고, 여기서 상기 C_{3-4}사이클로알킬은 1개의 할로로 임의적으로 치환되고; 다른 변수에 대한 정의는 제1 구현예에 정의된 바와 같다.

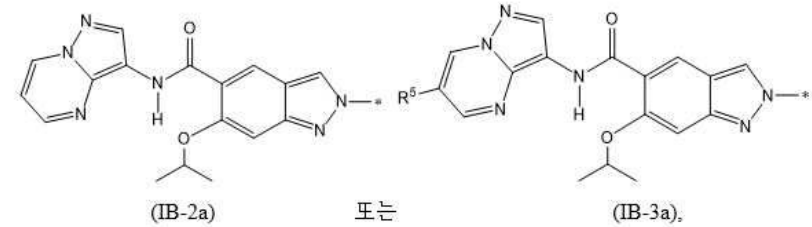
[0163] 본 개시내용의 제24 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 다음 화학식 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이고:



(IA-1a), (IA-2a),



(IA-3a), (IB-1a),



(IB-2a) 또는 (IB-3a),

[0164]

[0165] 여기서 R^5는 C_{1-3} 알킬 또는 C_{1-3} 할로알킬이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1 구현예에 정의된 바와 같다.

[0166] 본 개시내용의 제25 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화

학식 (IA-1a), (IA-2a), (IA-3a), (IA-4a), (IB-1a), (IB-2a), (IB-3a), (IB-4a), (IC-1a), (IC-2a), (IC-3a), 또는 (IC-4a) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며, 여기서 R^5는 CH_3, CHF_2, CF_3, 사이클로프로필,



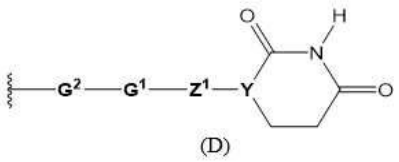
또는 이고; 다른 변수에 대한 정의는 제23 또는 제24 구현예에 정의된 바와 같다.

[0167] 본 개시내용의 제26 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, IRAK는 화학식 (IA-1a), (IA-2a), (IA-3a), (IA-4a), (IB-1a), (IB-2a), (IB-3a), (IB-4a), (IC-1a), (IC-2a), (IC-3a), 또는 (IC-4a) 중 하나로 표시된 IRAK4 결합 모이어티이며, 여기서 R^5는 CH_3, CHF_2 또는 CF_3이고; 다른 변수에 대한 정의는 제23 또는 제24 구현예에 정의된 바와 같다.

[0168] **B. 분해 신호전달 모이어티(DSM)**

[0169] 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에서 분해 신호전달 모이어티(DSM)는 E3 유비퀴틴 리가제(예를 들어, 세레블론 단백질)에 결합하는 적합한 모이어티, 예를 들어, "Ikaros 및 Aiolos의 삼환식 분해제"라는 발명의 명칭의 WO2020/210630; "의학적 치료용 헤테로환식 화합물"이라는 발명의 명칭의 WO2020/181232; "표적화 단백질 분해"라는 발명의 명칭의 WO2020/132561; "스피로환식 화합물"이라는 발명의 명칭의 WO2019/204354; "표적화 단백질 분해를 위한 분해제 및 데그론"이라는 발명의 명칭의 WO2019/099868; "단백질 분해를 위한 N/O-연결된 데그론 및 데그로니머"라는 발명의 명칭의 WO2018/237026; "표적 단백질 분해를 위한 아민-연결된 C3-글루타리미드 데그로니머"라는 발명의 명칭의 WO2017/197051; "표적 단백질 분해를 위한 헤테로환식 데그로니머"라는 발명의 명칭의 WO2017/197055; "표적 단백질 분해를 위한 스피로환식 데그로니머"라는 발명의 명칭의 WO2017/197036; "표적 단백질 분해를 위한 C3-탄소 연결된 글루타리미드 데그로니머"라는 발명의 명칭의 WO2017/197046; 및 "표적 단백질 분해를 위한 브로모도메인 표적화 데그로니머"라는 발명의 명칭의 WO2017/197056에 기재된 데그론 또는 E3 유비퀴틴 리가제 결합 또는 표적 모이어티일 수 있다. 사용될 수 있는 다른 분해 신호전달 모이어티 또는 E3 유비퀴틴 리가제 결합 또는 표적 모이어티는 WO2015/160845; WO2016/105518; WO2016/118666; WO2016/149668; WO2016/197032; WO2016/197114; WO2017/007612; WO2017/011371; WO2017/011590; WO2017/030814; WO2017/046036; WO2017/176708; WO2017/176957; WO2017/180417; WO2018/053354; WO2018/071606; WO2018/102067; WO2018/102725; WO2018/118598; WO2018/119357; WO2018/119441; WO2018/119448; WO2018/140809; WO2018/144649; WO2018/119448; WO2018/226542; WO2019/023553, WO2019/195201, WO2019/199816, 및 WO2019/099926에 기재된 것들이다. 위에 참조된 PCT 공개의 전체 교시는 본원에 참조로 포함된다.

[0170] 본 개시내용의 제27 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D)의 분해 신호전달 모이어티이며:



(D)

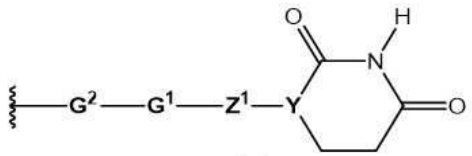
[0171] .

[0172] 여기서 는 링커 L에 대한 결합을 나타내고; Y는 CR^{D1} 또는 N이고; Z^1은 결합, $-NR^{D2}-$, -O- 및 $-CH_2-$로부터 선택되고; G^1은 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 부분적 포화 4- 내지 11-원 헤테로사이클로부터 선택되고; 여기서 G^1로 표시된 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 부분적 포화 4- 내지 11-원 헤테로사이클은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{D3}으로 임의적으로 치환되고; G^2는

[0173] Het_1, *-NR^{D4}-C_{4-6} 사이클로알킬-‡, *-NR^{D4}-Het_1-‡, *-NR^{D4}-Het_1-C_{1-4} 알킬-‡, *-C_{1-4} 알킬-$C(R^{D1})$=Het_1-‡, *-C(O)-C_{1-4} 알킬-Het_1-‡, *-Het_1-C_{1-6} 알킬-‡, *-Het_1-O-‡, *-C(O)-C_{1-4} 알킬-Het_1-C(O)-‡, *-C(O)- Het_1-C(O)-‡, *-C(O)-페닐-C_{1-4} 알킬-NHC(O)-‡, *-C(O)-C_{1-6} 알킬-NR^{D4}-‡, *-NR^{D4}-사이클로알킬-**, *-O-Het_1-‡, 또는 *-NR^{D4}-C_{1-4}알킬-Het_1-‡ 로부터 선택되고; 여기서 *— 는 링커 L에 대한 결합을 나타내고, ‡— 는 G^1에 대한 결합을 나타내고; Het_1은 4- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클 또는 7- 내지 11-원 이환식 헤테로사이클이며, 각각은 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{D5}로 임의적으로 치환되고; R^{D1}은 H, C_{1-6} 알킬, 또는 할로겐으로부터 선택되고; R^{D2}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; R^{D3}은 각각의 경우에 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4}할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^{D4}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; R^{D5}는 각각의 경우에 H, 할로겐, 하이드록실, C_{1-4} 알킬, C_{1-4}할로알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 또는 제26 구현예에 정의된 바와 같다.

[0174]

[0175] 본 개시내용의 제28 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D)의 분해 신호전달 모이어티이며:



(D)

[0176] ,

[0177] 여기서 ‡— 는 링커 L에 대한 결합을 나타내고; Y는 CR^{D1} 또는 N이고; Z^1은 결합, -NR^{D2}-, -O- 및 -CH_2-로부터 선택되고; G^1은 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 부분적 포화 4- 내지 11-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 G^1로 표시된 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 부분적 포화 4- 내지 11-원 헤테로사이클은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{D3}으로 임의적으로 치환되고; G^2는

[0178] Het_1, *-NR^{D4}-Het_1-‡, *-NR^{D4}-Het_1-C_{1-4} 알킬-‡, *-C_{1-4} 알킬-$C(R^{D1})$=Het_1-‡, *-C(O)-C_{1-4} 알킬-Het_1-‡, *-Het_1-C_{1-6} 알킬-‡, *-Het_1-O-‡, *-C(O)-C_{1-4} 알킬-Het_1-C(O)-‡, *-C(O)- Het_1-C(O)-‡, *-C(O)-페닐-C_{1-4} 알킬-NHC(O)-‡ 로부터 선택되며; 여기서 *— 는 링커 L에 대한 결합을 나타내고, ‡— 는 G^1에 대한 결합을 나타내고; Het_1은 4- 내지 7-원 단환식 헤테로사이클 또는 7- 내지 11-원 이환식 헤테로사이클이며, 각각은 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{D5}로 임의적으로 치환되고; R^{D1}은 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로겐으로부터 선택되고; R^{D2}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; R^{D3}은 각각의 경우에 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬, 및 C_{1-4}할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^{D4}는 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; R^{D5}는 각각의 경우에 H, 할로겐, 하이드록실, C_{1-4} 알킬, C_{1-4}할로알킬, 및 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택되고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 또는 제26 구현예에 정의된 바와 같다.

[0179]

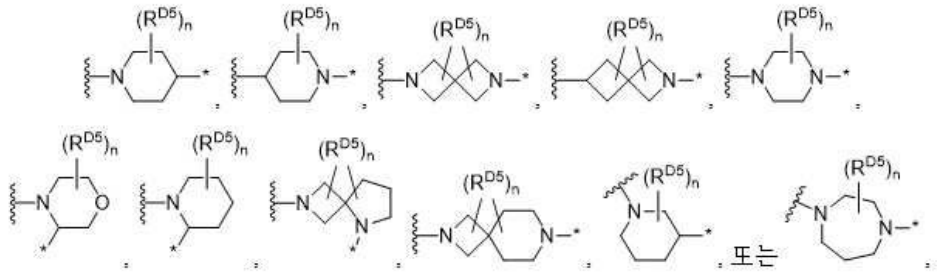
[0180] 본 개시내용의 제29 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학

식 (D)의 분해 신호전달 모이어티이며, 여기서 Het_1은 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 4 내지 7 원 단환식 포화 헤테로사이클 또는 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 7 내지 8 원 포화 스피로 이환식 헤테로사이클이며, 각각은 1 또는 2개의 R^{D5}로 임의적으로 치환되고; 다른 변수에 대한 정의는 제27 또는 제28 구현예에 정의된 바와 같다.

[0181] 본 개시내용의 제30 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D)의 분해 신호전달 모이어티이며, 여기서 Het_1은 피페리딘, 피페라진, 1,4-디아제판, 모르폴린, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 2,5-디아자스피로[3.4]옥탄, 2,7-디아자스피로[3.5]노난, 또는 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄이며, 각각은 1 또는 2개의 R^{D5}로 임의적으로 치환되고; 다른 변수에 대한 정의는 제27 또는 제28 구현예에 정의된 바와 같다.

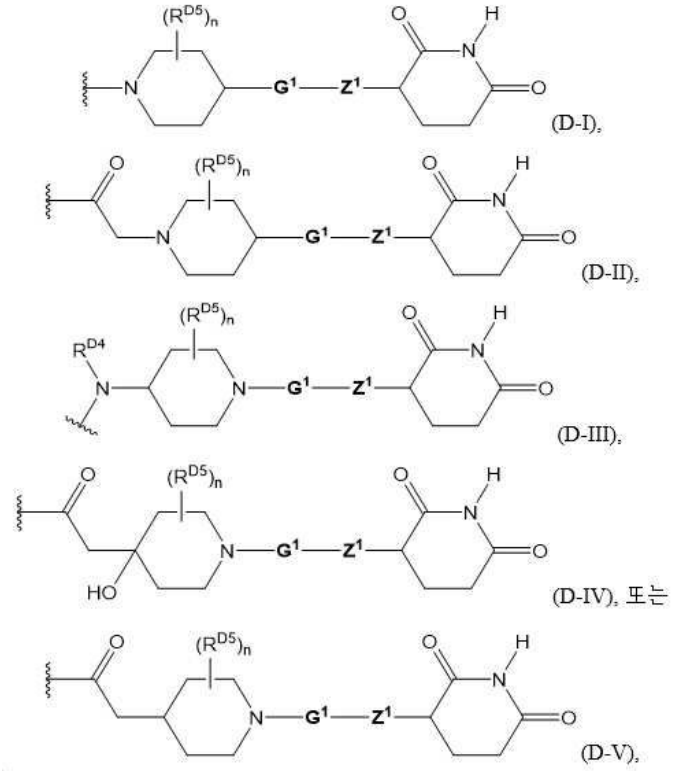
[0182] 본 개시내용의 제31 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D)의 분해 신호전달 모이어티이며 여기서 Het_1은 피페리딘, 피페라진, 2-아자스피로[3.3]헵탄, 또는 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄이며, 각각은 1 또는 2개의 R^{D5}로 임의적으로 치환되고; 다른 변수에 대한 정의는 제27 또는 제28 구현예에 정의된 바와 같다.

[0183] 본 개시내용의 제32 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D)의 분해 신호전달 모이어티이며, 여기서 Het_1은 다음 화학식 중 임의의 하나로 표시되고:

[0184] 

[0185] 여기서 n은 0, 1 또는 2이고, ⁓는 링커 L에 대한 직접적 또는 간접적 결합을 나타내고, —*는 G^1에 대해 직접적으로 또는 간접적으로 나타내고 다른 변수에 대한 정의는 제30 구현예에 정의된 바와 같다.

[0186] 본 개시내용의 제33 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV), 또는 (D-V)의 분해 신호전달 모이어티이며:



(D-I),

(D-II),

(D-III),

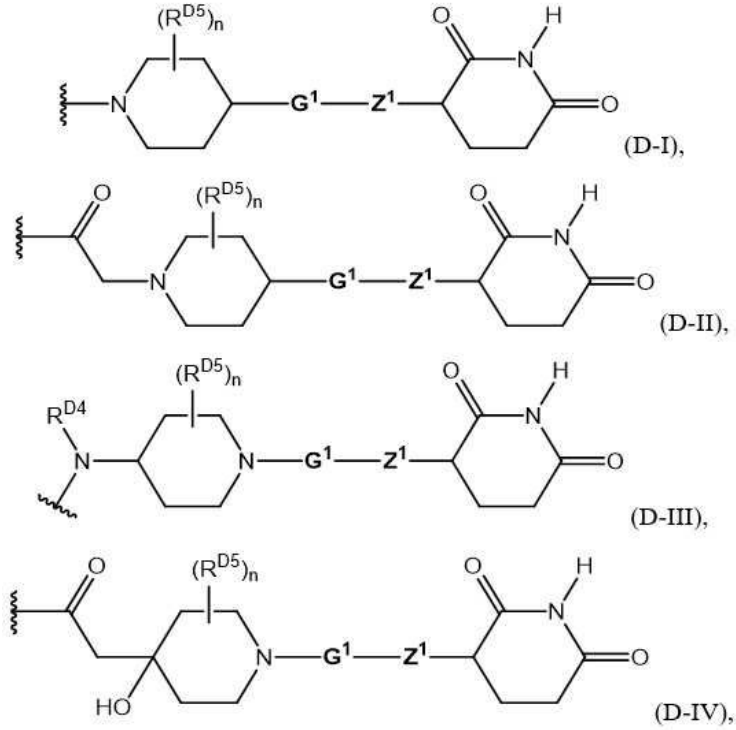
(D-IV), 또는

(D-V),

[0187]

[0188] 여기서 ⌇ 는 링커 L에 대한 결합을 나타내고; Z^1은 결합, $-NR^{D2}-$ 및 -O-로부터 선택되고; G^1은 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 부분적 포화 4- 내지 11-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 G^1로 표시된 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 부분적 포화 4- 내지 11-원 헤테로사이클은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{D3}으로 임의적으로 치환되고; R^{D2}는 C_{1-3} 알킬이고; R^{D3}은 각각의 경우에 H, 할로겐 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^{D4}는 C_{1-3} 알킬이고; R^{D5}는 할로겐이고; n은 0, 1 또는 2이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 또는 제32 구현예에 정의된 바와 같다.

[0189] 본 개시내용의 제34 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D-I), (D-II), (D-III) 또는 (D-IV)의 분해 신호전달 모이어티이며:



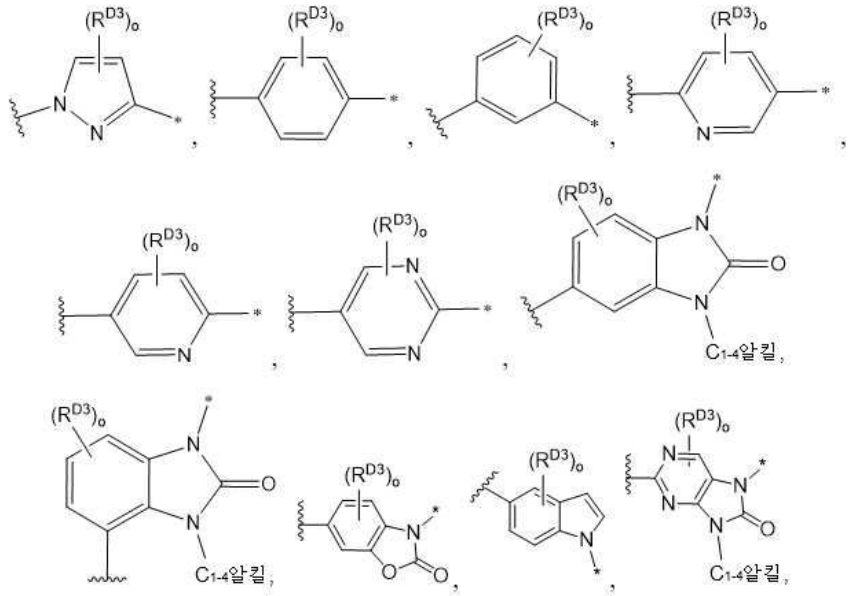
[0190]

[0191] 여기서 ⌇—는 링커 L에 대한 결합을 나타내고; Z^1은 결합, $-NR^{D2}-$ 및 -O-로부터 선택되고; G^1은 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 부분적 포화 4- 내지 11-원 헤테로사이클로부터 선택되며; 여기서 G^1로 표시된 6- 내지 10-원 아릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴 및 부분적 포화 4- 내지 11-원 헤테로사이클은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{D3}으로 임의적으로 치환되고; R^{D2}는 C_{1-3} 알킬이고; R^{D3}은 각각의 경우에 H, 할로겐 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^{D4}는 C_{1-3} 알킬이고; R^{D5}는 할로겐이고; n은 0, 1 또는 2이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 또는 제32 구현예에 정의된 바와 같다.

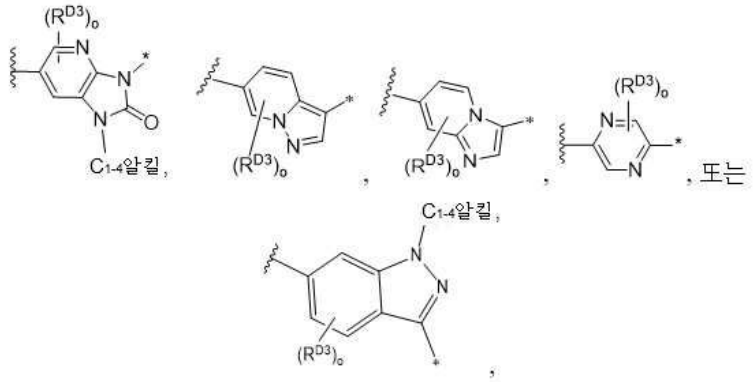
[0192] 본 개시내용의 제35 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV), 또는 (D-V)의 분해 신호전달 모이어티이며, 여기서 G^1은 페닐, 피라졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온, 벤조[d]옥사졸-2(3H)-온, 7,9-디하이드로-8H-퓨린-8-온, 1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온, 피라지닐, 인다졸릴, 및 인돌릴로부터 선택되며, 각각은 1 또는 2개의 R^{D3}으로 임의적으로 치환되고; 다른 변수에 대한 정의는 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 또는 제34 구현예에 정의된 바와 같다.

[0193] 본 개시내용의 제36 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV), 또는 (D-V)의 분해 신호전달 모이어티이며 여기서 G^1은 페닐, 피라졸릴, 피리디닐 및 피리미디닐, 1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온, 인다졸릴, 및 인돌릴로부터 선택되며, 각각은 1 또는 2개의 R^{D3}으로 임의적으로 치환되고; 다른 변수에 대한 정의는 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 또는 제34 구현예에 정의된 바와 같다.

[0194] 본 개시내용의 제37 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV), 또는 (D-V)의 분해 신호전달 모이어티이며, 여기서 G^1은 다음 화학식 중 임의의 하나로 표시되고:



[0195]

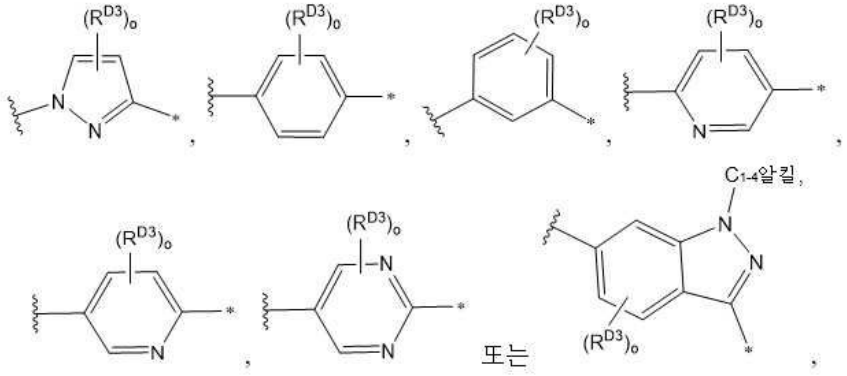


[0196]

[0197] 여기서 o는 0, 1 또는 2이고, ⁀는 G^2에 대한 결합을 나타내고, —*는 Z^1에 대한 결합을 나타내고; 다른 변수에 대한 정의는 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 또는 제34 구현예에 정의된 바와 같다.

[0198] 본 개시내용의 제38 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV), 또는 (D-V)의 분해 신호전달 모이어티이며, 여기서 G^1은 6- 내지 10-원 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이며; 여기서 G^1로 표시된 6- 내지 10-원 아릴 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴은 각각 1 또는 2개의 R^{D3}으로 임의적으로 치환되고; 다른 변수에 대한 정의는 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 또는 제34 구현예에 정의된 바와 같다.

[0199] 본 개시내용의 제39 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV), 또는 (D-V)의 분해 신호전달 모이어티이며, 여기서 G^1은 다음 화학식 중 임의의 하나로 표시되고:

[0200] 

[0201] 여기서 o는 0, 1 또는 2이고, $\overset{}{\sim}$는 G^2에 대한 결합을 나타내고, $\overset{}{-}*$는 Z^1에 대한 결합을 나타내고; 다른 변수에 대한 정의는 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 또는 제34 구현예에 정의된 바와 같다.

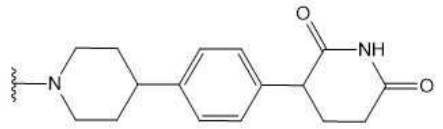
[0202] 본 개시내용의 제40 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV), 또는 (D-V)의 분해 신호전달 모이어티이며 여기서 R^{D1}은 H, $-CH_3$ 또는 F이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 제35, 제36, 제37, 제38, 또는 제39 구현예에 정의된 바와 같다.

[0203] 본 개시내용의 제41 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV), 또는 (D-V)의 분해 신호전달 모이어티이며, 여기서 R^{D2}는 H이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 제35, 제36, 제37, 제38, 제39, 또는 제40 구현예에 정의된 바와 같다.

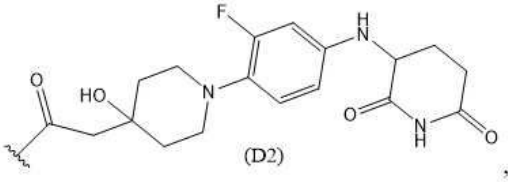
[0204] 본 개시내용의 제42 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV), 또는 (D-V)의 분해 신호전달 모이어티이며 여기서 R^{D3}은 각각의 경우에 H, Cl, F 및 $-CH_3$으로부터 독립적으로 선택되고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 제35, 제36, 제37, 제38, 제39, 제40, 또는 제41 구현예에 정의된 바와 같다.

[0205] 본 개시내용의 제43 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV), (D-V)의 분해 신호전달 모이어티이며, 여기서 R^{D4}는 $-CH_3$이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 제35, 제36, 제37, 제38, 제39, 제40, 제41, 또는 제42 구현예에 정의된 바와 같다.

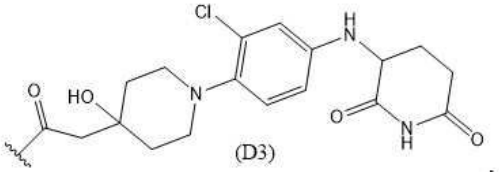
[0206] 본 개시내용의 제44 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 화학식 (D), (D-I), (D-II), (D-III), (D-IV), (D-V)의 분해 신호전달 모이어티이며 여기서 R^{D5}는 각각의 경우에 독립적으로 F 또는 OH이고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 제35, 제36, 제37, 제38, 제39, 제40, 제41, 제42, 또는 제43 구현예에 정의된 바와 같다. 본 개시내용의 제45 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, DSM은 L에 부착된 다음 중 임의의 하나를 나타내고:



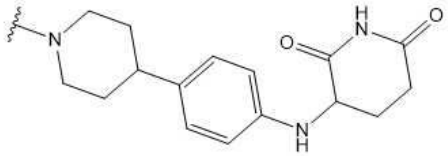
(D1),



(D2),

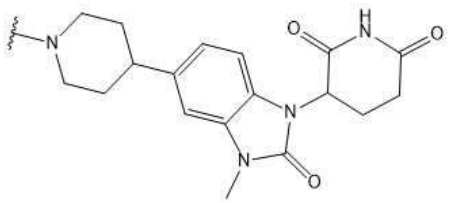


(D3),

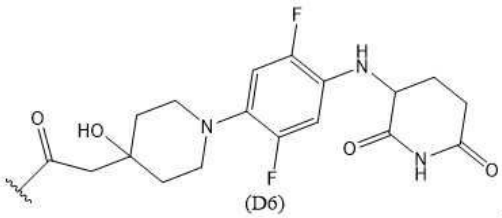


(D4),

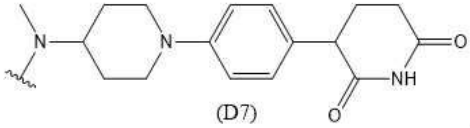
[0207]



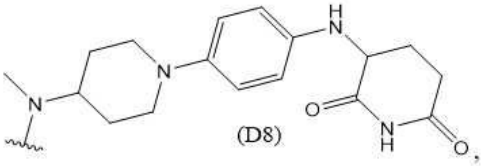
(D5),



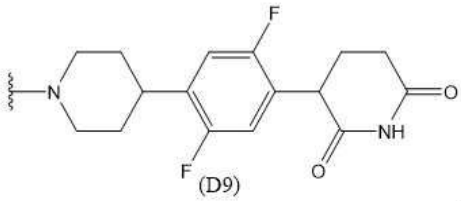
(D6),



(D7),

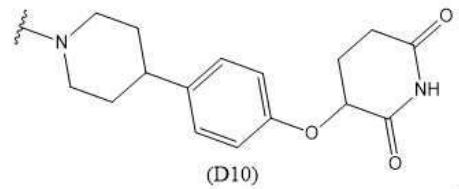


(D8),

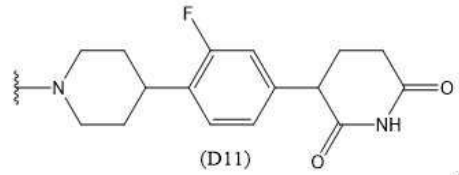


(D9),

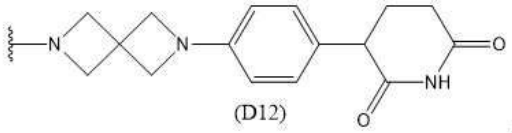
[0208]



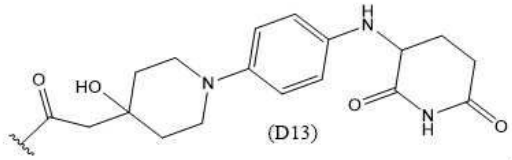
(D10),



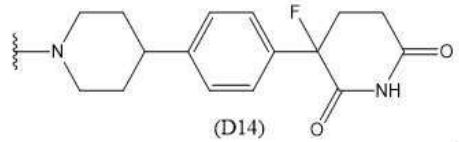
(D11),



(D12),

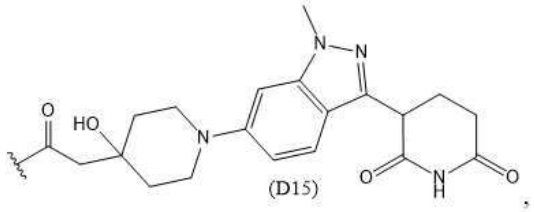


(D13),

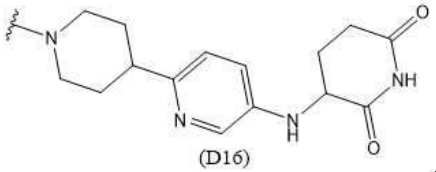


(D14),

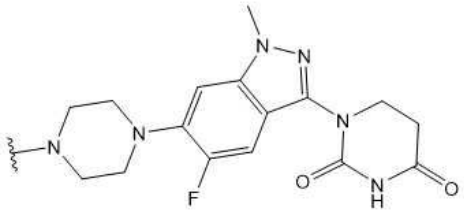
[0209]



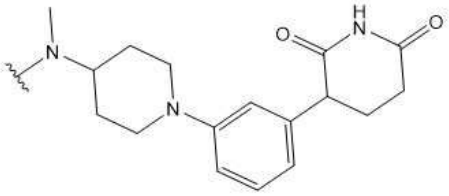
(D15),



(D16),

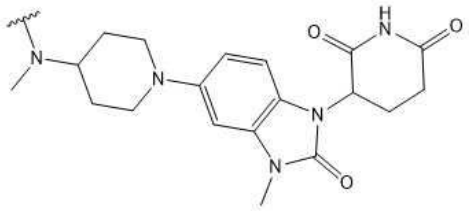


(D17),



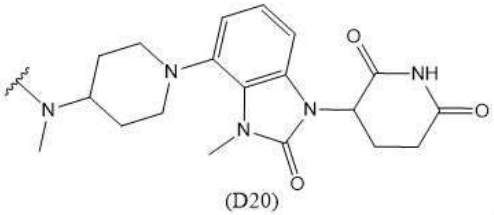
(D18),

[0210]



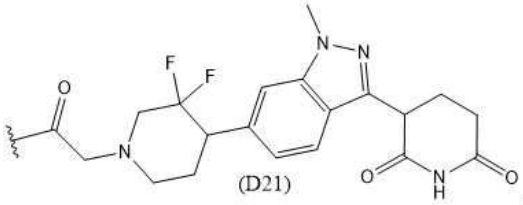
(D19)

,



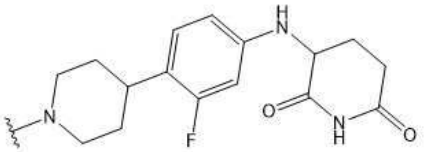
(D20)

,



(D21)

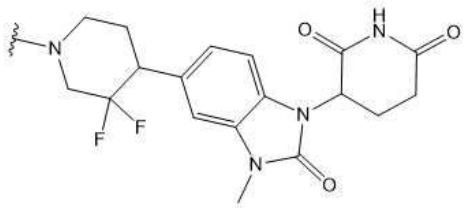
,



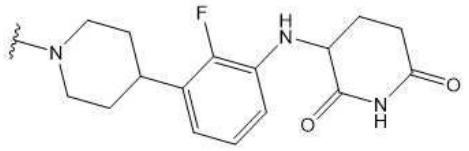
(D22)

,

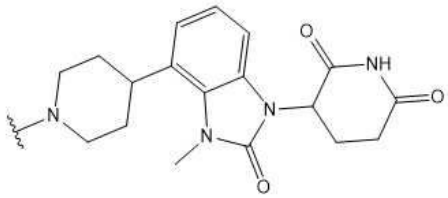
[0211]



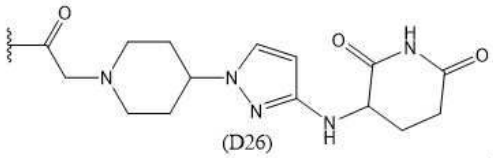
(D23),



(D24),

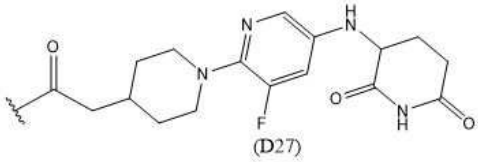


(D25),

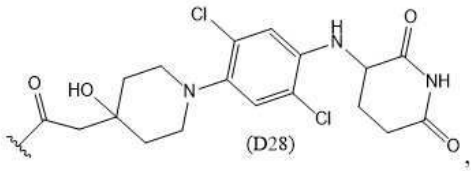


(D26),

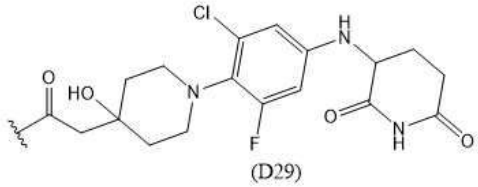
[0212]



(D27),



(D28),

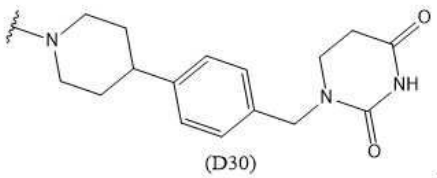


(D29),



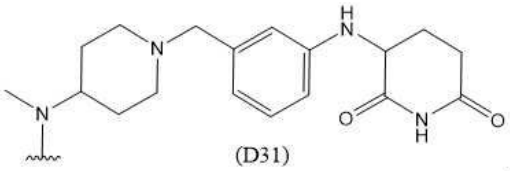
(D29a),

[0213]



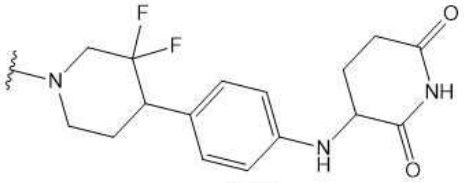
(D30)

,



(D31)

,



(D32)

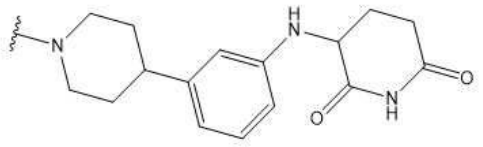
,



(D33)

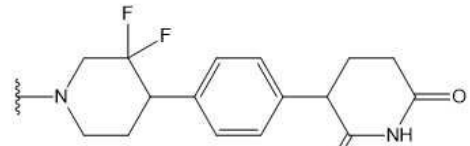
,

[0214]



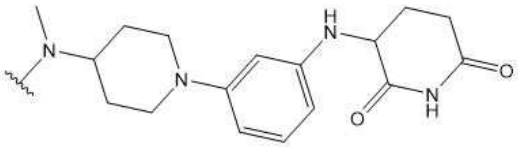
(D34)

,



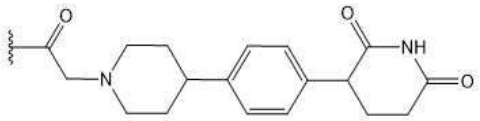
(D35)

,



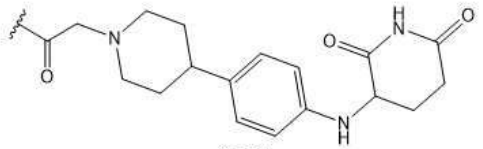
(D36)

,



(D37)

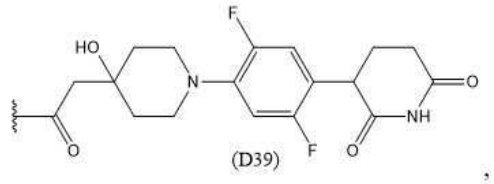
,

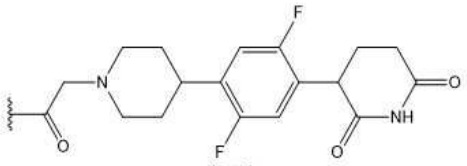


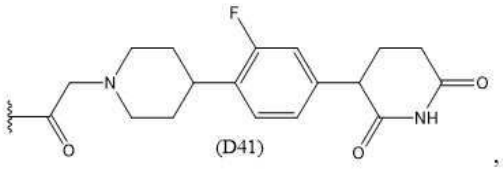
(D38)

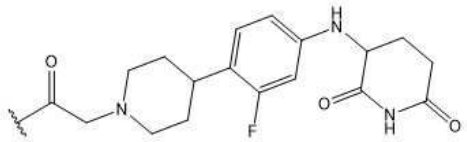
,

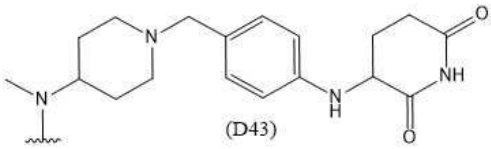
[0215]


(D39),

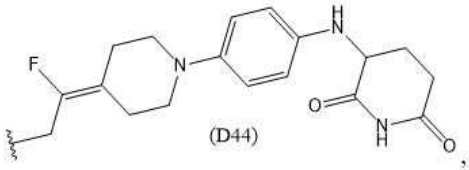

(D40),

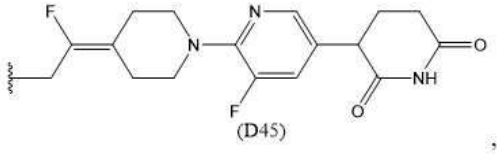

(D41),

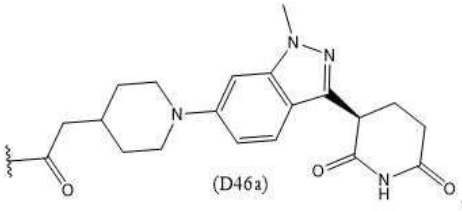

(D42),

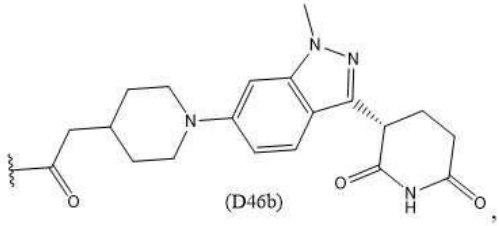

(D43),

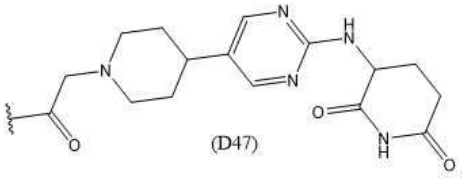
[0216]


(D44),

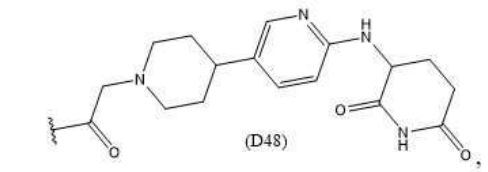

(D45),


(D46a),

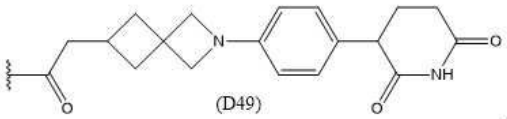

(D46b),


(D47),

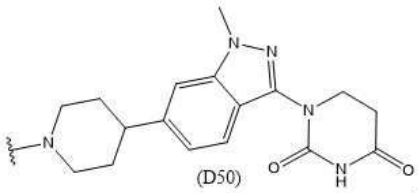
[0217]



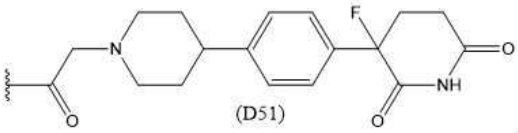
(D48),



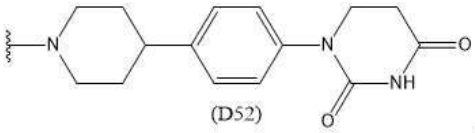
(D49),



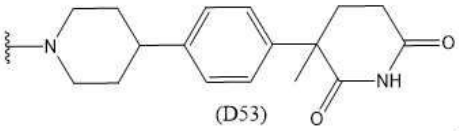
(D50),



(D51),

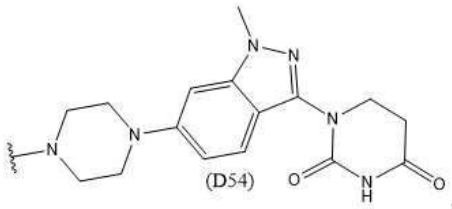


(D52),

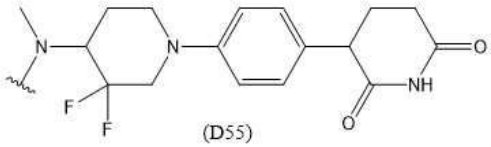


(D53),

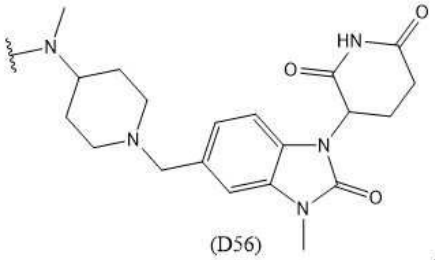
[0218]



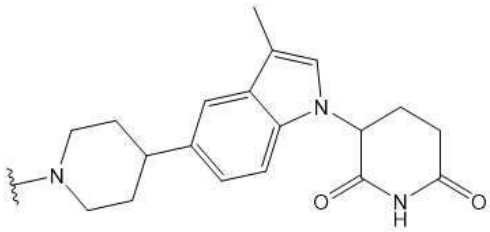
(D54),



(D55),

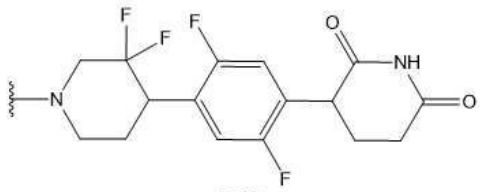


(D56),

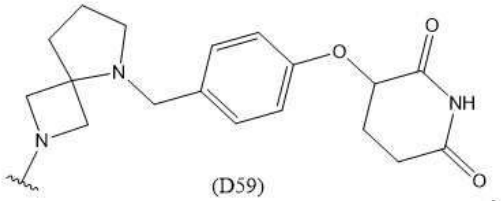


(D57),

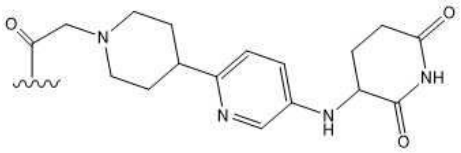
[0219]



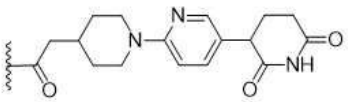
(D58),



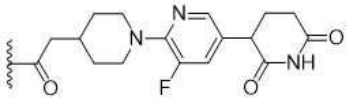
(D59),



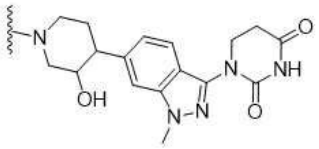
(D60),



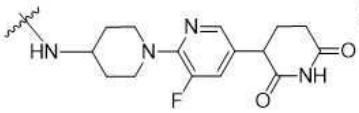
(D61),



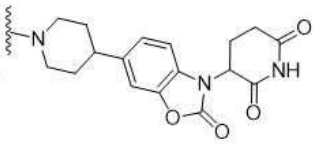
(D62),



(D63),

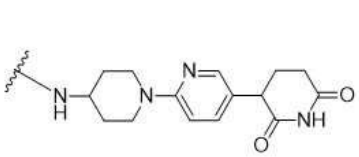


(D64),

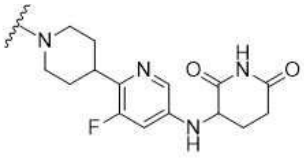


(D65),

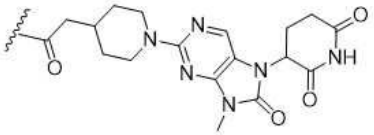
[0220]



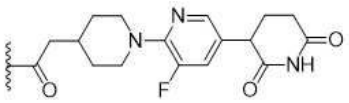
(D66)



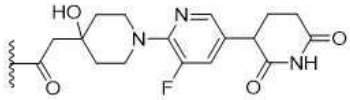
(D67)



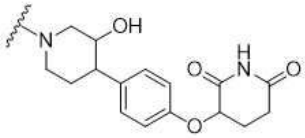
(D68)



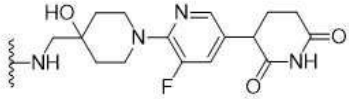
(D69)



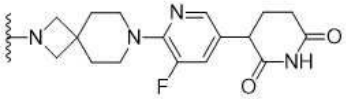
(D70)



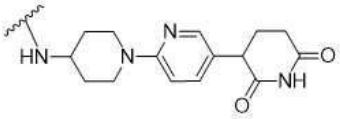
(D71)



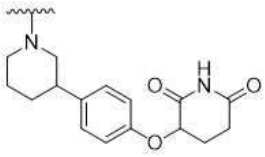
(D72)



(D73)

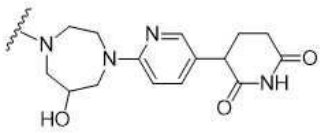


(D74)

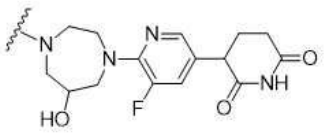


(D75)

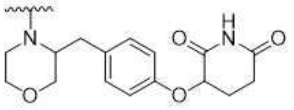
[0221]



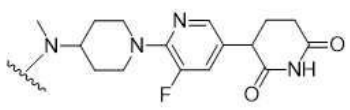
(D76),



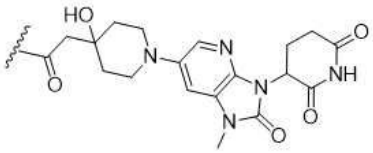
(D77),



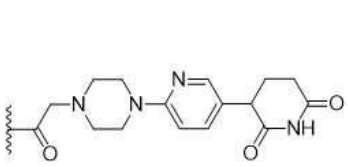
(D78),



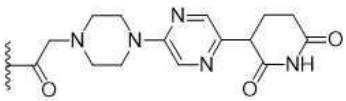
(D79),



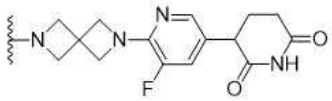
(D80),



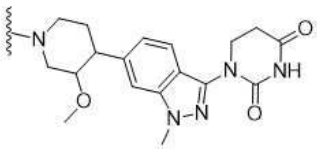
(D81),



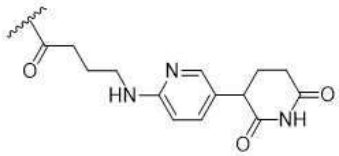
(D82),



(D83),

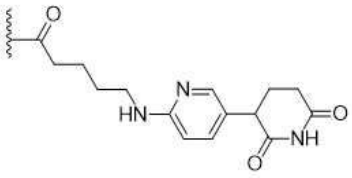


(D84),

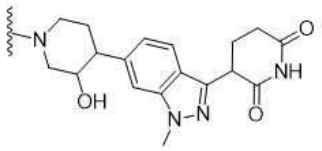


(D85),

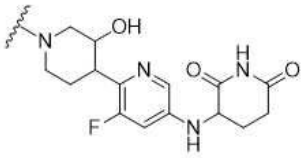
[0222]



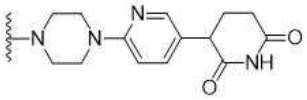
(D86),



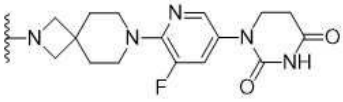
(D87),



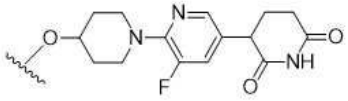
(D88),



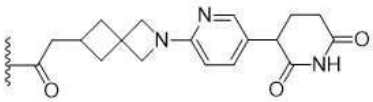
(D89),



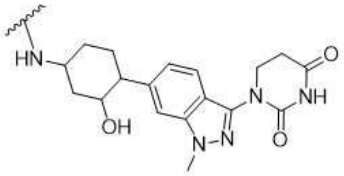
(D90),



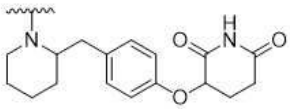
(D91),



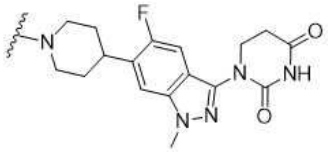
(D92),



(D93),

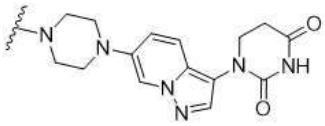


(D94),

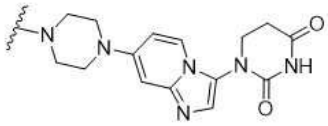


(D95),

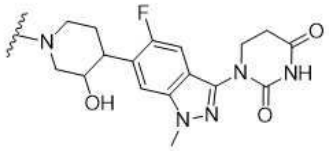
[0223]



(D96),



(D97), 또는



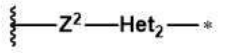
(D98);

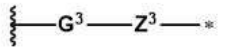
[0224]

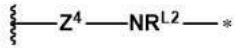
[0225] 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 또는 제26 구현예에 정의된 바와 같다.

[0226] **C. 링커**

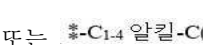
[0227] 본 개시내용의 제46 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, L은 결합, C_{1-8} 알킬이거나 화학식 (L-1), (L-2) 또는 (L-3)으로 표시되며:

(a)  (L-1),

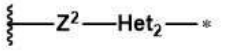
(b)  (L-2),

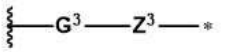
(c)  (L-3),

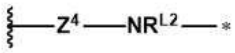
[0228]

[0229] 여기서 Z^2는 결합 또는 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 할로겐으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이고; Het_2는 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{L1}로 임의적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고; G^3은 C_{3-7} 사이클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클이며; 여기서 G^3으로 표시된 C_{3-7} 사이클로알킬 및 4- 내지 7-원 헤테로사이클은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{L3}으로 임의적으로 치환되고; Z^3은 C_{1-4} 알킬, -C(O)-, 또는 이며, 여기서 는 G^3에 연결된 결합을 나타내고; 는 DSM에 연결된 결합이고; C_{1-4} 알킬은 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고; Z^4는 R^{L4}로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이고; R^{L1}은 각각의 경우에 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4}할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^{L2}는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고; R^{L3}은 각각의 경우에 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4}할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^{L4}는 할로, $-OR^{L5}$, 또는 할로겐, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 4- 내지 7-원 단환식 포화 헤테로사이클, 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이며, 여기서 C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 4- 내지 7-원 단환식 포화 헤테로사이클, 및 5- 내지 6-원 헤테로아릴은 각각 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되고; R^{L5}는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; 는 IRAK 결합 모이어티에 대한 결합을 나타내고; 는 분해 신호전달 모이어티 DSM에 대한 결합을 나타내고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 제35, 제36, 제37, 제38, 제39, 제40, 제41, 제42, 제43, 제44, 또는 제45 구현예에 정의된 바와 같다.

[0230] 본 개시내용의 제47 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, L은 결합, C_{1-8} 알킬이거나 화학식 (L-1), (L-2) 또는 (L-3)으로 표시되며:

(a)  (L-1),

(b)  (L-2),

(c)  (L-3),

[0231]

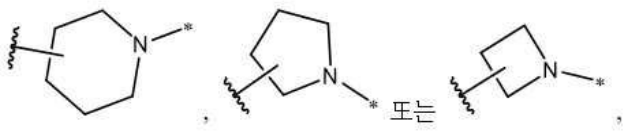
[0232] 여기서 Z^2는 결합 또는 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 할로겐으로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이고; Het_2는 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{L1}로 임의적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클이고; G^3은 C_{3-7} 사이클로알킬 또는 4- 내지 7-원 헤테로사이클이며; 여기서 G^3으로 표시된 C_{3-7} 사이클로알킬 및 4- 내지 7-원 헤테로사이클은 각각 하나

이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{L3}으로 임의적으로 치환되고; Z^3은 C_{1-4} 알킬 또는 *-C_{1-4} 알킬-C(O)-*이며, 여기서 *-는 G^3에 연결된 결합을 나타내고; -*는 DSM에 연결된 결합을 나타내고; C_{1-4} 알킬은 하나 이상의 할로겐으로 임의적으로 치환되고; Z^4는 R^{L4}로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이고; R^{L1}은 각각의 경우에 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4}할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^{L2}는 H 또는 C_{1-4} 알킬이고; R^{L3}은 각각의 경우에 H, 할로겐, C_{1-4} 알킬 및 C_{1-4}할로알킬로부터 독립적으로 선택되고; R^{L4}는 할로, $-OR^{L5}$, 또는 할로겐, C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 4- 내지 7-원 단환식 포화 헤테로사이클, 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로 임의적으로 치환된 C_{1-4} 알킬이며, 여기서 C_{3-7} 사이클로알킬, 페닐, 4- 내지 7-원 단환식 포화 헤테로사이클, 및 5- 내지 6-원 헤테로아릴은 각각 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 할로알킬, C_{1-4} 알콕시 및 C_{1-4} 할로알콕시로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환기로 임의적으로 치환되고; R^{L5}는 H, C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 할로알킬이고; ⌇—는 IRAK 결합 모이어티에 대한 결합을 나타내고; —*는 분해 신호전달 모이어티 DSM에 대한 결합을 나타내고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 제35, 제36, 제37, 제38, 제39, 제40, 제41, 제42, 제43, 제44, 또는 제45 구현예에 정의된 바와 같다.

[0233] 본 개시내용의 제48 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, L은 결합이거나 화학식 (L-1), (L-2) 또는 (L-3)으로 표시되며, 여기서 Z^2는 결합 또는 $-CH_2-$이고; Het_2는 아제티디닐, 피페리디닐 및 피롤리디닐로부터 선택되며; 여기서 Het_2로 표시된 아제티디닐, 피페리디닐 및 피롤리디은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{L1}로 임의적으로 치환되고; G^3은 사이클로헥실 또는 피페리디닐이며; 여기서 G^3으로 표시된 사이클로헥실 및 피페리디닐은 각각 하나 이상(예를 들어, 1 내지 6개, 1 내지 3개, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개)의 R^{L3}으로 임의적으로 치환되고; Z^3은 $-CH_2-$ 또는 *-CH_2-C(O)-*이고; Z^4는 R^{L4}로 임의적으로 치환된 $-CH_2-$이고; 다른 변수에 대한 정의는 제46 또는 제47 구현예에 정의된 바와 같다.

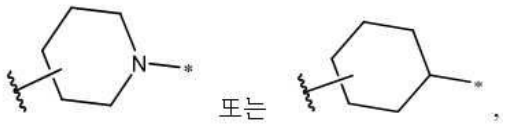
[0234] 본 개시내용의 제49 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, L은 결합이거나 화학식 (L-1), (L-2) 또는 (L-3)으로 표시되며, 여기서 R^{L1}은 H이고; R^{L2}는 H이고; R^{L3}은 H이고; R^{L4}는 벤질이고; 다른 변수에 대한 정의는 제46, 제47, 또는 제48 구현예에 정의된 바와 같다.

[0235] 본 개시내용의 제50 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, L은 화학식 (L-1)로 표시되고 Het_2는 다음 화학식 중 하나로 표시되며:

[0236] 

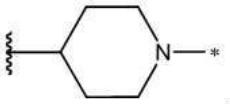
[0237] 여기서 ⌇—는 Z^2에 대한 결합을 나타내고; —*는 분해 신호전달 모이어티 DSM에 대한 결합을 나타내고; 다른 변수에 대한 정의는 제46, 제47, 또는 제48 구현예에 정의된 바와 같다.

[0238] 본 개시내용의 제51 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, L은 화학식 (L-2)로 표시되고 G^3은 다음 화학식 중 하나로 표시되며:

[0239]  또는 ,

[0240] 여기서 $\sim$는 IRAK 결합 모이어티에 대한 결합을 나타내고; $-*$는 Z^3에 대한 결합을 나타내고; 다른 변수에 대한 정의는 제46, 제47, 또는 제48 구현예에 정의된 바와 같다.

[0241] 본 개시내용의 제52 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, L은 화학식 (L-1)로 표시되고 Het_2는 다음이며:

[0242] ,

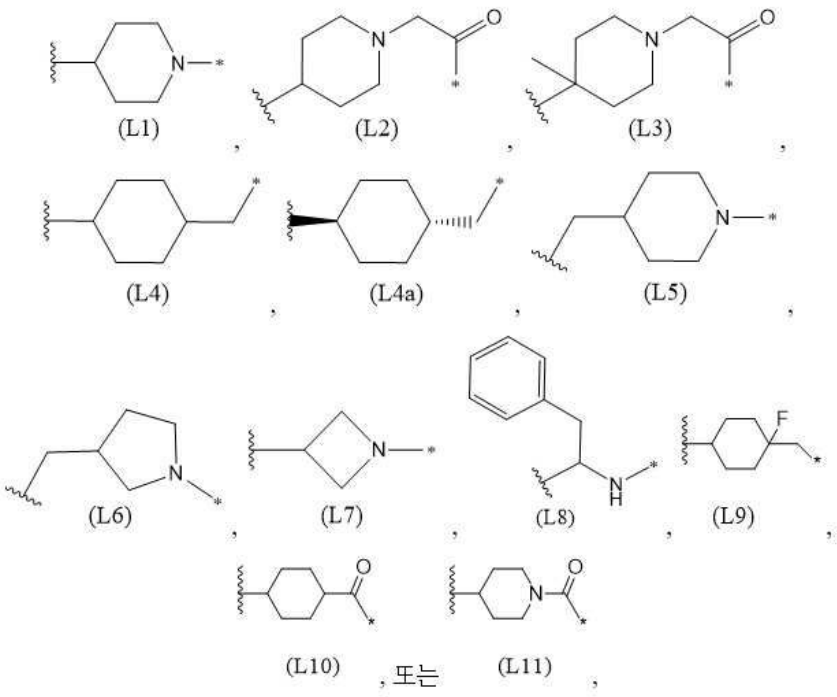
[0243] 여기서 $\sim$는 Z^2에 대한 결합을 나타내고; $-*$는 분해 신호전달 모이어티 DSM에 대한 결합을 나타내고; 다른 변수에 대한 정의는 제46, 제47, 또는 제48 구현예에 정의된 바와 같다.

[0244] 본 개시내용의 제53 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, L은 화학식 (L-2)로 표시되고 G^3은 다음으로 표시되며:

[0245] ,

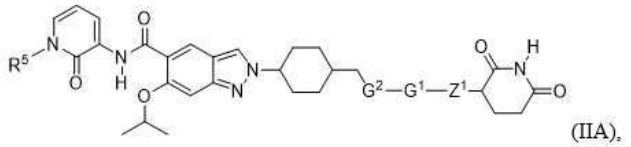
[0246] 여기서 $\sim$는 IRAK 결합 모이어티에 대한 결합을 나타내고; $-*$는 Z^3에 대한 결합을 나타내고; 다른 변수에 대한 정의는 제46, 제47, 또는 제48 구현예에 정의된 바와 같다.

[0247] 본 개시내용의 제54 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, L은 다음 화학식 중 임의의 하나로 표시되며:

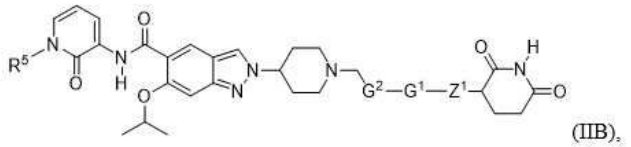
[0248] 
(L1), (L2), (L3),
(L4), (L4a), (L5),
(L6), (L7), (L8), (L9),
(L10), 또는 (L11),

[0249] 여기서 ~~는 IRAK 결합 모이어티에 대한 결합을 나타내고; *는 분해 신호전달 모이어티 DSM에 대한 결합을 나타내고; 다른 변수에 대한 정의는 제1, 제2, 제3, 제4, 제5, 제6, 제7, 제8, 제9, 제10, 제11, 제12, 제13, 제14, 제15, 제16, 제17, 제18, 제19, 제20, 제21, 제22, 제23, 제24, 제25, 제26, 제27, 제28, 제29, 제30, 제31, 제32, 제33, 제34, 제35, 제36, 제37, 제38, 제39, 제40, 제41, 제42, 제43, 제44, 또는 제45 구현예에 정의된 바와 같다.

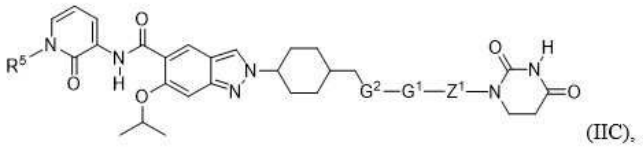
[0250] 제55 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물에 대해, 화합물은 다음 화학식 중 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 표시되며:



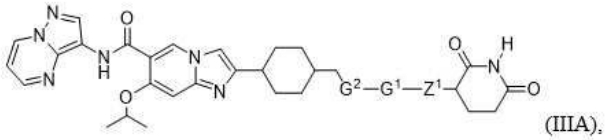
(IIA),



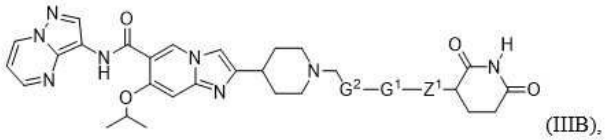
(IIB),



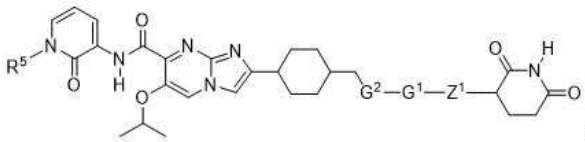
(IIC),



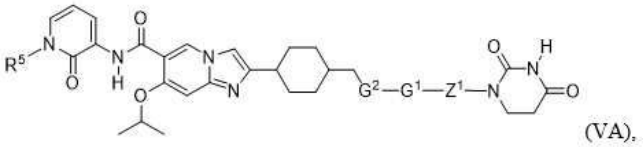
(IIIA),



(IIIB),



(IVA), 또는



(VA),

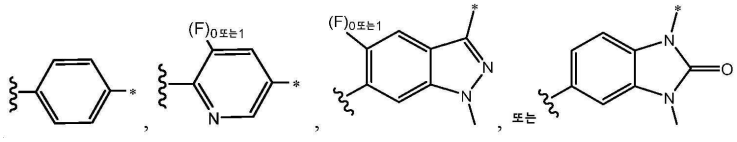
[0251]

[0252] 여기서 Z^1은 결합 또는 -O-이고; G^1은 페닐, 6-원 헤테로아릴 또는 9-원 부분적 포화 이환식 헤테로사이클이며, 각각은 할로 및 C_{1-2}알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고; G^2는 Het_1, *-NR^{D4}-Het_1-*, 또는 *-C(O)-C_{1-2} 알킬-Het_1-*이며; 여기서 *~~는 링커 L에 대한 결합을 나타내고, *~~는 G^1에 대한 결합을 나타내고; Het_1은 1 또는 2개의 할로 또는 OH로 임의적으로 치환된 피페리딘이고; R^5는 1개의 할로로 임의적으로 치환된 C_{3-4}사이클로알킬이고; R^{D4}는 H 또는 C_{1-2}알킬이고; 나머지 변수는 제1 구현예에 기재된 바와 같다.

[0253] 제56 구현예에서, 화학식 (A), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IVA), 또는 (VA)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, 여기서 G^1은 페닐, 피리디닐, 인다졸릴, 또는 1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이

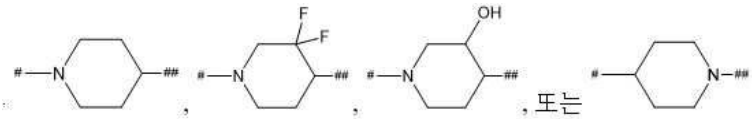
미다졸-2-온이며, 각각은 할로 및 C_{1-2}알킬로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환기로 임의적으로 치환되고; G^2는 Het_1, *-NH-Het_1-*, 또는 *-C(O)-CH_2-Het_1-* 이며; 여기서 *-는 링커 L에 대한 결합을 나타내고, *-는 G^1에 대한 결합을 나타내고; Het_1은 1 또는 2개의 할로 또는 OH로 임의적으로 치환된 피페리딘이고; 나머지 변수는 제55 구현예에 기재된 바와 같다.

[0254] 제57 구현예에서, 화학식 (A), (IIA), (IIB), (IIC), (IIIA), (IIIB), (IVA), 또는 (VA)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 대해, 여기서 G^1은



이며, 여기서 *-는 G^2에 대한 결합을 나타내고, *-는 Z^1에 대한 결합을 나타내고;

[0255] Het_1은



이며, 여기서 #-는 링커, -NH-, 또는 -C(O)-CH_2-에 대한 결합을 나타내고 ##-는 G^1에 대한 결합을 나타내고;

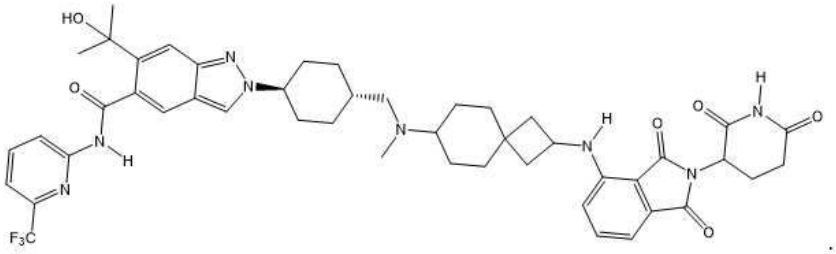
[0256] R^5는 사이클로프로필 또는



이며; 나머지 변수는 제56 구현예에 기재된 바와 같다.

[0257] 본 개시내용의 제58 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 실시예 1 내지 199 중 어느 하나의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0258] 본 개시내용의 하나의 구현예에서, 화학식 (A)의 화합물은 다음 화학식의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 아니다:



[0259]

[0260] **III. 약제학적 조성물 및 사용 방법**

[0261] 본 개시내용의 또 다른 측면은 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물(예를 들어, 위에 기재된 구현예 중 임의의 것에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물이다.

[0262] 본 개시내용의 화합물은 전형적으로 약제학적 조성물(예를 들어, 본 개시내용의 화합물 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체)로서 사용된다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는 담체"는 일반적으로 안전하다고 인식되는(GRAS) 용매, 분산 매질, 계면활성제, 산화방지제, 방부제(예를 들어, 항균제, 항진균제), 등장성제, 염, 방부제, 약물 안정화제, 완충제(예를 들어, 말레산, 타르타르산, 락트산, 시트르산, 아세트산, 중탄산나트륨, 인산나트륨 등) 등 및 이의 조합을 포함하며, 당업자에게 알려진 바와 같다(예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289-1329 참조). 임의의 통상적인 담체가 활성 성분과 호환가능하지 않은 경우를 제외하고, 치료적 또는 약제학적 조성물에서 그의 사용이 고려된다. 본 개시내용의 목적을 위해, 용매화물 및 수화물은 본 개시내용의 화합물 및 용매(즉, 용매화물)

또는 물(즉, 수화물)을 포함하는 약제학적 조성물로 간주된다.

[0263] 본 개시내용의 화합물은 IRAK4 활성을 조절하는 것으로 밝혀졌으며 신경학적, 신경변성 및 다른 추가 질환의 치료에 유익할 수 있다

[0264] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 위에 기재된 구현예 중 임의의 것에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)은 IRAK4 단백질의 분해를 유발하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 위에 기재된 구현예 중 임의의 것에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)은 IRAK4 단백질의 수준을 조절(예를 들어, 감소)하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들어, 위에 기재된 구현예 중 임의의 것에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)은 IRAK4의 활성을 조절(예를 들어, 감소)하거나, 달리 IRAK4의 특성 및/또는 행동, 예를 들어, 안정성, 인산화, 키나제 활성, 다른 단백질과의 상호작용 등에 영향을 미치는 데 사용될 수 있다.

[0265] 일부 구현예에서, 본 개시내용 IRAK4 및/또는 IRAK4 효소적 활성의 단백질 수준을 감소시키는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 이러한 방법은 세포를 유효량의 본원에 기재된 화합물(예를 들어, 위에 기재된 구현예 중 임의의 것에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)과 접촉시키는 것을 포함한다.

[0266] 본 개시내용의 하나의 측면은 유효량의 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물(예를 들어, 위에 기재된 구현예 중 임의의 것에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본원에 기재된 약제학적 조성물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 대상체에서 IRAK4의 분해 및/또는 IRAK4 활성의 억제에 반응하는 장애를 치료하는 방법을 포함한다.

[0267] 본 개시내용의 하나의 구현예는 대상체에서 자가면역 질환, 암, 심혈관 질환, 중추신경계 질환, 피부 질환, 안과 질환 및 병태, 및 골 질환을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본원에 개시된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하여, 대상체에서 자가면역 질환, 암, 심혈관 질환, 중추신경계 질환, 피부 질환, 안과 질환 및 병태, 및 골 질환을 치료하는 것을 포함한다.

[0268] 하나의 구현예에서, 심혈관 질환은 뇌졸중 및 아테롬성동맥경화증(atherosclerosis)으로부터 선택된다. 하나의 구현예에서, 중추신경계 질환은 신경변성 질환이다. 하나의 구현예에서, 피부 질환은 발진(rash), 접촉성 피부염(contact dermatitis), 건선(psoriasis), 화농성 한선염(Hidradenitis Suppurativa) 및 아토피성 피부염(atopic dermatitis)으로부터 선택된다. 하나의 구현예에서, 골 질환은 골다공증(osteoporosis) 및 골관절염(osteoarthritis)으로부터 선택된다.

[0269] 하나의 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에게 유효량의 본원에 기재된 적어도 하나의 화합물(예를 들어, 위에 기재된 구현예 중 임의의 것에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 또는 본원에 기재된 약제학적 조성물을 투여하는 것을 포함하는 자가면역 장애, 염증성 장애, 및 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 자가면역 장애, 염증성 장애, 및 암을 치료하는 방법을 제공한다.

[0270] 용어 "자가면역 장애"는 급성 산재성 뇌척수염(acute disseminated encephalomyelitis, ADEM), 애디슨병(Addison's disease), 원형탈모증(alopecia areata), 항인지질 항체 증후군(antiphospholipid antibody syndrome, APS), 자가면역 용혈성 빈혈(autoimmune hemolytic anemia), 자가면역 간염(autoimmune hepatitis), 수포성 유천포창(bullous pemphigoid, BP), 복강병(Coeliac disease), 피부근염(dermatomyositis), 1형 진성 당뇨병(diabetes mellitus type 1), 굿파스쳐 증후군(Goodpasture's syndrome), 그레이브스병(Graves' disease), 길랑 바레 증후군(Guillain-Barre syndrome, GBS), 하시모토병(Hashimoto's disease), 특발성 혈소판감소성 자색반증(idiopathic thrombocytopenic purpura), 홍반성 루푸스(lupus erythematosus), 피부 홍반성 루푸스(Cutaneous lupus erythematosus, CLE), 시신경 척수염(Neuromyelitis optica, NMO), 혼합결합조직병(mixed connective tissue disease), 다발성 경화증, 중증 근무력증(myasthenia gravis), 심상성 천포창(pemphigus vulgaris), 악성 빈혈(pernicious anaemia), 다발성근염(polymyositis), 원발성 담즙 간경화(primary biliary cirrhosis), 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 측두 동맥염(temporal arteritis), 및 베게너 육아종증(Wegener's granulomatosis)과 같은 천연 항원에 대한 부적절한 면역 반응을 수반하는 질환 또는 장애를 포함한다.

[0271] 하나의 구현예에서, 자가면역 질환은 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 전신 홍반성 루푸스, 다발성 경화증, 당뇨병(diabetes), 전신성 경화증(systemic sclerosis), 및 쇼그렌 증후군으로부터 선택된다. 하나의 구현예에서, 자가면역 질환은 1형 당뇨병이다.

[0272] 용어 "염증성 장애"는 알레르기(allergies), 천식(asthma), 전립선염(prostatitis), 사구체신염(glomerulonephritis), 골반 염증성 질환(pelvic inflammatory disease, PID), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease, IBD, 예를 들어, 크론병(Crohn's disease), 궤양성 대장염(ulcerative colitis)), 재관류 손상(reperfusion injury), 류마티스성 관절염, 이식거부반응(transplant rejection), 및 맥관염(vasculitis)과 같은 급성 또는 만성 염증을 수반하는 질환 또는 장애를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 류마티스성 관절염 또는 루푸스(lupus)를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 다발성 경화증을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 전신 홍반성 루푸스 또는 아토피성 피부염을 치료하는 방법을 제공한다.

[0273] 본 개시내용의 하나의 구현예는 대상체에서 염증성 질환을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하여, 대상체에서 염증성 질환을 치료하는 방법을 포함한다.

[0274] 하나의 구현예에서, 염증성 질환은 폐질환 또는 기도 질환이다. 하나의 구현예에서, 폐질환 및 기도 질환은 성인 호흡기 질환 증후군(Adult Respiratory Disease Syndrome, ARDS), 만성 폐쇄성 폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD), 폐섬유증(pulmonary fibrosis), 간질성 폐질환(interstitial lung disease), 천식, 만성 기침(chronic cough), 및 알레르기성 비염(allergic rhinitis)으로부터 선택된다.

[0275] 하나의 구현예에서, 염증성 질환은 이식거부반응, CD14 매개 패혈증, 비-CD14 매개 패혈증, 염증성 장 질환, 베체트 증후군(Behcet's syndrome), 강직성 척추염(ankylosing spondylitis), 유육종증(sarcoidosis), 및 통풍(gout)으로부터 선택된다. 하나의 구현예에서, 염증성 장 질환은 크론병 및 궤양성 대장염으로부터 선택된다.

[0276] 본 개시내용의 하나의 구현예는 허혈성 섬유 질환(ischemic fibrotic disease)을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하여 대상체에서 허혈성 섬유 질환을 치료하는 것을 포함한다. 하나의 구현예에서, 허혈성 섬유 질환은 뇌졸중, 급성 폐 손상, 급성 신장 손상, 허혈성 심장 손상, 급성 간 손상, 및 허혈성 골격근 손상으로부터 선택된다.

[0277] 본 개시내용의 하나의 구현예는 장기 이식 후 섬유증을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하여, 대상체에서 장기 이식 후 섬유증을 치료하는 것을 포함한다.

[0278] 본 개시내용의 하나의 구현예는 고혈압성 또는 당뇨병성 말기 장기 질환을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하여, 대상체에서 고혈압성 또는 당뇨병성 말기 장기 질환을 치료하는 것을 포함한다.

[0279] 본 개시내용의 하나의 구현예는 고혈압성 신장 질환을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하여, 대상체에서 고혈압성 신장 질환을 치료하는 것을 포함한다.

[0280] 본 개시내용의 하나의 구현예는 특발성 폐섬유증(IPF)을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하여, 대상체에서 IPF를 치료하는 것을 포함한다.

[0281] 본 개시내용의 하나의 구현예는 피부경화증(scleroderma) 또는 전신성 경화증을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하여, 대상체에서 피부경화증 또는 전신성 경화증을 치료하는 것을 포함한다.

[0282] 본 개시내용의 하나의 구현예는 간경화증(liver cirrhosis)을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하여, 대상체에서 간경화증을 치료하는 것을 포함한다.

[0283] 본 개시내용의 하나의 구현예는 조직 손상 및/또는 염증이 존재하는 섬유 질환을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 치료적 유효량의 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하여, 대상체에서 조직 손상 및/또는 염증이 존재하는 섬유 질환을 치료하는 것을 포함한다. 섬유 질환은 예를 들어, 췌장염(pancreatitis), 복막염(peritonitis), 화상(burns) 사구체신염, 약물 독성의 합병증, 및 감염 후 흉터를 포함한다.

[0284] 내부 장기의 흉터는 주요한 전반적인 건강 문제이며, 이는 일정 기간 동안 장기에 대한 준임상적 손상의 결과이

거나 급성 중증 손상 또는 염증의 후유증이다. 모든 장기는 흉터의 영향을 받을 수 있으며 현재 흉터의 진화를 특이적으로 표적하는 요법은 거의 없다. 흉터 자체가 장기 기능, 염증 및 조직 허혈의 추가 저하를 유발한다는 것을 나타내는 증거가 증가하고 있다. 이는 심장 및 혈관계의 수축 및 이완 또는 폐의 손상된 팽창 및 수축과 같은 기능을 손상시키는 섬유성 기질의 침착으로 인해, 또는 미세혈관과 영양분이 부족한 장기의 중요한 세포 사이의 공간을 증가시키고 정상 조직 구조를 왜곡함으로써 직접적으로 이루어질 수 있다. 그러나 최근 연구는 근섬유모세포 자체가 염증 세포이며, 손상을 촉진하는 사이토카인, 케모카인 및 라디칼을 생성한다는 것을 보여주었고; 근섬유모세포는 일반적으로 혈관주위세포(pericyte)로서 알려진 미세혈관을 치료하고 유지하는 세포로부터 전이의 결과로서 나타난다. 이러한 표현형 전이의 결과는 비정상적인 혈관형성, 또는 희박화로 이어지는 불안정한 미세혈관이다.

[0285] 본 개시내용은 장기에서 흉터를 치료, 예방, 및/또는 감소시키기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 보다 특히, 본 개시내용은 신장에서 흉터를 치료, 예방, 및/또는 감소시키기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 장기의 일부 비제한적인 예는 신장, 심장, 폐, 위, 간, 췌장, 시상하부, 위, 자궁, 방광, 횡경막, 췌장, 장, 결장 등을 포함한다.

[0286] 본원에 기재된 본 개시내용, 방법 및 조성물은 항섬유화제로서 사용될 수 있거나, 섬유증으로부터 중증도 및 손상을 치료, 예방, 및/또는 감소시키는 데 사용될 수 있는 것으로 고려된다. 본원에 기재된 본 개시내용, 방법 및 조성물은 섬유증으로부터 중증도 및 손상을 치료, 예방, 및/또는 감소시키는 데 사용될 수 있는 것으로 추가로 고려된다.

[0287] 본 개시내용의 화합물(예를 들어, 위에 기재된 구현예 중 임의의 것에 기재된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)은 암, 예를 들어 고형 종양 암 및 조혈암으로부터 선택된 암의 치료에 유용할 수 있다.

[0288] 용어 "암"은 신경교종(glioma), 갑상선암종, 유방 암종, 폐암(예를 들어 소세포 폐암종, 비소세포 폐암종), 위암종, 위장관 간질 종양, 췌장 암종, 담관 암종, 난소 암종, 자궁내막 암종, 전립선 암종, 신세포 암종, 림프종(예를 들어, 역형성 대세포 림프종), 백혈병(예를 들어 급성 골수성 백혈병, T-세포 백혈병, 만성 림프구성 백혈병), 다발성 골수종(multiple myeloma), 악성 중피종, 악성 흑색종, 및 결장암(예를 들어 미세부수체 불안정성 높은 결장직작암)과 같은 비정상적인 세포 성장 및/또는 증식을 수반하는 질환 또는 장애를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시내용은 백혈병 또는 림프종을 치료하는 방법을 제공한다.

[0289] 고형 종양 암의 예는 중추신경계암, 뇌암, 유방암, 두경부암, 폐암; 식도 및 식도위 접합부 암, 위암, 결장직장암, 직장암, 항문암, 간담도암, 췌장암, 비흑색종 피부암, 흑색종, 신장암, 전립선암, 방광암, 자궁암, 자궁경부암, 난소암, 골암, 신경내분비암, 중피종암, 고환암, 흉선종 및 흉선 암종, 및 갑상선암을 포함한다.

[0290] 조혈암의 예는 B-세포 신생물(희귀 B-세포 악성종양 포함), 호지킨 림프종(Hodgkin lymphoma), 비호지킨 림프종, 이식 후 림프증식성 장애, 모발 세포 백혈병, 수직구 및 수지상 신생물을 포함한다.

[0291] B-세포 신생물의 예는 만성 림프구성 백혈병(CLL), 외투 세포 림프종(MCL), 소형 림프구성 림프종(SLL), 발덴스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종, 버킷 림프종(Burkitt lymphoma), 변연부 림프종, 면역모세포성 거대 세포 림프종, 리히터 증후군(Richter Syndrome), 및 전구체 B-림프모구성 림프종, 원발성 및 속발성 다발성 골수종, B-세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 비장 변연부 림프종, 형질세포 골수종, 형질세포종, 외부결절성 변연부 B-세포 림프종, 결절성 변연부 B-세포 림프종, 종격동(흉선) 거대 B-세포 림프종, 혈관내 거대 B-세포 림프종, 원발성 삼출성 림프종, 림프종성 육아종증, 및 급성 림프모구성 백혈병을 포함한다.

[0292] 일부 구현예에서, 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 소형 림프구성 림프종(SLL), 및 발덴스트롬 거대글로불린혈증으로부터 선택된다. 하나의 구현예에서, 암은 만성 림프구성 백혈병(CLL)이다. 또 다른 구현예에서, 암은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)이다.

[0293] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 전술한 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 대상체는 포유동물이다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 전술한 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 대상체는 영장류이다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 전술한 방법에 관한 것이며, 여기서 상기 대상체는 인간이다.

[0294] 본 개시내용에 따르면 화합물 또는 약제학적 조성물의 "유효 용량" 또는 "유효량"은 위에 인용된 바와 같은 질환, 장애 또는 병태 중 하나 이상의 중증도를 치료하거나 줄이는 데 효과적인 양이다. 대상체에게 투여되는 본원에 제공되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효 용량은 10 μg - 500 mg일 수 있다.

[0295] 제형은 통상적인 용해 및 혼합 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 벌크 약물 물질(즉, 본 개시내용의 화합물 또는 화합물의 안정화된 형태(예를 들어, 사이클로덱스트린 유도체 또는 다른 알려진 착화제와의 착체))은 위에 기재된 부형제 중 하나 이상의 존재 하에 적합한 용매에 용해된다. 본 개시내용의 화합물은 전형적으로 약물의 용이하게 제어가능한 투여량을 제공하고 환자에게 우아하고 용이하게 취급가능한 제품을 제공하기 위해 약제학적 투여 형태로 제형화된다.

[0296] 적용을 위한 약제학적 조성물(또는 제형)은 약물의 투여에 사용되는 방법에 따라 다양한 방식으로 포장될 수 있다. 일반적으로, 유통 물품은 적절한 형태의 약제학적 제형이 내부에 침착되어 있는 용기를 포함한다. 적합한 용기는 당업자에게 잘 알려져 있고 병(플라스틱 및 유리), 샤셰(sachet), 앰플, 플라스틱 백, 금속 실린터 등과 같은 재료를 포함한다. 용기는 또한 포장 내용물에 대한 무분별한 접근을 방지하기 위해 변조 방지 조립체를 포함할 수 있다. 또한, 용기는 용기의 내용물을 설명하는 라벨이 부착되어 있다. 라벨은 또한 적절한 경고를 포함할 수 있다.

[0297] 본 개시내용의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물은 일반적으로 비경구 또는 경구 투여 또는 대안적으로 좌제로서 사용하기 위해 제형화된다.

[0298] 예를 들어, 본 개시내용의 약제학적 경구 조성물은 고체 형태(캡슐, 정제, 알약, 과립, 분말 또는 좌제를 포함하나 제한되지 않음), 또는 액체 형태(용액, 현탁액 또는 에멀젼을 포함하나 제한되지 않음)로 만들어질 수 있다. 약제학적 조성물은 멸균화와 같은 통상적인 약제학적 작업에 적용될 수 있고/있거나 통상적인 불활성 희석제, 윤활제, 또는 완충제, 뿐만 아니라 방부제, 안정화제, 습식제, 유화제 및 완충제 등과 같은 보조제를 함유할 수 있다.

[0299] 전형적으로, 약제학적 조성물은 a) 희석제, 예를 들어, 락토스, 덱스트로스, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로스 및/또는 글리신; b) 윤활제, 예를 들어, 실리카, 활석, 스테아르산, 그의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌 글리콜; 또한 정제의 경우 c) 결합제, 예를 들어, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 페이스트, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 바람직한 경우 d) 붕해제, 예를 들어, 전분, 한천, 알긴산 또는 그의 나트륨 염, 또는 발포성 혼합물; 및/또는 e) 흡수제, 착색제, 향료 및 감미료와 함께 활성 성분을 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다. 정제는 당업계에 알려진 방법에 따라 필름 코팅되거나 장용성 코팅될 수 있다.

[0300] 경구 투여에 적합한 조성물은 정제, 로젠지(lozenge), 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽 또는 엘릭시르(elixir)의 형태로 본 개시내용의 화합물을 포함한다. 경구 사용을 위해 의도된 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위해 당업계에 알려진 임의의 방법에 따라 제조되며 이러한 조성물은 약제학적으로 우아하고 맛좋은 제제를 제공하기 위해 감미제, 향미제, 착색제 및 보존제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다.

[0301] 정제는 정제의 제조에 적합한 무독성 약제학적으로 허용되는 부형제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 부형제는 예를 들어, 불활성 희석제, 예컨대 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예를 들어, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 활석이다. 정제는 위장관에서 붕해 및 흡수를 지연시켜 장기간에 걸쳐 지속적인 작용을 제공하기 위해 알려진 기술에 의해 코팅되거나 코팅되지 않는다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 이용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제형은 활성 성분이 불활성 고체 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어, 땅콩유, 액체 파라핀 또는 올리브유와 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로서 제시될 수 있다.

[0302] 비경구 조성물(예를 들어 정맥내(IV) 제형)은 등장성 수용액 또는 현탁액이다. 비경구 조성물은 멸균될 수 있고/있거나 보존제, 안정화제, 습식제 또는 유화제, 용액 촉진제, 삼투압을 조절하기 위한 염 및/또는 완충제와 같은 보조제를 함유할 수 있다. 게다가, 이들은 또한 다른 치료적으로 가치있는 물질을 함유할 수 있다. 조성물은 일반적으로 각각 통상적인 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되며, 약 0.1-75%를 함유하거나, 약 1-50%의 활성 성분을 함유한다.

[0303] 본 개시내용의 방법에 따른 화합물 및 조성물은 위에 인용된 질환, 장애 또는 병태 중 하나 이상의 중증도를 치료하거나 줄이는 데 효과적인 임의의 투여량 및 임의의 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다.

[0304] 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포유동물에게 투여하는 것은 임의의 적합한 전달

방법을 포함한다. 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포유동물에게 투여하는 것은 국소로, 장내로, 비경구로, 경피로, 경점막으로, 흡입을 통해, 수조내로, 경막외로, 질내로, 정맥내로, 근육내로, 피하로, 피내로 또는 유리체내로 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다. 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포유동물에게 투여하는 것은 또한 포유동물의 신체 표면 내에서 또는 상에서 본원에 기재된 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로 대사되는 화합물을 국소로, 장내로, 비경구로, 경피로, 경점막으로, 흡입을 통해, 수조내로, 경막외로, 질내로, 정맥내로, 근육내로, 피하로, 피내로 또는 유리체내로 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[0305] 대상체(예를 들어, 인간)에서 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물은 전형적으로 약 100 mg/kg, 75 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg, 7.5 mg/kg, 5.0 mg/kg, 3.0 mg/kg, 1.0 mg/kg, 0.5 mg/kg, 0.05 mg/kg 또는 0.01 mg/kg 이하이지만, 바람직하게는 약 0.0001 mg/kg 이상의 치료적 용량으로 경구로 또는 비경구로 투여된다. 주입을 통해 정맥내로 투여되는 경우, 투여량은 IV 제형이 투여되는 주입 속도에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로, 화합물, 약제학적 조성물, 또는 이의 조합의 치료적 유효 투여량은 대상체의 종, 체중, 연령 및 개별 상태, 치료되는 장애 또는 질환 또는 이의 중증도에 따라 달라진다. 숙련된 의사, 약사, 임상의 또는 수의사는 장애 또는 질환의 진행을 예방, 치료 또는 억제하는 데 필요한 활성 성분 각각의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.

[0306] 따라서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 전신으로 예를 들어, 불활성 희석제 또는 동화성 식용가능한 담체와 같은 약제학적으로 허용되는 비히클과 조합하여 경구로 투여될 수 있다. 이들은 경질 또는 연질 껍질 젤라틴 캡슐에 동봉될 수 있거나, 정제로 압축될 수 있거나, 환자식의 음식과 함께 직접적으로 혼입될 수 있다. 경구 치료 투여를 위해, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 부형제와 조합되고 섭취가능한 정제, 구강 정제, 트로키, 캡슐, 엘릭시르, 현탁액, 시럽, 또는 웨이퍼 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 적어도 약 0.1%의 활성 화합물을 함유해야 한다. 조성물 및 제제의 백분율은 물론 달라질 수 있고, 편리하게는 주어진 단위 투여 형태의 중량 기준 약 2 내지 약 60%일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물에서 활성 화합물의 양은 유효 투여량 수준이 수득되도록 하는 양일 수 있다.

[0307] 정제, 트로키, 알약, 캡슐 등은 다음을 포함할 수 있다: 결합제 예컨대 검 트라가칸트, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제 예컨대 인산이칼슘; 붕해제 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등; 윤활제 예컨대 스테아르산마그네슘; 또는 감미제 예컨대 수크로스, 프럭토스, 락토스 또는 아스파르탐 또는 향미제.

[0308] 특정 구현예에서, 본 개시내용은 상기 화합물이 근육내로, 정맥내로, 피하로, 경구로, 폐로, 직장으로, 척추강내로, 국소로 또는 비강내로 투여된 전술된 방법에 관한 것이다. 활성 화합물은 또한 주입 또는 주사에 의해 정맥내로 또는 복강내로 투여될 수 있다. 활성 화합물 또는 그의 염의 용액은 임의적으로 무독성 계면활성제와 혼합된 물에서 제조될 수 있다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 상기 화합물이 비경구로 투여된 전술된 방법에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 본 개시내용은 상기 화합물이 전신으로 투여된 전술된 방법에 관한 것이다.

[0309] 주사 또는 주입을 위한 예시적인 약제학적 투여 형태는 멸균 주사용 또는 주입용 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위해 채택된 활성 성분을 포함하는 멸균 수용액 또는 분산액 또는 멸균 분말을 포함할 수 있다. 모든 경우에, 궁극적인 투여 형태는 제조 및 저장 조건 하에 멸균되고 유동적이고 안정해야 한다.

[0310] 멸균 주사가능한 용액은 필요에 따라 위에 열거된 다양한 다른 성분과 함께 적절한 용매에 필요한 양의 활성 화합물을을 혼입한 후, 필터 멸균함으로써 제조될 수 있다. 멸균 주사가능한 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 선호되는 제조 방법은 진공 건조 및 동결 건조 기술일 수 있으며, 이는 활성 성분의 분말과 이전에 멸균 여과된 용액에 존재하는 임의의 추가 바람직한 성분을 생성할 수 있다.

[0311] 예시적인 고체 담체는 활석, 점토, 미세결정질 셀룰로스, 실리카, 알루미나 등과 같은 미분된 고체를 포함할 수 있다. 유용한 액체 담체는 물, 알코올 또는 글리콜 또는 물-알코올/글리콜 블렌드를 포함하며, 여기서 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 임의적으로 무독성 계면활성제의 도움으로 효과적인 수준에서 용해 또는 분산될 수 있다.

[0312] 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유용한 투여량은 동물 모델에서 시험관내 활성, 및 생체 내 활성을 비교함으로써 결정될 수 있다. 마우스, 및 다른 동물의 유효 투여량을 인간에게 외삽하는 방법은 당업계에 알려져 있으며; 예를 들어, 미국 특허 번호 4,938,949를 참조하며, 그 전문이 참조로 포함된다.

[0313] 치료에 사용하기 위해 필요한 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 선택된 특정 염 뿐만 아니라 투여 경로, 치료되는 병태의 성질 및 환자의 연령 및 상태에 따라 달라질 수 있고 궁극적으로 의사 또는 임상의의 재량에 따를 수 있다. 그러나, 일반적으로, 용량은 하루에 약 0.1 내지 약 10 mg/kg 체중 범위일 수 있다.

[0314] 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 편리하게는 단위 투여 형태로 투여될 수 있으며; 예를 들어, 단위 투여 형태 당 0.01 내지 10 mg, 또는 0.05 내지 1 mg의 활성 성분을 함유한다. 일부 구현예에서, 5 mg/kg 이하의 용량이 적합할 수 있다.

[0315] 원하는 용량은 편리하게는 단일 용량으로 또는 적절한 간격으로 투여되는 분할 용량으로 제시될 수 있다.

[0316] 개시된 방법은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 세포 또는 대상체에게 투여하는 것을 설명할 수 있는 지침 자료를 포함하는 키트를 포함할 수 있다. 이는 당업자에게 알려진 키트, 예컨대 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 조성물을 세포 또는 대상체에게 투여하기 전에 본원에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 조성물을 용해 또는 현탁하기 위한 (예컨대 멸균) 용매를 포함하는 키트의 다른 구현예를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간일 수 있다.

[0317] **IV. 예시**

[0318] **A.** 본원에 사용된 **약어 및 머리글자**는 다음을 포함한다:

[0319] ACN: 아세토니트릴(CH_3CN)을 의미한다

[0320] AcOH: 아세트산을 의미한다;

[0321] t-아밀-OH: 2-메틸부탄-2-올을 의미한다

[0322] Aq.: 수성을 의미한다;

[0323] Ar: 아르곤을 의미한다;

[0324] br: 광범위를 의미한다;

[0325] tBuXPhos Pd G3은 [(2-디-*tert*-부틸포스피노-2',4',6'-트리이소프로필-1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)] 팔라듐(II) 메탄술포네이트를 의미한다

[0326] ℃: 섭씨 온도를 의미한다;

[0327] CAN은 세릭 암모늄 니트레이트 [$(NH_4)_2Ce(NO_3)_6$]를 의미한다

[0328] $CDCl_3$: 듀테로-클로로포름을 의미한다;

[0329] CDI: 1,1'-카르보닐디이미다졸을 의미한다;

[0330] CH_2Cl_2: 염화메틸렌을 의미한다

[0331] $CaCl_2$: 염화칼슘을 의미한다;

[0332] Cs_2CO_3: 탄산세슘을 의미한다;

[0333] d: 이중항을 의미한다;

[0334] dd: 이중 이중항을 의미한다;

[0335] δ: 화학 이동을 의미한다;

[0336] D_2O: 중수소화 물을 의미한다;

[0337] DBU: 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔을 의미한다;

[0338] DCM: 디클로로메탄;

[0339] DDQ는 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논을 의미한다

[0340] DEA: 디에틸아민

[0341] 데스-마틴 페리오디난은 3-옥소-1λ^5,2-벤즈요오독솔-1,1,1(3*H*)-트리일 트리아세테이트를 의미한다

[0342] DIPEA: 디이소프로필 에틸아민;

[0343] DMF: 디메틸포름아미드

[0344] DMSO: 디메틸술폭사이드를 의미한다;

[0345] DMSO-d_6: 헥사듀테로디메틸 술폭사이드를 의미한다;

[0346] ESI: 전기분무 이온화

[0347] Et: 에틸을 의미한다;

[0348] Et_3N 트리에틸아민을 의미한다

[0349] EtOH: 에탄올;

[0350] EtOAc: 에틸 아세테이트를 의미한다;

[0351] g: 그램을 의미한다;

[0352] h: 시간을 의미한다;

[0353] HATU: 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트를 의미한다;

[0354] HBr: 브롬화수소를 의미한다;

[0355] HCO_2H: 포름산을 의미한다;

[0356] HCl: 염산을 의미한다;

[0357] HPLC: 고압 액체 크로마토그래피를 의미한다;

[0358] ^1H NMR: 양성자 핵 자기 공명을 의미한다;

[0359] H_2O: 물을 의미한다;

[0360] IPA: 이소프로필 알코올을 의미한다;

[0361] K_2CO_3: 탄산칼륨을 의미한다;

[0362] KOH: 수산화칼륨을 의미한다;

[0363] L: 리터를 의미한다;

[0364] LC: 액체 크로마토그래피를 의미한다;

[0365] LC-MS: 액체 크로마토그래피 질량 분광법을 의미한다;

[0366] LDA 리튬 디이소프로필아미드를 의미한다

[0367] m: 다중항을 의미한다;

[0368] M: 몰을 의미한다;

[0369] mins: 분을 의미한다;

[0370] mL: 밀리리터를 의미한다;

[0371] μL: 마이크로 리터를 의미한다;

[0372] mmol: 밀리몰을 의미한다;

[0373] m/z: 질량 대 전하 비

[0374] mg: 밀리그램을 의미한다;

[0375] Me: 메틸을 의미한다;

[0376] MeCN: 아세토니트릴을 의미한다;

[0377] MeOH: 메탄올을 의미한다;

[0378] MeOH-d_4: 듀테로-메탄올을 의미한다;

[0379] MHz: 메가 헤르츠를 의미한다;

[0380] Min(s): 분(들)

[0381] MS m/z: 질량 스펙트럼 피크를 의미한다;

[0382] MTBE: tert-부틸 메틸 에테르를 의미한다;

[0383] M/V: 질량 부피 비를 의미한다;

[0384] N2 또는 N_2: 질소를 의미한다;

[0385] NH_3: 암모니아를 의미한다;

[0386] NH_4Cl은 염화암모늄을 의미한다

[0387] Na: 나트륨을 의미한다;

[0388] NaH: 수소화나트륨을 의미한다;

[0389] $NaHCO_3$: 중탄산나트륨을 의미한다;

[0390] NaOH: 수산화나트륨을 의미한다;

[0391] NaOCN은 시안산나트륨을 의미한다

[0392] Na_2SO_4: 황산나트륨을 의미한다;

[0393] NH_4Cl: 염화암모늄을 의미한다;

[0394] NH_4OAc는 아세트산암모늄을 의미한다

[0395] NH_4HCO_3: 중탄산암모늄을 의미한다;

[0396] NH_4OH: 수산화암모늄이다;

[0397] $Pd_2(dba)_3$: 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)을 의미한다;

[0398] $Pd(dppf)Cl_2$: [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)을 의미한다;

[0399] Pd-PEPPSI-IheptCl은 디클로로[1,3-비스(2,6-디-4-헵틸페닐)이미다졸-2-일리덴](3-클로로피리딜)팔라듐(II)을 의미한다

[0400] $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$는 비스(트리-*tert*-부틸포스핀)팔라듐(0)을 의미한다

[0401] PE 또는 Pet 에테르: 석유 에테르를 의미한다;

[0402] Psi: 제곱 인치 당 파운드를 의미한다;

[0403] PTSA *p*-톨루엔술폰산 일수화물을 의미한다

[0404] q: 사중항을 의미한다;

[0405] R_f는 체류 인자를 의미한다

[0406] RT: 또는 실온을 의미한다;

[0407] RuPhos는 2-디사이클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시비페닐을 의미한다

[0408] s: 일중항을 의미한다;

[0409] sat.: 포화를 의미한다;

[0410] soln.: 용액을 의미한다;

[0411] SFC: 초임계 유체 크로마토그래피를 의미한다;

[0412] t: 삼중항을 의미한다;

[0413] TEA: 트리에틸아민을 의미한다;

[0414] TFA: 트리플루오로아세트산을 의미한다;

[0415] THF: 테트라하이드로푸란을 의미한다;

[0416] TLC: 박층 크로마토그래피를 의미한다;

[0417] μmol: 마이크로몰을 의미한다;

[0418] UPLC는 초고성능 액체 크로마토그래피를 의미한다

[0419] V: 부피

[0420] XPhos: 2-디사이클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐을 의미한다.

[0421] **B. 일반적 방법**

[0422] 실시예의 화합물은 달리 기재되지 않는 한 아래에 언급된 정제 방법 중 하나에 따라 분석 또는 정제하였다.

[0423] 분취용 TLC 또는 실리카 겔 크로마토그래피가 사용된 경우, 당업자는 원하는 화합물을 정제하기 위해 임의의 용매 조합을 선택할 수 있다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피는 Teledyne ISCO Combiflash® RF, Biotage® Isolera One 3.3.0, Biotage® Flash Isolera Prime, ELSD 정제가 있는 Grace Reveleris X2, ELSD 정제 시스템이 있는 Gilson-281을 사용하거나 가압 질소(~10-15 psi)를 사용하여 컬럼을 통해 용매를 구동하도록("플래시 크로마토그래피") 20-40 μM(입자 크기), 100-200 메쉬, 250-400 메쉬, 또는 400- 632 메쉬 실리카 겔을 사용하여 수행하였다.

[0424] 달리 언급된 경우를 제외하고, 반응은 질소 분위기 하에 실행하였다. 지시된 경우, 용액 및 반응 혼합물은 진공하에 회전 증발에 의해 농축하였다.

[0425] **C. 분석 방법**

[0426] NMR

[0427] 기기 사양:

[0428] Bruker AVANCE III 400

[0429] Bruker AVANCE III HD 400

[0430] Bruker AVANCE NEO 400

[0431] LC/MS

[0432] 기기 사양:

[0433] DAD 및 Agilent LC\MS G6110A, 질량 분광계가 있는 Agilent 1200 시리즈 LC/MSD 시스템.

[0434] Agilent(탈기장치:1200;펌프:1260;Hip-ALS:1200;TCC:1200;DAD:1100)

[0435] DAD\ELSD 및 Agilent LC\MS G6110A, 질량 분광계가 있는 시리즈 LC/MS 시스템.

[0436] Agilent(탈기장치:1200;펌프:1260;Hip-ALS:1100;TCC:1260;DAD:1100)

[0437] DAD 및 Agilent LC\MS G1956A, 질량 분광계가 있는 시리즈 LC/MS 시스템.

[0438] Agilent(탈기장치:1200;펌프:1200;Hip-ALS:1100;TCC:1200;DAD:1200)

[0439] DAD 및 Agilent LC\MS G1956A, 질량 분광계가 있는 시리즈 LC/MS 시스템.

[0440] Agilent 1290 Infinity II- 6130 Quadrupole MS(싱글 쿼드)

[0441] SPD-M20A 및 SHIMADZU LC\MS LCMS-2020, 질량 분광계가 있는 SHIMADZU LC-20AD 시리즈 LC/MS 시스템.

[0442] SPD-M20A\ELSD 및 SHIMADZU LC\MS LCMS-2020, 질량 분광계가 있는 SHIMADZU LC-20AD 시리즈 LC/MS 시스템

[0443] SPD-M40 및 SHIMADZU LC\MS LCMS-2020, 질량 분광계가 있는 SHIMADZU LC-20AD 시리즈 LC/MS 시스템.

[0444] SPD-M20A 및 SHIMADZU LC\MS LCMS-2020, 질량 분광계가 있는 SHIMADZU LC-20AB 시리즈 LC/MS 시스템.

[0445] SPD-M20A\ELSD 및 SHIMADZU LC\MS LCMS-2020, 질량 분광계가 있는 SHIMADZU LC-20AB 시리즈 LC/MS 시스템.

[0446] Waters Acquity UPLC H-Class-SQ 검출기 2

[0447] Ultima 3000 Dionex UHPLC- Thermo LCQ 플릿 이온 트랩

[0448] HPLC

[0449] 기기 사양:

[0450] SPD-M20A가 있는 SHIMADZU LC-20AD 시리즈 LC 시스템

[0451] SPD-M40이 있는 SHIMADZU LC-20AB 시리즈 LC 시스템

[0452] SPD-M20A가 있는 SHIMADZU LC-20AB 시리즈 LC 시스템

[0453] Waters Acquity HPLC(2원/4원 펌프)

[0454] PDA 검출기가 있는 Agilent 1260 Infinity II LC 시스템

[0455] Prep-HPLC

[0456] 기기 사양:

[0457] 자동 샘플러 및 자동 분획 수집기가 있는 Shimadzu Nexera Prep-펌프- LC-20 AP

[0458] Gilson 331/332 HPLC 펌프 시스템

[0459] Waters- MS prep-QDA

[0460] SFC

[0461] 기기 사양:

[0462] Waters 150/200 정제 시스템

[0463] Waters 조사관

[0464] Waters UPC2

[0465] Sepiatec 스크리닝 시스템

[0466] 전형적으로, 화학식 (A)의 화합물은 아래 제공된 반응식에 따라 제조될 수 있다. 아래 실시예는 본 개시내용의 범위를 제한하지 않고 이를 예시하는 역할을 한다. 이러한 화합물을 제조하는 방법은 이하에 기재되어 있다.

[0467] 본 개시내용은 본 과정의 임의의 변형을 추가로 포함하며, 여기서 반응 구성요소는 그들의 염 또는 광학적으로 순수한 물질의 형태로 사용된다. 본 개시내용의 화합물 및 중간체는 또한 당업자에게 일반적으로 알려진 방법에

따라 서로 전환될 수 있다.

[0468] **D. LC-MS 방법**

[0469] 방법 1

[0470] 물 중 0.1% 포름산(수성상)

[0471] 100% 아세토니트릴(유기상)

[0472] 모드: 구배 %B(3.7분 내에 5 - 95)

[0473] 실행 시간: 4.8분

[0474] 컬럼: Acquity UPLC BEH/X-Bridge BEH C18, 1.7㎛/2.5㎛, 2.1 X 50mm

[0475] 유속: 분 당 0.5mL/0.6mL

[0476] 온도: 40℃

[0477] 방법 2

[0478] 물 중 10mM 아세트산암모늄(수성상)

[0479] 100% 아세토니트릴(유기상)

[0480] 모드: 구배 %B(3.7분 내에 5 - 95)

[0481] 실행 시간: 4.8분

[0482] 컬럼: Acquity UPLC BEH/X-Bridge BEH C18, 1.7㎛/2.5㎛, 2.1 X 50mm

[0483] 유속: 분 당 0.5mL/0.6mL

[0484] 온도: 40℃

[0485] 방법 3

[0486] 물 중 0.1%TFA(수성상)

[0487] 100% 아세토니트릴(유기상)

[0488] 모드: 구배 %B(3.7분 내에 5 - 95)

[0489] 실행 시간: 4.8분

[0490] 컬럼: Acquity UPLC BEH/X-Bridge BEH C18, 1.7㎛/2.5㎛, 2.1 X 50mm

[0491] 유속: 분 당 0.5mL/0.6mL

[0492] 온도: 40℃

[0493] 방법 4

[0494] 물 중 10mM 중탄산암모늄(수성상)

[0495] 100% 아세토니트릴(유기상)

[0496] 모드: 구배 %B(3.7분 내에 5 - 95)

[0497] 실행 시간: 4.8분

[0498] 컬럼: Acquity UPLC BEH/X-Bridge BEH C18, 1.7㎛/2.5㎛, 2.1 X 50mm

[0499] 유속: 분 당 0.5mL/0.6mL

[0500] 온도: 40℃

[0501] 방법 5

[0502] 이동상: A: H_2O 중 0.0375% TFA v/v

[0503] B: ACN 중 0.01875% TFA, v/v

[0504] 컬럼: Kinetex EVO C18 30*2.1mm, 5㎛

[0505] 유속: 1.5mL/분

[0506] 온도: 50℃

[0507] 구배: 1.55분 내에 5-95% B, 0-60% B, 30-90% B, 또는 50-100% B

[0508] 방법 6

[0509] 이동상: A: H_2O 중 0.025% NH_3 H_2O, v/v

[0510] B: ACN

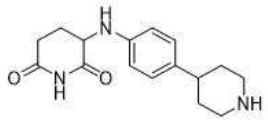
[0511] 컬럼: Kinetex EVO C18 30*2.1mm, 5㎛

[0512] 유속: 1.5mL/분

[0513] 온도: 50℃

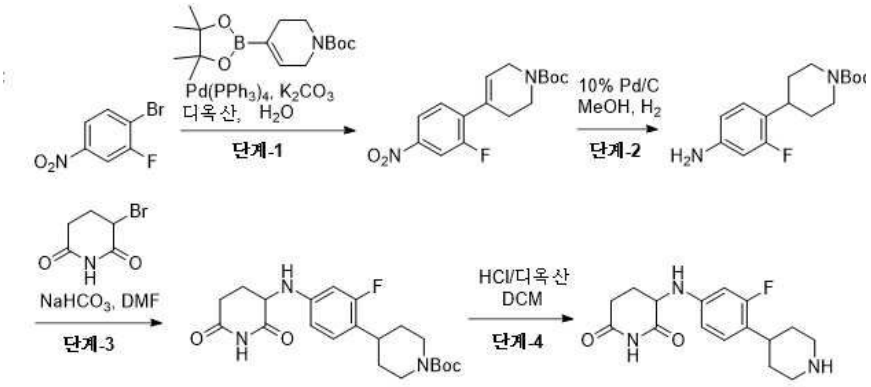
[0514] 구배: 1.55분 내에 5-95% B, 0-60% B, 30-90% B, 또는 50-100% B

[0515] **E. 분해 신호전달 모이어티의 합성**

[0516] 

[0517] WO2018237026A1의 267 페이지에 기재된 방법에 따라 중간체 3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피페리딘-2,6-디온을 제조하였다.

[0518] **3-[3-플루오로-4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0519] 

[0520] **단계-1**:

[0521] 환저 플라스크에서 디옥산(60 mL) 및 물(15 mL) 중 1-브로모-2-플루오로-4-니트로-벤젠(6 g, 27.27 mmol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(8.43 g, 27.27 mmol)의 용액을 아르곤 가스로 10분 동안 퍼지하고, 이어서 과립형 탄산칼륨(11.31 g, 81.82 mmol)을 첨가하였다. 용액을 아르곤 가스로 추가 20분 동안 퍼지한 후 팔라듐;트리페닐포스판(1.58 g, 1.36 mmol)을 첨가하고 반응물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하고 조질 생성물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트(2 x 150 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 진공에서 농축하고 정상 컬럼 크로마토그래피(Davisil 실리카, pet 에테르 중 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-니트로-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(5.95 g, 18.27 mmol,

67.01% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 267.15 [M-*t*Bu+H]$^+$.

[0522] **단계-2**:

[0523] 메탄올(70 mL) 중 tert-부틸 4-(2-플루오로-4-니트로-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(3 g, 9.31 mmol)의 교반된 용액에 건식 10% 탄소 상 팔라듐 유형 487(3 g, 28.19 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 이 온도에서 6시간 동안 교반하고, 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 감압 하에 농축하여 화합물 tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로-페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(2.5 g, 5.95 mmol, 63.88% 수율)를 보라색 고체로서 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에서 취하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 239.30 [M-*t*Bu+H]$^+$.

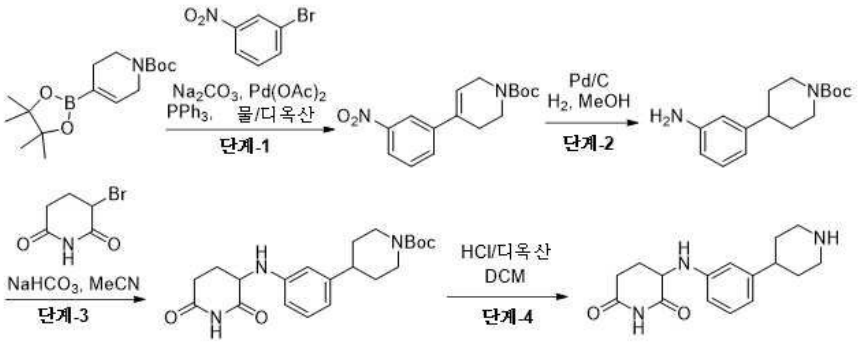
[0524] **단계-3**:

[0525] 밀봉된 튜브에서, DMF(40 mL) 중 tert-부틸 4-(4-아미노-2-플루오로-페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(2.5 g, 8.49 mmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-디온(4.08 g, 21.23 mmol)의 용액을 10분 동안 교반한 후 중탄산나트륨(3.57 g, 42.46 mmol)을 첨가하고 반응물을 60℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 진행은 LC-MS 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하고 진공에서 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(Devisil 실리카, pet 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-플루오로-페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(1.8 g, 3.64 mmol, 42.86% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES$^-$): *m/z* 404.3 [M-H]$^-$.

[0526] **단계-4**:

[0527] DCM(1 mL) 중 tert-부틸 4-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(100 mg, 246.63 μmol)의 용액에 HCl/디옥산(2 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 용매를 제거하고 잔류물을 MeCN(30 mL)에 용해시키고, $NaHCO_3$을 사용하여 pH=7로 조정하고, 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고 다음 단계에 직접 사용하였다. 화합물 3-[3-플루오로-4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-디온(75 mg, 233.34 μmol, 94.61% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 306.2 [M+H]$^+$.

[0528] **3-[3-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0529]

[0530] **단계-1**:

[0531] 물(15 mL) 및 디옥산(50 mL) 중 1-브로모-3-니트로벤젠(5 g, 24.75 mmol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(8.42 g, 27.23 mmol)의 용액에 탄산나트륨(7.87 g, 74.26 mmol) 및 팔라듐 아세테이트(555.70 mg, 2.48 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS가 반응물의 소모를 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(80 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(50 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 내지 1/1)로 정제하였다. 화합물 tert-부틸 4-(3-니트로페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(6.5 g, 16.87 mmol, 68.17% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 249.1 [M-*t*Bu+H]$^+$.

[0532] **단계-2**:

[0533] 메탄올(50 mL) 중 tert-부틸 4-(3-니트로페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(4 g, 13.14 mmol)의 용액에 10 wt.% Pd/C(400 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 H_2 분위기(15 psi) 하에 교반하고 반응은 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하였다. 화합물 tert-부틸 4-(3-아미노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(3.5 g, 12.66 mmol, 96.35% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.91(t, *J* =7.7 Hz, 1H), 6.51 - 6.22(m, 3H), 4.92(s, 2H), 4.03(br d, *J* =12.1 Hz, 2H), 2.90 -2.64(m, 2H), 2.49 - 2.43(m, 1H), 1.68(br d, *J* =12.6 Hz, 2H), 1.40(s, 10H).

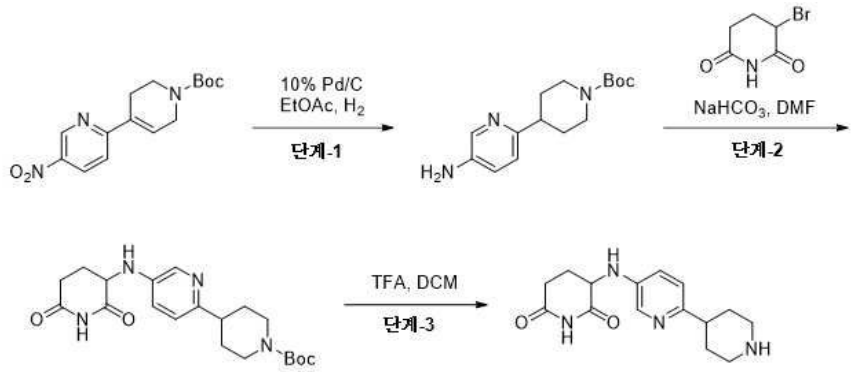
[0534] **단계-3**:

[0535] MeCN(3 mL) 중 tert-부틸 4-(3-아미노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(2.5 g, 9.05 mmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-디온(1.74 g, 9.05 mmol)의 용액에 $NaHCO_3$(2.28 g, 27.14 mmol)을 첨가하고 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. 원하는 생성물의 73%가 LC-MS에 의해 검출된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 물(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(20 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 내지 0/1)로 정제하였다. 화합물 tert-부틸 4-(3-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(2.5 g, 6.45 mmol, 71.33% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 332.0 [M-*t*Bu+H]$^+$.

[0536] **단계-4**:

[0537] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 4-[3-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(160 mg, 412.93 μmol)의 교반된 용액에 디옥산 중 4M HCl(4 M, 1.03 mL)을 0℃에서 첨가하고 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 MTBE(10 mLx2)로 세척한 다음 감압 하에 건조시켜 조질 3-[3-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-디온 HCl 염(120 mg, 351.24 μmol, 85.06% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 288.4 [M+H]$^+$.

[0538] **3-((6-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)아미노)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0539]

[0540] **단계-1**:

[0541] 에틸 아세테이트(100 mL) 중 tert-부틸 4-(5-니트로-2-피리딜)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(10 g, 32.75 mmol)의 교반된 용액에 건식 10 wt.% 탄소 상 팔라듐, 유형 487(3.49 g, 32.75 mmol)을 첨가하고 반응물을 수소 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 여액을 농축 건조시켰다. 생성된 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 60-120 메쉬, pet 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-(5-아미노-2-피리딜)피페리딘-1-카르복실레이트(7 g, 23.47 mmol, 71.66% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES$^-$): *m/z* 276.24 [M-H]$^-$.

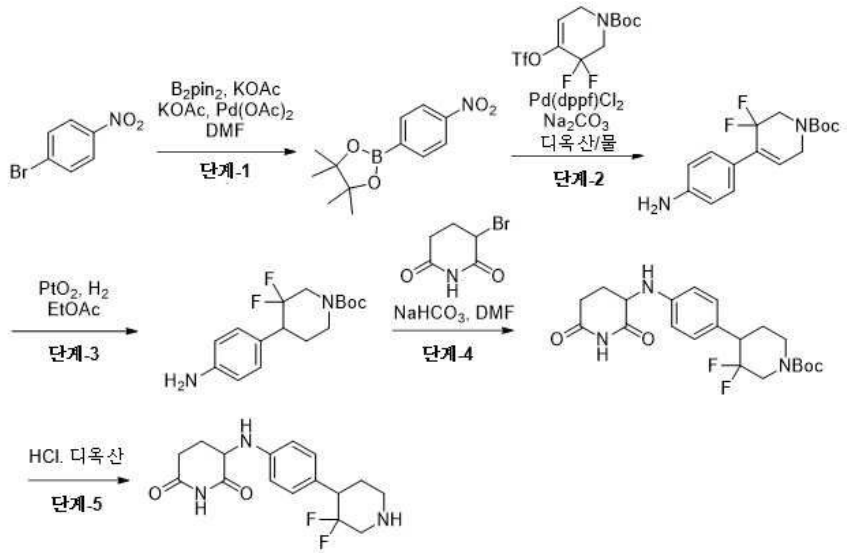
[0542] **단계-2**:

[0543] DMF(40 mL) 중 tert-부틸 4-(5-아미노-2-피리딜)피페리딘-1-카르복실레이트(6.5 g, 23.44 mmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-디온(13.50 g, 70.31 mmol)의 교반된 용액에 중탄산나트륨(19.69 g, 234.35 mmol)을 밀봉된 튜브에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 빙수에 붓고 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 차가운 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, pet 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-[5-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]피페리딘-1-카르복실레이트(2.84 g, 6.40 mmol, 27.32% 수율)를 밝은 녹색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^-): *m/z* 387.28 $[M-H]^-$.

[0544] **단계-3**:

[0545] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 4-[5-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 2.57 mmol)의 교반된 용액에 TFA(5.92 g, 51.92 mmol, 4 mL)를 0℃ 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 증발시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 마쇄하고 진공에서 농축하여 3-[[6-(4-피페리딜)-3-피리딜]아미노]피페리딘-2,6-디온(700 mg, 2.03 mmol, 78.74% 수율)을 녹색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 289.46 $[M+H]^+$.

[0546] **3-[4-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0547] 

[0548] **단계-1**:

[0549] DMF(40 mL) 중 1-브로모-4-니트로-벤젠(5 g, 24.75 mmol, 2.56 mL)의 교반된 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(6.91 g, 27.23 mmol) 및 아세트산칼륨(6.07 g, 61.88 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤 가스로 30분 동안 퍼지한 후 팔라듐 아세테이트(166.71 mg, 742.55 μmol)를 첨가하고 반응물을 60℃에서 6시간 동안 환류하였다. TLC에 의해 나타낸 바와 같이 반응이 완료된 후, 혼합물을 차가운 물(100 mL)에 붓고 생성된 고체를 여과하고 고진공 하에 건조시켜 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-니트로페닐)-1,3,2-디옥사보롤란(3.5 g, 9.84 mmol, 39.74% 수율)을 갈색-흑색 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, CDCl3) δ 8.19(d, J= 8.8Hz, 2H), 7.96(d, J=8.8Hz, 2H), 1.37(s, 12H).

[0550] **단계-2**:

[0551] 밀봉된 튜브에서, 1,4-디옥산(80 mL) 중 tert-부틸 3,3-디플루오로-4-(트리플루오로메틸술포닐옥시)-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(8.0 g, 21.78 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4-니트로페닐)-1,3,2-디옥사보롤란(7.05 g, 28.32 mmol)의 용액에 탄산나트륨(4.62 g, 43.56 mmol) 및 사이클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철(1.59 g, 2.18 mmol)을 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 55 C에서 3시간 동안 교반하고, 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이를 물로 세척하고 에틸 아세테이트(3x250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, pet 에테르 중 EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 3,3-디플루오로-4-(4-니트로페닐)-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(4.4 g, 11.64 mmol, 53.42% 수율)를 고무질

고체로서 수득하였다. H NMR(400 MHz, CDCl3) δ 8.27(d, J=8.8Hz, 2H), 7.74(d, J=8.8Hz, 2H), 6.83(bs, 1H), 4.22(bs, 2H), 3.97(t, J=6.8Hz, 2H).

[0552] **단계-3**:

[0553] 에틸 아세테이트(100 mL) 중 tert-부틸 3,3-디플루오로-4-(4-니트로페닐)-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(9.0 g, 26.45 mmol)의 교반된 용액에 산화백금(IV)(6.01 g, 26.45 mmol)을 첨가하였다. 반응 플라스크를 진공 처리하고 수소 주머니를 사용하여 수소 가스로 다시 채우고 반응물을 수소 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 나타낸 바와 같이 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 여액을 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트/pet 에테르)로 정제하여 tert-부틸 4-(4-아미노페닐)-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(5.4 g, 14.63 mmol, 55.31% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 257.2 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

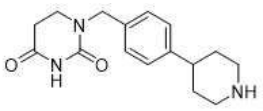
[0554] **단계-4**:

[0555] DMF(50 mL) 중 tert-부틸 4-(4-아미노페닐)-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(5.0 g, 16.01 mmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-디온(9.22 g, 48.02 mmol)의 교반된 용액에 중탄산나트륨(8.07 g, 96.04 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응물을 물(100 mL)로 급랭시키고 EtOAc(3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조질 화합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200 메쉬, pet 에테르 중 15% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(5.17 g, 11.77 mmol, 73.54% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^-): *m/z* 422.24 $[M-H]^-$.

[0556] **단계-5**:

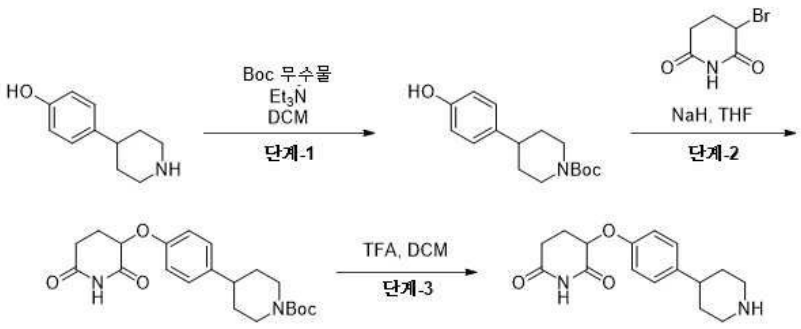
[0557] 디옥산(2 mL) 중 tert-부틸 4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(0.5 g, 1.18 mmol)의 교반된 용액에 HCl(4 M, 5 mL)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응물을 0-28℃에서 2시간 동안 교반하고 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 농축 건조시키고 디에틸 에테르(10mLx2)로 세척하여 3-[4-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-디온 HCl 염(0.4 g, 1.06 mmol, 89.45% 수율)을 고체로서 수득하였다 LC-MS(ES^+): *m/z* 324.09 $[M+H]^+$.

[0558] **1-(4-(피페리딘-4-일)벤질)디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 합성**

[0559] 

[0560] WO2020132561A1의 353 페이지에 기재된 방법에 따라 중간체 1-(4-(피페리딘-4-일)벤질)디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온을 제조하였다.

[0561] **3-[4-(4-피페리딜)페녹시]피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0562] 

[0563] **단계-1**:

[0564] DCM(20 mL) 중 4-(4-피페리딜)페놀 HBr 염(2.00 g, 7.75 mmol)의 용액을 100 mL 환저 플라스크에 첨가하였다. Tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트(2.03 g, 9.30 mmol, 2.13 mL) 및 트리에틸아민(3.92 g, 38.74

mmol, 5.40 mL)을 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후(TLC에 의해 확인), 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)로 희석하고, 연속하여 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, pet 에테르 중 0-80% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-(4-하이드록시페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(1.8 g, 6.45 mmol, 83.22% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 178.2 $[M-Boc+H]^+$.

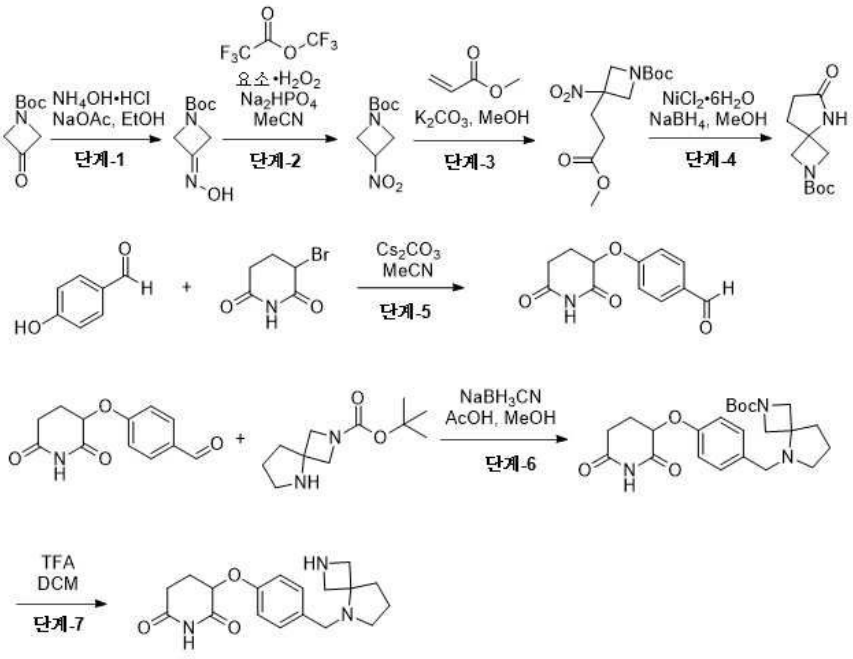
[0565] **단계-2**:

[0566] 수소화나트륨(93.78 mg, 3.61 mmol)을 0℃에서 THF(10 mL) 중 tert-부틸 4-(4-하이드록시페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(1.0 g, 3.61 mmol)의 교반된 용액에 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 70℃에서 30분 동안 가열하였다. 이를 0℃로 다시 냉각시킨 후 3-브로모피페리딘-2,6-디온(553.83 mg, 2.88 mmol)을 매우 천천히 첨가하고, 그 후 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 반응물을 염화암모늄으로 급랭시키고 에틸 아세테이트로 추출하고, 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, pet-에테르 중 0-50 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)옥시]페닐] 피페리딘-1-카르복실레이트(0.5 g, 1.05 mmol, 29.17% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 411.41 $[M+Na]^+$.

[0567] **단계-3**:

[0568] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(0.55 g, 1.42 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(161.44 mg, 1.42 mmol, 109.08 μL)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(20 mL)로 마쇄하여 3-[4-(4-피페리딜)페녹시]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(0.5 g, 1.13 mmol, 80.02% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 289.28 $[M+H]^+$.

[0569] **3-[4-(2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일메틸)페녹시]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0570]

[0571] **단계-1**:

[0572] 에탄올(2000 mL) 중 tert-부틸 3-옥소아제티딘-1-카르복실레이트(200 g, 1.17 mol)의 교반된 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(162.37 g, 2.34 mol, 97.23 mL) 및 무수 아세트산나트륨(383.33 g, 4.67 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 75-80℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 나타낸 바와 같이 반응이 완료된 후, 반응물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 진공에서 농축하고 조질 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 증발시켜 tert-부틸 3-(하이드록시이

미노) 아제티딘-1-카르복실레이트(198 g, 1.02 mol, 87.38% 수율)를 백색 결정질 고체로서 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.96(s, 1H), 4.50(d, J=10.8Hz, 4H), 1.40(s, 9H).

[0573] **단계-2**:

[0574] 아세토니트릴(1800 mL) 중 tert-부틸 3-하이드록시이미노아제티딘-1-카르복실레이트(135 g, 725.00 mmol)의 교반된 용액에 요소 과산화수소(409.20 g, 4.35 mol) 및 인산수소이나트륨(617.52 g, 4.35 mol)을 첨가하였다. 그런 다음 (2,2,2-트리플루오로아세틸) 2,2,2-트리플루오로아세테이트(456.82 g, 2.17 mol, 306.59 mL)를 천천히 첨가하고(발열이 관찰됨) 반응 혼합물을 60-70℃에서 3-4시간 동안 환류 가열하였다. TLC에 의해 나타낸 바와 같이 반응이 완료된 후, 반응물을 빙냉수로 급랭시키고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수 용액으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(pet 에테르 중 15-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 3-니트로아제티딘-1-카르복실레이트(60 g, 280.89 mmol, 38.88% 수율)를 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, CDCl3) δ 5.20-5.10(m, 1H), 4.43-4.30(m, 4H), 1.45(s, 9H).

[0575] **단계-3**:

[0576] 메탄올(50 mL) 중 tert-부틸 3-니트로아제티딘-1-카르복실레이트(5 g, 24.73 mmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시켰다. 탄산칼륨(5.13 g, 37.09 mmol) 이어서 메틸 아크릴레이트(2.55 g, 29.67 mmol, 2.67 mL)를 반응 혼합물에 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 이 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 포화 염화암모늄 수용액으로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, pet 에테르 중 15-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 3-(3-메톡시-3-옥소-프로필)-3-니트로-아제티딘-1-카르복실레이트(4 g, 13.18 mmol, 53.31% 수율)를 갈색 고무질 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* $[M+H]^+$. 1H NMR(400 MHz, CDCl3) δ 4.46(d, J=10Hz, 2H), 4.04(d, J=10Hz, 2H), 3.70(s, 3H), 2.56-2.52(m, 2H), 2.38-2.34(m, 2H), 1.44(s, 9H).

[0577] **단계-4**: 메탄올(400 mL) 중 tert-부틸 3-(3-메톡시-3-옥소-프로필)-3-니트로-아제티딘-1-카르복실레이트(40 g, 138.75 mmol)의 용액을 -10℃로 냉각시키고 나트륨 보로하이드라이드(15.75 g, 416.24 mmol)를 첨가하였다. 그런 다음 염화니켈(II) 육수화물, 98%(23.67 g, 83.25 mmol)를 1시간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다(용액 색이 녹색에서 흑색으로 변함). 반응 혼합물을 -10℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 나타낸 바와 같이 반응이 완료된 후, 반응물을 탄산칼륨 용액(80 mL 물 중 76.6 g)으로 0℃에서 급랭시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 에틸 아세테이트로 추출하고 염수 용액으로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 층을 진공에서 농축하여 갈색 고무질 액체를 수득하였다. 조질 생성물을 펜탄으로 마쇄하고 증발시켜 생성물 tert-부틸 2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트(25 g, 104.96 mmol, 75.65% 수율)를 수득하였다. 1H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20(s, 1H), 3.86(s, 4H), 2.23-2.15(m, 4H), 1.37(s, 9H).

[0578] **단계-5**:

[0579] ACN(300 mL) 중 4-하이드록시벤즈알데하이드(20 g, 163.77 mmol, 17.70 mL)의 용액에 탄산이세슘(160.08 g, 491.32 mmol)을 첨가하고 반응물을 70℃에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음 3-브로모피페리딘-2,6-디온(73.11 g, 380.77 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 이를 70℃에서 18시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 진행은 TLC/LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 조질 생성물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조질 화합물을 컬럼 크로마토그래피(Davisil 실리카, pet 에테르 중 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)옥시]벤즈알데하이드(10.26 g, 43.70 mmol, 26.68% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 234.35 $[M+H]^+$.

[0580] **단계-6**:

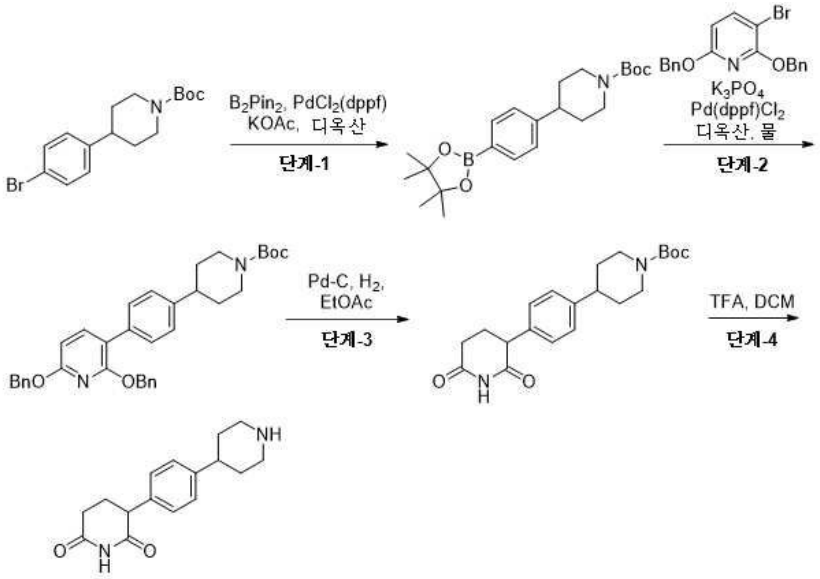
[0581] 밀봉된 튜브에서, 메탄올(3 mL) 중 4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)옥시]벤즈알데하이드(0.250 g, 1.07 mmol), tert-부틸 2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트(227.56 mg, 1.07 mmol), 아세트산(0.250 g, 4.16 mmol, 238.10 µL)의 용액을 60℃에서 3시간 동안 교반하였다. 그런 다음 반응물을 실온까지 가온시키고 나트륨 시아노보로하이드라이드(134.72 mg, 2.14 mmol)를 첨가하고 이 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은

LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이를 물로 급랭시켰다. 후속적으로, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 역상 분취용 HPLC로 정제하여 tert-부틸 5-[[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]메틸]-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트(0.150 g, 345.74 μmol, 32.25% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 430.42 $[M+H]^+$.

[0582] **단계-7**:

[0583] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 5-[[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]메틸]-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트(0.150 g, 349.24 μmol)의 용액에 TFA(398.20 mg, 3.49 mmol, 269.05 μL)를 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(5 mL)로 마쇄하여 3-[4-(2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-5-일메틸)페녹시]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(0.150 g, 312.30 μmol, 89.42% 수율)을 갈색 반고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 330.08 $[M+H]^+$.

[0584] **3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0585]

[0586] **단계-1**:

[0587] 500 mL 환저 플라스크에 1,4 디옥산(100 mL) 중 tert-부틸 4-(4-브로모페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(10 g, 29.39 mmol)의 용액을 첨가하고 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(11.19 g, 44.08 mmol)을 첨가한 후 아세트산칼륨(8.65 g, 88.17 mmol)을 실온에서 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 탈기하고, 그 후 사이클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로메탄; 디클로로팔라듐; 철(2.40 g, 2.94 mmol)을 첨가하고 반응물을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 100℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하고 잔류물을 에틸 아세테이트(200 mL x 3) 및 물(200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액(200 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200 메쉬, pet-에테르 중 0-30% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(10 g, 24.27 mmol, 82.58% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 332.41 $[M-56+H]^+$.

[0588] **단계-2**:

[0589] 500 mL 환저 플라스크에 1,4 디옥산(120 mL) 및 물(30 mL) 중 tert-부틸 4-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(10 g, 25.82 mmol)의 용액을 첨가한 후, 2,6-디벤질옥시-3-브로모-피리딘(10.04 g, 27.11 mmol) 및 무수 3염기성 인산칼륨(16.44 g, 77.46 mmol)을 실온에서 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 탈기하고, 그 후 사이클로펜틸(디페닐) 포스판; 디클로로팔라듐; 철(1.89 g, 2.58 mmol)을 첨가하고 반응물을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 완료 시, 촉매를 셀라이트 베드를 통해 여과 제거하고 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 세척

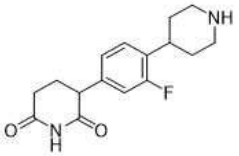
하였다. 여액을 물(100 mL) 및 염수 용액(100 mL)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, pet-에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 생성물을 황색 걸쭉한 액체로서 수득하고, 이를 pet 에테르로 마쇄하여 순수한 tert-부틸 4-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(7 g, 11.57 mmol, 44.80% 수율)를 백색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 551.43 $[M+H]^+$.

[0590] **단계-3**: 에틸 아세테이트(420 mL) 중 tert-부틸 4-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(14 g, 25.42 mmol)의 용액에 10% wt. 차콜 상 팔라듐(14 g, 25.42 mmol)을 첨가하고, 반응물을 수소 압력(70 psi) 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 촉매를 셀라이트를 통해 여과 제거하고 에틸 아세테이트(200 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하고 잔류물을 펜탄(100 mL) 및 디에틸 에테르(100 mL)로 마쇄하고, 건조시키고, 감압 하에 농축하여 tert-부틸 4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(8.6 g, 23.05 mmol, 90.65% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^-): *m/z* 371.23 $[M-H]^-$.

[0591] **단계-4**:

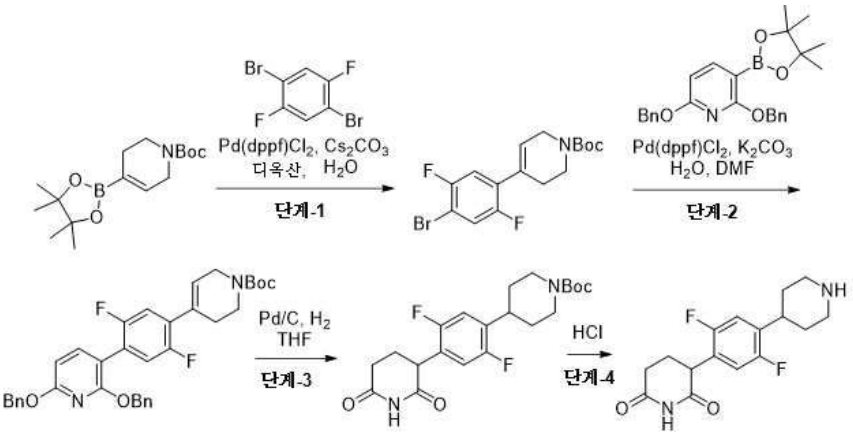
[0592] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(250 mg, 671.22 μmol)의 교반된 용액에 TFA(5.92 g, 51.92 mmol, 4 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 2시간 동안 교반하고, 반응 진행은 LC-MS 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 마쇄하여 원하는 생성물 3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(250 mg, 404.22 μmol, 60.22% 수율)을 갈색 액체로서 수득하였다. LC-MS(ES^-): *m/z* 371.23 $[M-H]^-$.

[0593] **3-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0594] 

[0595] 절차는 tert-부틸 4-(4-브로모페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 대신 tert-부틸 4-(4-브로모-2-플루오로-페닐)피페리딘-1-카르복실레이트로 합성을 시작하고 단계-3에 대해 팔라듐 대신 수산화팔라듐을 사용한 것을 제외하고, 3-[4-(4-피페리딜) 페닐] 피페리딘-2,6-디온의 절차와 실질적으로 유사하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 291.37 $[M+H]^+$.

[0596] **3-(2,5-디플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0597] 

[0598] **단계-1**:

[0599] 디옥산(100 mL) 및 물(20 mL) 중 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(10 g, 32.34 mmol), 1,4-디브로모-2,5-디플루오로-벤젠(9.67 g, 35.57 mmol), 사이클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철(2.37 g, 3.23 mmol), 탄산세슘(42.15 g, 129.36 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다.

[0600] LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 현탁액을 셀라이트의 패드를 통해 여과하였다. 여액을 물(200 mLx2)로 희석하고, 에틸 아세테이트(200 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mLx2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, pet 에테르/에틸 아세테이트=10/1 내지 5/1)로 정제하였다. 화합물 tert-부틸 4-(4-브로모-2,5-디플루오로페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(5.16 g, 11.31 mmol, 34.96% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 317.9 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

[0601] **단계-2**:

[0602] 물(10 mL) 및 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(5.24 g, 12.56 mmol) 중 tert-부틸 4-(4-브로모-2,5-디플루오로페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(4.7 g, 12.56 mmol)의 용액에 사이클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철(918.98 mg, 1.26 mmol) 및 탄산칼륨(5.21 g, 37.68 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 물(150 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(100 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, pet 에테르/에틸 아세테이트=100/1 내지 10/1)로 정제하였다. 화합물 tert-부틸 4-(4-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-2,5-디플루오로페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(6.4 g, 10.95 mmol, 87.16% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 585.3 $[M+H]^+$.

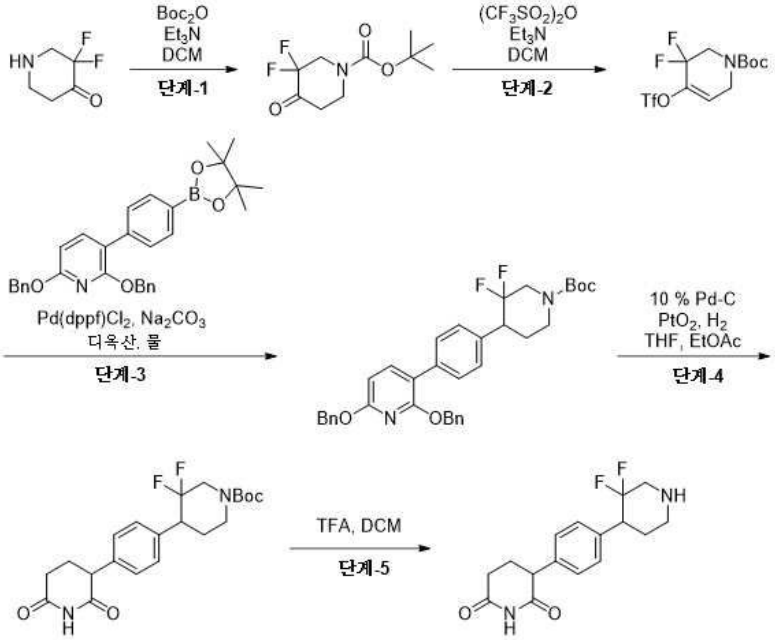
[0603] **단계-3**:

[0604] THF(60 mL) 중 tert-부틸 4-(4-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-2,5-디플루오로페닐)-5,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(6.4 g, 10.95 mmol)의 용액에 Pd/C(1.75 g, 1.64 mmol, 0.1 순도)를 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 H_2로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 H_2(15 Psi) 하에 25℃에서 5 시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 나타낸 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 고체를 수득하였다. 조질 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 tert-부틸 4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,5-디플루오로페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(4 g, 6.29 mmol, 57.49% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 353.1 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

[0605] **단계-4**:

[0606] tert-부틸 4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2,5-디플루오로-페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(4 g, 9.79 mmol) 및 HCl(16.00 g, 438.83 mmol, 20 mL)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 나타낸 바와 같이 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 용매를 제거하였다. 잔류물은 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 3-(2,5-디플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-2,6-디온 HCl 염(3.4 g, 9.76 mmol, 99.69% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 309.2 $[M+H]^+$.

[0607] **3-[4-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0608]

[0609] **단계-1**:

[0610] DCM(10 mL) 중 3,3-디플루오로피페리딘-4-온(0.5 g, 3.70 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(561.70 mg, 5.55 mmol, 773.69 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 그런 다음 Tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트(969.18 mg, 4.44 mmol, 1.02 mL)를 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 반응물에 물(10 mL)을 첨가하여 급랭시키고 5분 동안 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 DCM(2 x 10 mL)으로 추출하고, 유기 층을 염수 10 mL로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 갈색 고무질 물질로서 수득하였다. (700 mg, 48.25% 수율). ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.38(s, 2H), 3.60(t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.37(bs, 2H), 1.68(bs, 2H), 1.39(s, 9H). 화합물은 수화물 형태이다.

[0611] **단계-2**:

[0612] DCM(50 mL) 중 tert-부틸 3,3-디플루오로-4-옥소-피페리딘-1-카르복실레이트(5 g, 21.26 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(6.45 g, 63.77 mmol, 8.89 mL)을 첨가하고 반응물을 -30℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서 여기에 트리플루오로메틸술포닐 트리플루오로메탄술포네이트(9.00 g, 31.88 mmol, 5.36 mL)를 첨가하고 반응물을 -30℃에서 16시간 동안 교반하고 LC-MS 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 반응물을 물(3 x 50ml)로 급랭시키고 DCM(3 x 50ml)으로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(Devisil-실리카, 7% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 화합물 tert-부틸 3,3-디플루오로-4-(트리플루오로메틸술포닐옥시)-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(1.8 g, 4.42 mmol, 20.80% 수율)를 황색 고무질 액체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): m/z 268.16 [M-100+H]$^+$.

[0613] **단계-3**:

[0614] 디옥산(40 mL) 물(10 mL) 중 tert-부틸 3,3-디플루오로-4-(트리플루오로메틸술포닐옥시)-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(3.5 g, 9.53 mmol) 및 2,6-디벤질옥시-3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피리딘(5.64 g, 11.44 mmol)의 교반된 용액에 탄산나트륨(2.52 g, 23.82 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 N_2로 탈기하고 사이클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철(697.26 mg, 952.93 μmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응물을 60℃에서 12시간 동안 교반하고, 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이를 물(50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(150 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(pet 에테르 중 20-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)페닐]-3,3-디플루오로-2,6-디하이드로

피리딘-1-카르복실레이트(2.0 g, 2.84 mmol, 29.80% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 585.44 $[M+H]^+$.

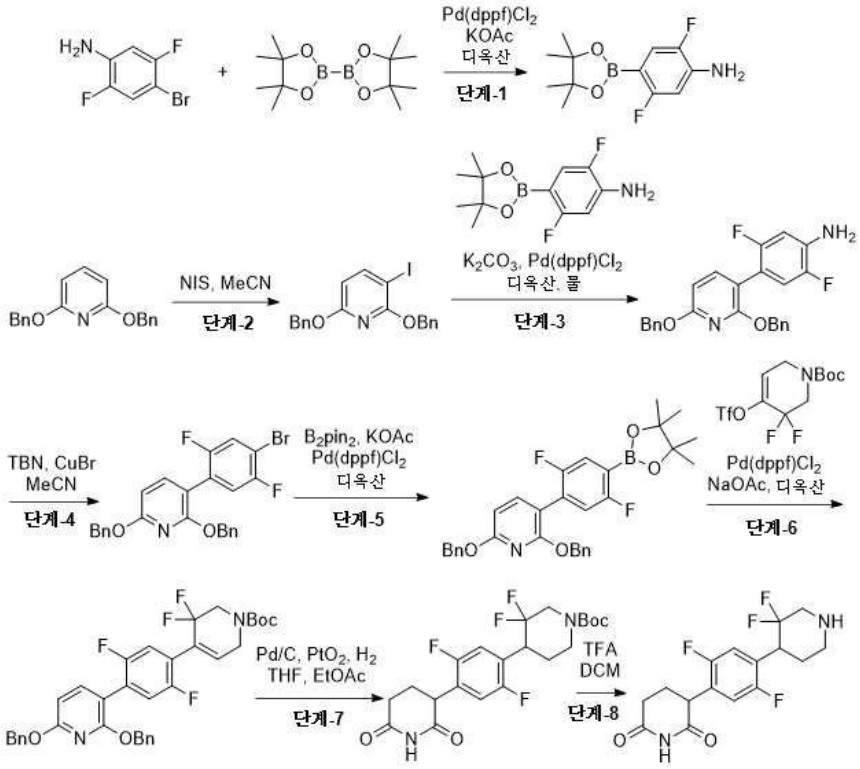
[0615] **단계-4**:

[0616] THF(40 mL), 에틸 아세테이트(10 mL) 중 tert-부틸 4-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)페닐]-3,3-디플루오로-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(2 g, 3.42 mmol)의 교반된 용액에 습식 10 wt. % 탄소 상 팔라듐(1.82 g, 17.10 mmol) 및 디옥소백금(932.15 mg, 4.11 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 수소 분위기 하에 12시간 동안 교반하고, 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트를 사용하여 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 마쇄하였다. 디에틸 에테르 층을 따라내고 원하는 생성물을 감압 하에 건조시켜 tert-부틸 4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(995 mg, 2.22 mmol, 64.92% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^-): *m/z* 407.12 $[M-H]^-$.

[0617] **단계-5**:

[0618] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(0.1 g, 244.84 μmol)의 교반된 용액에 TFA(4.44 g, 38.94 mmol, 3 mL)를 질소 하에 첨가하고 반응물을 0-28℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 반응물을 증발 건조시키고 디에틸 에테르(10 mL x 2)로 세척하여 3-[4-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(85 mg, 100.63 μmol, 41.10% 수율)을 고체로서 수득하였다 LC-MS(ES^+): *m/z* 309.00 $[M+H]^+$.

[0619] **3-[4-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)-2,5-디플루오로-페닐]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0620]

[0621] **단계-1**:

[0622] 디옥산(3 mL) 중 4-브로모-2,5-디플루오로-아닐린(5.2 g, 25.00 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(12.70 g, 50.00 mmol)의 용액에 아세트산칼륨(7.36 g, 75.00 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하고 사이클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로메탄; 디클로로팔라듐; 철(1.02 g, 1.25 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가 5분 동안 탈기하고 이를 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질

생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(davisil 실리카, pet 에테르 중 12% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(7 g, 11.36 mmol, 45.46% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 255.46 $[M+H]^+$.

[0623] **단계-2**:

[0624] 아세토니트릴(200 mL) 중 2,6-디벤질옥시피리딘(6 g, 20.59 mmol)의 교반된 용액에 1-요오도피롤리딘-2,5-디온(4.63 g, 20.59 mmol)을 0℃에서 천천히 첨가하였다. 그런 다음 반응물을 가온시키고 LCMS 및 TLC에 의해 모니터링하면서, 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 차가운 물(100 ml) 및 에틸 아세테이트(200 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질 화합물을 펜탄으로 세척하여 생성물 2,6-디벤질옥시-3-요오도-피리딘(6 g, 9.06 mmol, 43.99% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 418.28 $[M+H]^+$.

[0625] **단계-3**:

[0626] 밀봉된 튜브에서, 디옥산(30 mL) 및 물(0.3 mL) 중 2,6-디벤질옥시-3-요오도-피리딘(10 g, 23.97 mmol) 및 2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)아닐린(7.34 g, 28.76 mmol)의 용액에 무수 탄산칼륨 99%(9.94 g, 71.90 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기한 후 사이클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철(1.75 g, 2.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가 5분 동안 탈기하고 이를 110℃ 16시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 200-400 메쉬, pet 에테르 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2,5-디플루오로-아닐린(6 g, 12.90 mmol, 53.83% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 419.22 $[M+H]^+$.

[0627] **단계-4**:

[0628] 아세토니트릴(50 mL) 중 구리(I) 브로마이드(2.06 g, 14.34 mmol, 436.72 μL), tert-부틸 니트라이트(2.96 g, 28.68 mmol, 3.41 mL)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 그런 다음, 아세토니트릴(20 mL) 중 4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2,5-디플루오로-아닐린(6 g, 14.34 mmol)을 반응 혼합물에 동일한 온도에서 첨가하였다. 반응물을 25℃까지 천천히 가온시키고 16시간 동안 교반하고 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 물(100 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 에틸 아세테이트(100 mLx2)로 추출하고 유기 층을 진공에서 농축하여 2,6-디벤질옥시-3-(4-브로모-2,5-디플루오로-페닐)피리딘(4.4 g, 7.27 mmol, 50.70% 수율)을 담황색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 482.28 $[M+H]^+$.

[0629] **단계-5**:

[0630] 밀봉된 튜브에서, 디옥산(50 mL) 중 2,6-디벤질옥시-3-(4-브로모-2,5-디플루오로-페닐)피리딘(4.4 g, 9.12 mmol) 및 (4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(4.63 g, 18.25 mmol)의 용액에 아세트산칼륨(2.69 g, 27.37 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하고 사이클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철(333.75 mg, 456.13 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가 5분 동안 탈기한 다음 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(Davisil 실리카, pet 에테르 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,6-디벤질옥시-3-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피리딘(5.6 g, 4.97 mmol, 54.52% 수율)을 담갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 530.46 $[M+H]^+$.

[0631] **단계-6**:

[0632] 밀봉된 튜브에서, 디옥산(120 mL) 중 tert-부틸 3,3-디플루오로-4-(트리플루오로메틸술포닐옥시)-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(3.0 g, 8.17 mmol) 및 2,6-디벤질옥시-3-[2,5-디플루오로-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]피리딘(5.19 g, 9.80 mmol)의 용액에 무수 아세트산나트륨(2.01 g, 24.50 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기한 후 사이클로펜틸(디페닐) 포스판; 디클로로팔라듐; 철(298.83 mg, 408.40 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가 5분 동안 탈기하고 이를 110℃ 16시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 200-400 메쉬, pet 에테르 중 12% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸

4-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2,5-디플루오로-페닐]-3,3-디플루오로-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트 (2.6 g, 3.25 mmol, 39.79% 수율)를 담갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 621.43 $[M+H]^+$.

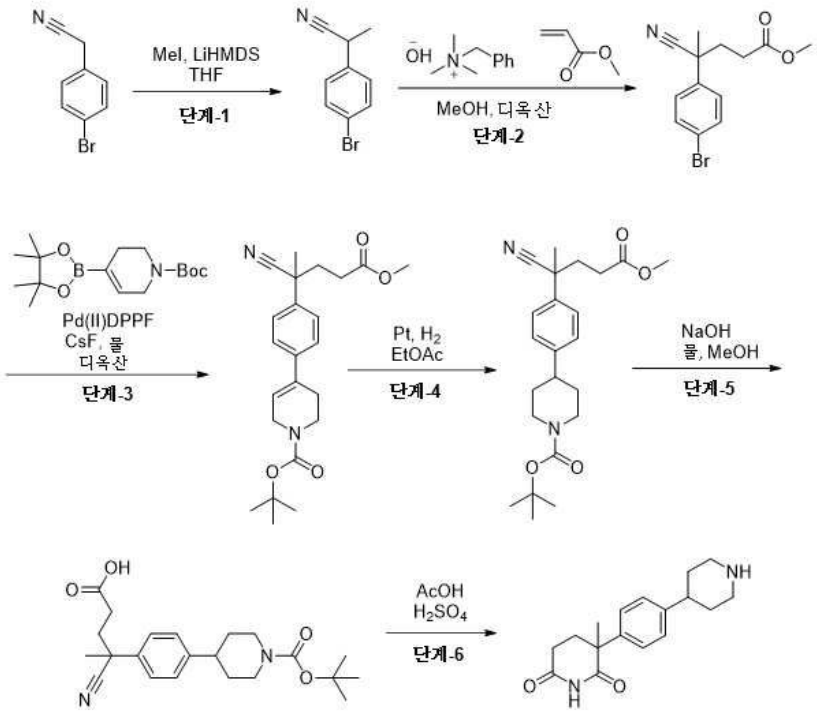
[0633] **단계-7**:

[0634] THF(20 mL) 및 에틸 아세테이트(80 mL) 중 tert-부틸 4-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2,5-디플루오로-페닐]-3,3-디플루오로-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(2.6 g, 4.19 mmol)의 교반된 용액에 건식 10% 탄소 상 팔라듐, 유형 487(445.82 mg, 4.19 mmol), 산화백금(IV) 수화물(1.03 g, 4.19 mmol)을 반응물에 첨가하고 혼합물을 H_2 풍선 하에 16시간 동안 교반하고, 반응물은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트(20 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 tert-부틸 4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2,5-디플루오로-페닐]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트 (1.46 g, 1.95 mmol, 46.58% 수율)를 담갈색 점착성 덩어리로서 수득하였다 LC-MS(ES^-): *m/z* 443.41 $[M-H]^-$.

[0635] **단계-8**:

[0636] DCM(50 mL) 중 tert-부틸 4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2,5-디플루오로-페닐]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(1.46 g, 3.29 mmol)의 교반된 용액에, 트리플루오로아세트산(1.87 g, 16.43 mmol, 1.27 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 조질 생성물을 pet 에테르 중 50 % 에틸 아세테이트(70 mL)로 세척하여 3-[4-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)-2,5-디플루오로-페닐]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(0.6475 g, 1.26 mmol, 38.34% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 345.15 $[M+H]^+$.

[0637] **3-메틸-3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0638]

[0639] **단계-1**:

[0640] THF(20 mL) 중 2-(4-브로모페닐)아세토니트릴(2 g, 10.20 mmol, 1.34 mL)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(1 M, 12.24 mL)를 -78℃에서 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음 요오도메탄(1.59 g, 11.22 mmol, 698.61 μL)을 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 염화암모늄(50 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 급랭시키고 에틸 아세테이트(50 mL*2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카겔 크로마토그래피(10 g 실리카, 70 mL/분으로 0-10% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배)로 정제하여 2-(4-브로

모페닐)프로판니트릴(1.41 g, 6.64 mmol, 65.13% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54-7.52(m, 2H), 7.27-7.24(m, 2H), 3.88(q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.65-1.63(d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

[0641] **단계-2**:

[0642] 디옥산(10 mL) 중 2-(4-브로모페닐)프로판니트릴(1 g, 4.76 mmol)의 용액에 벤질트리메틸수산화암모늄, 메탄올 중 40% w/w(796.15 mg, 1.90 mmol) 및 2-(4-브로모페닐)프로판니트릴(1 g, 4.76 mmol)을 0℃에서 첨가하고 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 염화암모늄(20 mL)을 0℃에서 첨가하여 반응 혼합물을 급랭시키고 에틸 아세테이트(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 메틸 4-(4-브로모페닐)-4-시아노-펜타노에이트(1.05 g, 3.51 mmol, 73.73% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.45(m, 2H), 7.26-7.24(m, 2H), 3.56(s, 3H), 2.42-2.14(m, 4H), 1.66(s, 3H).

[0643] **단계-3**:

[0644] 물(2 mL) 및 디옥산(10 mL) 중 메틸 4-(4-브로모페닐)-4-시아노-펜타노에이트(1.05 g, 3.55 mmol), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(1.32 g, 4.25 mmol), 사이클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철(129.71 mg, 177.27 μmol) 및 플루오로세슘(1.62 g, 10.64 mmol, 392.15 μL)의 혼합물을 탈기하고 질소로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 물(50 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 급랭시키고 에틸 아세테이트(50 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 NaCl(50 mL)로 세척하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(10 g 실리카, 60 mL/분으로 석유 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트 구배)로 정제하여 tert-부틸 4-[4-(1-시아노-4-메톡시-1-메틸-4-옥소-부틸)페닐]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 3.23 mmol, 91.09% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 299.1 [M+H-Boc]$^+$.

[0645] **단계-4**:

[0646] 에틸 아세테이트(20 mL) 중 tert-부틸 4-[4-(1-시아노-4-메톡시-1-메틸-4-옥소-부틸)페닐]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 3.26 mmol)의 용액에 5% 활성 탄소 페이스트 상 팔라듐(347.17 mg, 3.26 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 현탁액을 탈기하고 수소로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 수소 하에 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하였다. 생성물 tert-부틸 4-[4-(1-시아노-4-메톡시-1-메틸-4-옥소-부틸)페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 3.25 mmol, 99.50% 수율)를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 423.3 [M+Na]$^+$.

[0647] **단계-5**:

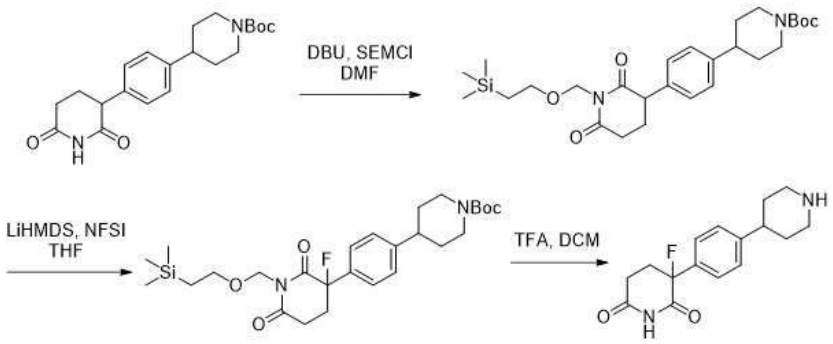
[0648] 물(10 mL) 및 메탄올(100 mL) 중 tert-부틸 4-[4-(1-시아노-4-메톡시-1-메틸-4-옥소-부틸)페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(11.7 g, 29.21 mmol)의 용액에 수산화나트륨, 진주(2.34 g, 58.43 mmol, 1.10 mL)를 첨가하고 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 MeOH를 제거하고, H2O(50 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(100 mL x 2)로 추출하였다. 수층을 1M HCl을 사용하여 pH를 5로 조정하고, DCM(100 mL x 3)으로 추출하고, Na2SO4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 4-[4-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)페닐]-4-시아노-펜탄산(9.5 g, 23.35 mmol, 79.94% 수율)을 백색 고체로서 수득하고 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.57 - 12.04(m, 1H), 7.46 - 7.38(m, 2H), 7.32(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.15 - 4.00(m, 2H), 2.94 - 2.65(m, 3H), 2.33 - 2.13(m, 3H), 2.11 - 1.97(m, 1H), 1.75(br d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 1.67(s, 3H), 1.55 - 1.44(m, 2H), 1.42(s, 9H).

[0649] **단계-6**:

[0650] 4-[4-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)페닐]-4-시아노-펜탄산(6.5 g, 16.82 mmol), 아세트산(52.50 g, 874.27 mmol, 50 mL) 및 황산(1.65 g, 16.82 mmol, 10 mL)의 혼합물을 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피(흐름: 100 mL/분; 구배: 15분에 걸쳐 아세토니트릴(HCl 개질제 함유) 중 100-50% 물; 컬럼: 330g 플래시 컬럼 Welch Ultimate XB_C18 20-40μm; 120 A)로 정제하여 3-메틸-3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-디온 하이드로클로라이드(4.40 g, 13.07 mmol,

77.73% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.94(s, 1H), 9.10 - 8.74(m, 2H), 7.28 - 7.21(m, 4H), 3.36(br s, 2H), 2.98(br t, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.88 - 2.78(m, 1H), 2.49 - 2.41(m, 1H), 2.40 - 2.32(m, 1H), 2.14 - 2.02(m, 2H), 1.93 - 1.82(m, 4H), 1.42(s, 3H).

[0651] **3-플루오로-3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0652]

[0653] **단계-1**:

[0654] DMF(10 mL) 중 tert-부틸 4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(8.4 g, 22.55 mmol)의 교반된 용액에 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(6.87 g, 45.11 mmol, 6.73 mL) 및 2-(트리메틸실릴)에톡시메틸 클로라이드(5.64 g, 33.83 mmol, 5.99 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 이를 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100- 200 메쉬, pet 에테르 중 0 -50% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 4-(4-(2,6-디옥소-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(6.2 g, 11.59 mmol, 51.40% 수율) 황색 고무질 액체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^-$): *m/z* 501.36 [M-H]$^-$.

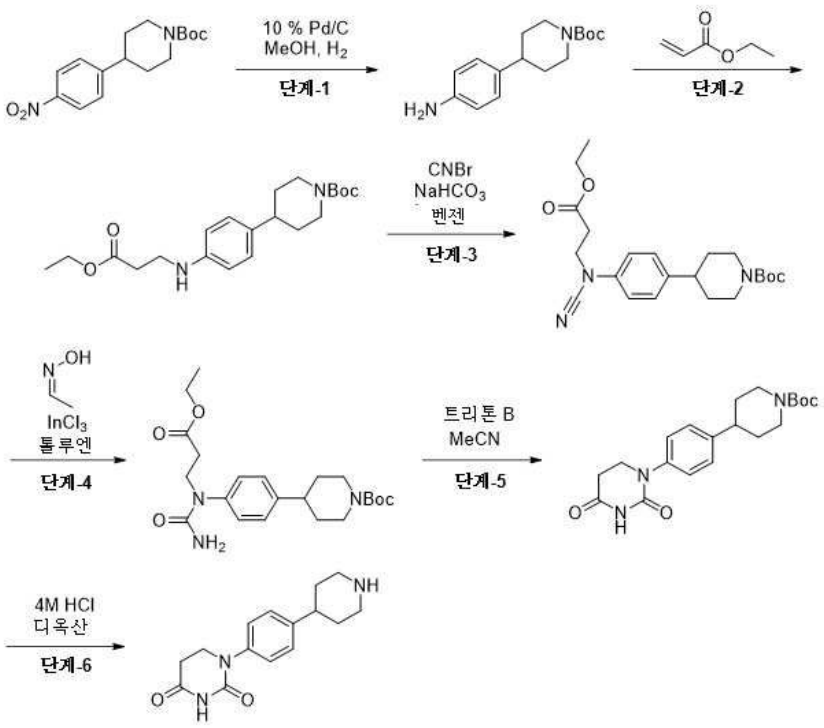
[0655] **단계-2**:

[0656] THF(120 mL) 중 tert-부틸 4-(4-(2,6-디옥소-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시) 메틸)피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(6.0 g, 11.94 mmol)의 교반된 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(3.99 g, 23.87 mmol) 및 N-플루오로벤젠 술폰이미드(3.76 g, 11.94 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 20분 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, NH_4Cl 용액(200 mL)으로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 prep-HPLC로 정제하여 tert-부틸 4-(4-(3-플루오로-2,6-디옥소-1-((2-(트리메틸실릴)에톡시)메틸)피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(1.34 g, 1.78 mmol, 14.88% 수율)를 황색 고무질 액체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^-$): *m/z* 519.29 [M-H]$^-$.

[0657] **단계-3**:

[0658] DCM(6 mL) 중 tert-부틸 4-[4-[3-플루오로-2,6-디옥소-1-(2-트리메틸실릴에톡시메틸)-3-피페리딜]페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(0.580 g, 1.11 mmol)의 용액에 TFA(1.27 g, 11.14 mmol, 858.13 μL)를 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(50 mL)로 마쇄하여 3-플루오로-3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(0.580 g, 1.00 mmol, 90.14% 수율)을 회백색 반고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 291.22 [M+H]$^+$.

[0659] **1-[4-(4-피페리딜)페닐]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온의 합성**



[0660]

[0661] **단계-1**:

[0662] 메탄올(300 mL) 중 tert-부틸 4-(4-니트로페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(15.0 g, 49.29 mmol)의 용액을 아르곤 가스로 10분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물에 10 wt. % 탄소 상 팔라듐(10.49 g, 98.57 mmol)을 실온에서 첨가하고 수소화를 parr 장치를 사용하여 70 psi에서 16시간 동안 수행하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 반응물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 메탄올(4 x 20 mL)로 세척하였다. 유기 층을 감압 하에 45℃에서 농축하여 원하는 생성물 tert-부틸 4-(4-아미노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(11.8 g, 34.14 mmol, 69.26% 수율)를 회백색 고체로서 수득하고, 이를 임의의 추가 정제 없이 다음 단계에서 취하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 177.17 $[M-100+H]^+$.

[0663] **단계-2**:

[0664] tert-부틸 4-(4-아미노페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(16 g, 57.89 mmol), DBU 락트산(이온성 액체)(10.28 g, 34.74 mmol) 및 에틸 아크릴레이트(7.53 g, 75.26 mmol, 8.02 mL)의 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 반응물을 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하였다. 수성 층을 분리하고, 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로서 헥산 중 5-10% 에틸 아세테이트를 사용하여 CombiFlash®로 정제하여 tert-부틸 4-[4-[(3-에톡시-3-옥소-프로필)아미노]페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(12.5 g, 31.54 mmol, 54.48% 수율)를 고무질 황색 액체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 321.2 $[M-t\mathrm{Bu}+H]^+$.

[0665] **단계-3**:

[0666] 벤젠(100 mL) 중 tert-부틸 4-[4-[(3-에톡시-3-옥소-프로필)아미노]페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(15 g, 39.84 mmol)의 교반된 용액에, 카르보노니트리딕 브로마이드(6.75 g, 63.75 mmol, 3.34 mL) 및 중탄산나트륨(5.36 g, 63.75 mmol)을 동시에 첨가하고 반응물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 모니터링된 바와 같이 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(20 ml)로 희석하였다. 유기상을 물로 세척하고, 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에 농축하여 조질 잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-[4-[시아노-(3-에톡시-3-옥소-프로필)아미노]페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(12.5 g, 29.58 mmol, 74.24% 수율)를 반고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 402.2 $[M+H]^+$.

[0667] **단계-4**:

[0668] 톨루엔(100 mL) 중 tert-부틸 4-[4-[시아노-(3-에톡시-3-옥소-프로필)아미노]페닐] 피페리딘-1-카르복실레이트(12.5 g, 31.13 mmol), 트리클로로인디간(2.07 g, 9.34 mmol) 및 (1Z)-아세트알데하이드 옥심(5.52 g, 93.40 mmol)의 교반된 용액을 1시간 동안 환류하였다. TLC에 의해 모니터링된 바와 같이 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 펜탄으로 세척하여 tert-부틸 4-[4-[카르바모일-(3-에톡시-3-옥소-프로필)아미노]페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(12 g, 26.03 mmol, 83.61% 수율)를 고무질 액체로서 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 364.4 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

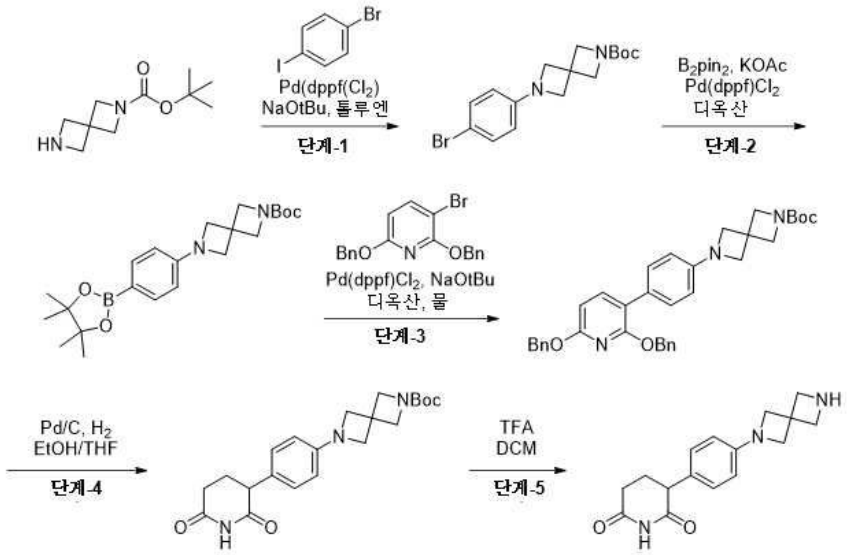
[0669] **단계-5**:

[0670] 아세토니트릴(120 mL) 중 tert-부틸 4-[4-[카르바모일-(3-에톡시-3-옥소-프로필)아미노]페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(12 g, 28.60 mmol)의 용액을 교반하면서 60℃에서 가열하였다. 트리톤 B(메탄올 중 40%)(17.94 g, 42.91 mmol, 19.50 mL)를 혼합물에 첨가하고 반응물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후(TLC 및 LC-MS에 의해 확인) 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 조질 잔류물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-[4-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(8 g, 21.21 mmol, 74.14% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 318.1 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

[0671] **단계-6**:

[0672] 디옥산(40 mL) 중 tert-부틸 4-[4-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(13.50 g, 36.15 mmol)의 교반된 현탁액에 디옥산 중 4 M HCl(50 mL)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS로부터 입증된 바와 같이 반응이 완료된 후, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 1-[4-(4-피페리딜)페닐]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온 HCl 염(11.1 g, 34.77 mmol, 96.18% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 274.4 $[M+H]^+$.

[0673] **3-[4-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0674]

[0675] **단계-1**:

[0676] 50 mL 쉬링크 튜브에서, 톨루엔(80 mL) 중 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(8.0 g, 40.35 mmol) 및 1-브로모-4-요오도-벤젠(11.42 g, 40.35 mmol)을 질소로 15분 동안 탈기하였다. 그런 다음 디클로로메탄(3.30 g, 4.04 mmol) 및 나트륨 tert-부톡사이드(19.39 g, 201.75 mmol)와의 [1,1'-비스(디페닐포스피노) 페로센]디클로로팔라듐(II), 착체를 첨가하고 혼합물을 5분 동안 추가로 탈기하였다. 반응 혼합물을 밀봉하고 65℃에서 60시간 동안 가열하고 TLC 및 UPLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 용매를 감압 하에 제거하고 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, pet 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 6-(4-브로모페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(8.5 g, 22.85 mmol, 56.64% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 354.9 $[M+H]^+$.

[0677] **단계-2**:

[0678] 밀봉된 튜브에서, 디옥산(60 mL) 중 tert-부틸 6-(4-브로모페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(5 g, 14.15 mmol)의 교반된 용액에 비스(피나콜레이토)디보론(5.03 g, 19.82 mmol)을 첨가한 후 아세트산칼륨(4.17 g, 42.46 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기한 후, Pd(dppf)Cl_2(1.16 g, 1.42 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기한 후, 90℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 진행은 TLC 및 UPLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축하여 조질 화합물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200 메쉬)로 정제하여 tert-부틸 6-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(5.1 g, 12.35 mmol, 87.24% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 401.2 $[M+H]^+$.

[0679] **단계-3**:

[0680] 디옥산(4.00 mL) 및 물(2 mL) 중 2,6-디벤질옥시-3-브로모-피리딘(0.5 g, 1.35 mmol) 및 tert-부틸 6-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(648.75 mg, 1.62 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 tert-부톡사이드(389.36 mg, 4.05 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 15분 동안 탈기한 후 사이클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철(197.63 mg, 270.10 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 감압 하에 50℃에서 농축하였다. 조질 화합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200 메쉬, pet-에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 6-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)페닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(0.35 g, 596.33 μmol, 44.16% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 564.45 $[M+H]^+$.

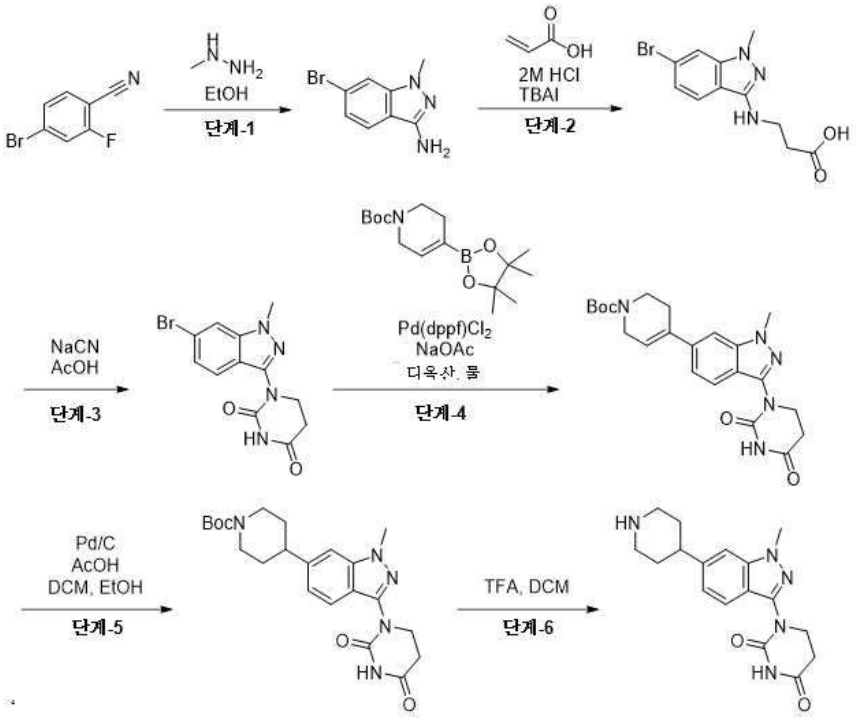
[0681] **단계-4**:

[0682] 에탄올(20 mL) 및 THF(20 mL) 중 tert-부틸 6-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)페닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(0.3 g, 532.21 μmol)의 교반된 용액에 습식 10% 탄소 상 팔라듐(0.3 g, 2.82 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 수소 풍선 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 감압 하에 45℃에서 농축하였다. 조질 화합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200 메쉬, pet-에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 6-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(0.15 g, 350.35 μmol, 65.83% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 386.36 $[M+H]^+$.

[0683] **단계-5**:

[0684] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 6-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(0.1 g, 259.43 μmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(147.90 mg, 1.30 mmol, 99.93 μL)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 40℃에서 농축하여 3-[4-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)페닐]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(0.1 g, 239.18 μmol, 92.19% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 286.32 $[M+H]^+$.

[0685] **1-[1-메틸-6-(4-피페리딜)인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온의 합성**



[0686]

[0687] **단계-1**:

[0688] 에탄올(500 mL) 중 4-브로모-2-플루오로벤조니트릴(25 g, 125.00 mmol)의 교반된 용액에 메틸 하이드라진(85% 수용액)(51.83 g, 1.12 mol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 오토클레이브(1000 ml)에서 125℃로 7시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 빙냉수(2000 ml)에 붓고 30분 동안 잘 교반하였다. 고형화된 덩어리를 필터 제거하고, 물로 세척하고, 잘 건조시켜 6-브로모-1-메틸-1H-인다졸-3-아민(25 g, 105.05 mmol, 84.05% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 291.37 $[M+H]^+$.

[0689] **단계-2**:

[0690] HCl(2 M 수용액)(500.00 mL) 중 6-브로모-1-메틸-인다졸-3-아민(50 g, 221.17 mmol)의 교반된 용액에 테트라부틸암모늄 브로마이드(7.13 g, 22.12 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃(내부 온도)로 가열하고 아크릴산(23.91 g, 331.75 mmol, 22.77 mL)을 이 온도에서 적가하였다. 그런 다음 반응물을 100℃(외부)로 12시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 빙냉수(1000 ml)로 희석하였다. 이를 잘 교반하면서 2 M $NaHCO_3$ 용액(1000 ml)을 사용하여 pH 6.5 내지 7로 중화시켰다. 고체 침전물을 여과 제거하고, 과량의 빙냉수로 세척하고, 잘 건조시켜 3-[(6-브로모-1-메틸-인다졸-3-일)아미노]프로판산(54 g, 163.30 mmol, 73.84% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 298.28 $[M+H]^+$.

[0691] **단계-3**:

[0692] 아세트산(1.07 kg, 17.76 mol, 1.02 L) 중 3-[(6-브로모-1-메틸-인다졸-3-일)아미노]프로판산(160 g, 536.67 mmol)의 교반된 용액에 시안산나트륨, 95%(46.67 g, 717.88 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 가열하고 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 반응물을 실온으로 냉각시키고 부흐너 깔때기를 통해 여과하고 물(2 x 500 mL)로 세척하였다. 생성물을 완전히 건조시켜 1-(6-브로모-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로 피리미딘-2,4-디온(175 g, 527.69 mmol, 98.33% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 323.27 $[M+H]^+$.

[0693] **단계-4**:

[0694] 1,4-디옥산(150 mL) 및 물(30 mL) 중 1-(6-브로모-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(15 g, 46.42 mmol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르

복실레이트(18.66 g, 60.34 mmol)의 용액에 무수 아세트산나트륨(11.42 g, 139.26 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분 동안 탈기하고 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드(3.40 g, 4.64 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가 5분 동안 탈기한 후 이를 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, pet 에테르 중 70% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(18 g, 34.69 mmol, 74.73% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 426.44 $[M+H]^+$.

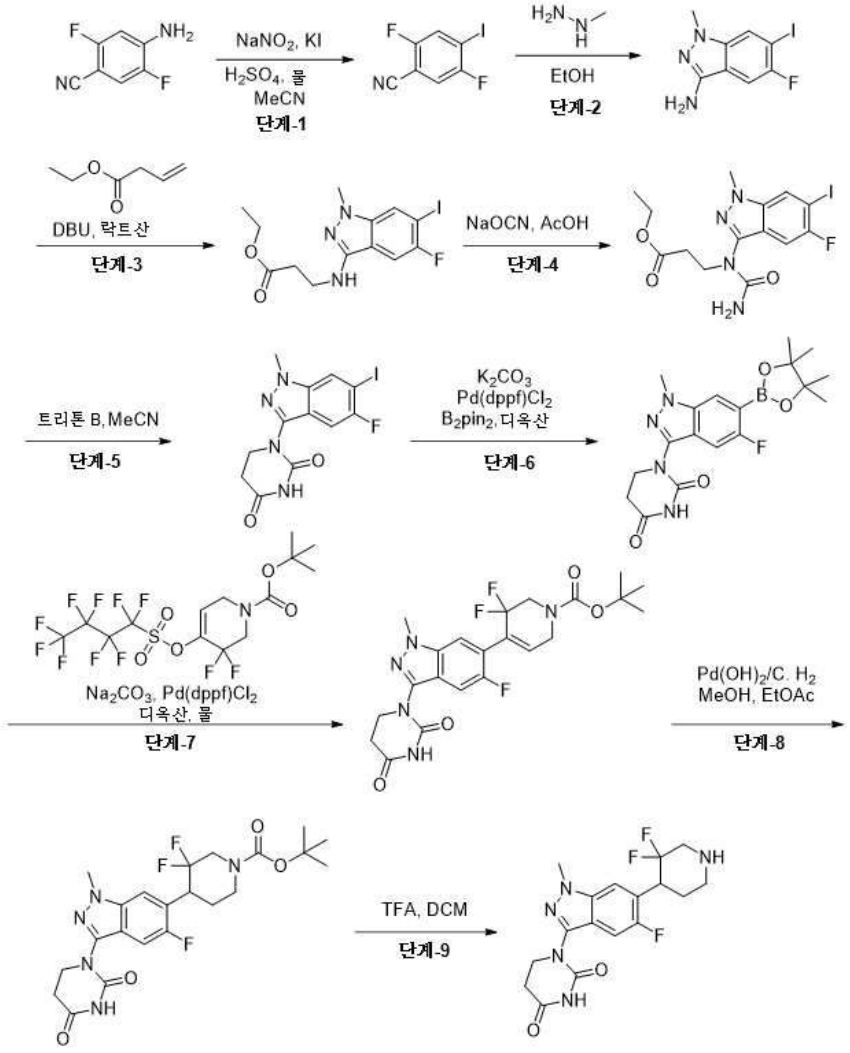
[0695] **단계-5**:

[0696] 에탄올(30 ml) 및 DCM(10 ml) 중 tert-부틸 4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(3.6g,8.46 mmol)의 용액 및 촉매량의 빙초산(508.09 mg,8.46 mmol, 3 ml)을 Parr Shaker 수소화기에 첨가하였다. 탄소 상 팔라듐, 10 wt. %(3.08 g,25.38 mmol)를 이 혼합물에 불활성 분위기 하에 첨가하고, 생성된 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 반응물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 10% MeOH/DCM로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 tert-부틸 4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-1-카르복실레이트(3.6 g, 8.17 mmol, 96.55% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 428.45 $[M+H]^+$.

[0697] **단계-6**:

[0698] DCM(20 mL) 중 tert-부틸 4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-1-카르복실레이트(2.7 g, 6.32 mmol)의 교반된 용액에 TFA(22.20 g, 194.70 mmol, 15 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 3시간 동안 교반하고, 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 증발시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 마쇄하고 진공에서 농축하여 1-[1-메틸-6-(4-피페리딜)인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온 TFA 염(2.5 g, 4.92 mmol, 77.93% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 328.48 $[M+H]^+$.

[0699] 1-[6-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온의 합성



[0700]

[0701] 단계-1:

[0702] 5000 mL 4목 환저 플라스크에서, 0℃에서 빙수(150 mL) 및 황산(150 mL) 중 4-아미노-2,5-디플루오로-벤조니트릴(50 g, 324.43 mmol)의 용액에 아세토니트릴(200 mL)을 첨가하였다. 물(120 mL) 중 아질산나트륨(40.29 g, 583.97 mmol, 18.57 mL)을 0℃에서 1시간에 걸쳐 첨가하고 생성된 혼합물을 이 온도에서 1시간 동안 추가로 교반하였다. 그런 다음 물(120 mL) 중 요오드화칼륨(107.71 g, 648.86 mmol)을 0℃에서 첨가하고 80분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 나트륨 티오술페이트로 0℃에서 급랭시키고, 30분 동안 교반하고, 여과하고, 물(1000 mL)로 세척하고 감압 하에 건조시켰다. 조질 화합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬. 석유 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,5-디플루오로-4-요오도-벤조니트릴(45 g, 152.83 mmol, 47.11% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. 생성물을 다음 단계에서 직접 취하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.21-8.17(m, 2H), 8.02-7.99(m, 2H).

[0703] 단계-2:

[0704] 1000 mL 3목 환저 플라스크에서, 에탄올(700 mL) 중 2,5-디플루오로-4-요오도-벤조니트릴(70 g, 264.15 mmol)의 현탁액에 물 85% 중 메틸하이드라진(57.27 g, 1.06 mol, 65.83 mL)을 주위 온도에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물(1800 mL)로 희석하였다. 고체가 형성된 후, 이를 추가 30분 동안 교반하고, 여과하고, 물(1200 mL), 석유 에테르(1200 mL)로 세척하고 감압 하에 건조시켜 5-플루오로-6-요오도-1-메틸-인다졸-3-아민(45 g, 147.52 mmol, 55.85% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 292.0 $[M+H]^+$.

[0705] **단계-3**:

[0706] 1000 mL 3목 환저 플라스크에서, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0] 운데크-7-엔(36.98 g, 242.92 mmol, 36.26 mL)의 현탁액에 락트산 85% aq. soln.(21.88 g, 242.92 mmol, 18.24 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 위의 반응 혼합물에 5-플루오로-6-요오도-1-메틸-인다졸-3-아민(57 g, 186.86 mmol) 및 에틸 부트-3-에노에이트(149.30 g, 1.31 mol, 158.83 mL)를 주위 온도에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물(500 mL)로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(3x400 mL)로 추출하고, 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질 화합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, 석유 에테르 중 20-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 3-[(5-플루오로-6-요오도-1-메틸-인다졸-3-일)아미노]프로파노에이트(55 g, 125.74 mmol, 67.29% 수율)를 담황색 반고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 392.0 $[M+H]^+$.

[0707] **단계-4**:

[0708] 아세트산(550 mL) 중 에틸 3-[(5-플루오로-6-요오도-1-메틸-인다졸-3-일)아미노]프로파노에이트(55 g, 125.74 mmol)의 잘 교반된 현탁액을 함유하는 1000 mL 3목 환저 플라스크에 시안산나트륨(16.35 g, 251.48 mmol)을 주위 온도에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 0℃로 냉각시키고, 10% 중탄산나트륨(1300 mL)으로 급랭시키고, 디클로로메탄(600 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 10% 중탄산나트륨(500 mL), 염수(400 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질 화합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, 석유 에테르 중 90-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 3-[카르바모일-(5-플루오로-6-요오도-1-메틸-인다졸-3-일)아미노]프로파노에이트(40 g, 89.56 mmol, 71.23% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 435.0 $[M+H]^+$.

[0709] **단계-5**:

[0710] 아세토니트릴(330 mL) 중 에틸 3-[카르바모일-(5-플루오로-6-요오도-1-메틸-인다졸-3-일)아미노]프로파노에이트(67.4 g, 150.91 mmol)의 잘 교반된 용액을 함유하는 1000 mL 단목 환저 플라스크에 벤질트리메틸수산화암모늄, 메탄올 중 40%(18.93 g, 45.27 mmol, 20.58 mL)를 주위 온도에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 석유 에테르(330 mL)로 희석하고, 생성된 고체를 여과하고, 석유 에테르(500 mL)로 세척하고, 감압 하에 건조시켜 1-(5-플루오로-6-요오도-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(50.67 g, 128.25 mmol, 84.98% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 389.0 $[M+H]^+$.

[0711] **단계-6**:

[0712] 디옥산(20 mL) 중 1-(5-플루오로-6-요오도-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(2.5 g, 6.44 mmol)의 교반된 용액을 함유하는 250 mL 밀봉된 튜브에 비스(피나콜레이토)디보론(7.07 g, 27.85 mmol) 및 아세트산칼륨(5.47 g, 55.70 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기한 후 $Pd(dppf)Cl_2$ CH_2Cl_2(1.52g, 1.86 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 질소로 추가 10분 동안 탈기하였다. 반응 진행을 TLC 및 UPLC에 의해 모니터링하면서 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석한 다음, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 유기 층을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(Biotage® Isolera, 원하는 생성물은 석유 에테르 중 60% 내지 65% 에틸 아세테이트에서 용리됨)로 정제하였다. 화합물 1-[5-플루오로-1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(2 g, 3.13 mmol, 48.65% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 389.3 $[M+H]^+$.

[0713] **단계-7**:

[0714] 1'4-디옥산(16 mL) 및 물(4 mL) 중 1-[5-플루오로-1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)

인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(1.0 g, 2.58 mmol) 및 tert-부틸 3,3-디플루오로-4-(1,1,2,2,3,3,4,4,4-노나플루오로부틸술포닐 옥시)-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(1.47 g, 2.83 mmol)의 잘 교반된 용액을 함유하는 250 mL 밀봉된 튜브에 탄산나트륨(819.09 mg, 7.73 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 퍼지하였다. 그런 다음 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II)(1:1)(210.20 mg, 257.60 μmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 질소로 추가 2분 동안 퍼지하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 반응 덩어리를 에틸 아세테이트(100 mL) 및 물(50 mL)로 희석하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 조질을 수득하였다. 수득된 조질 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200 메쉬, 석유 에테르 중 50-80% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-디플루오로-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(1.0 g, 1.84 mmol, 71.25% 수율)를 담갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES+): m/z 480.5 $[M+H]^+$.

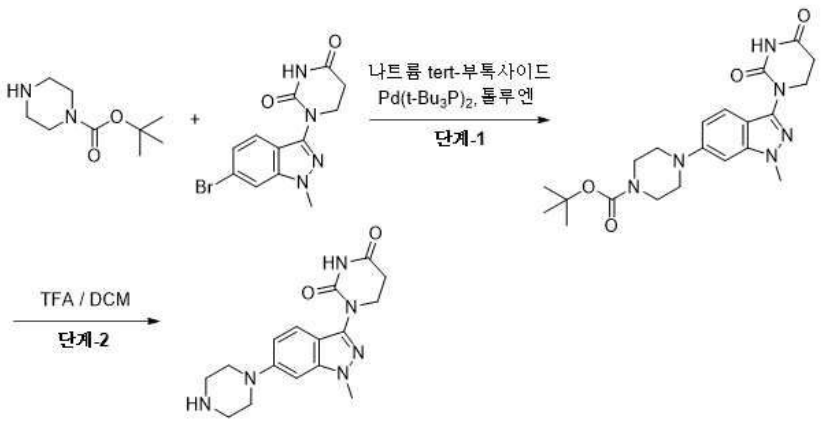
[0715] **단계-8**:

[0716] 무수 메탄올(5 mL) 중 tert-부틸 4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-디플루오로-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(1.4 g, 2.92 mmol)의 잘 교반된 용액을 함유하는 25mL 플라스크에 탄소 상 팔라듐 하이드록사이드, 20 wt.%, 50% 물(820.14 mg, 5.84 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 내용물을 실온에서 16시간 동안 수소 가스 하에 교반하였다. 반응 진행은 UPLC 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질이 완전 전환된 후, 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 여액을 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(Biotage® Isolera, 원하는 생성물은 DCM 중 10% 내지 15% 메탄올에서 용리됨)로 정제하여 tert-부틸 4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(0.6 g, 1.06 mmol, 36.15% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 426.2 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

[0717] **단계-9**:

[0718] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(70 mg, 145.39 μmol)의 용액을 함유하는 50 mL 단목 환저 플라스크에 염화수소, 1,4-디옥산 중 4M, 99%(800.00 mg, 21.94 mmol, 1 mL)를 0℃에서 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 UPLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축하고 디에틸 에테르로 세척하여 생성물 1-[6-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온 HCl 염(60 mg, 119.77 μmol, 82.38% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 382.2 $[M+H]^+$.

[0719] **1-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-디온의 합성**

[0720] 

[0721] **단계-1**:

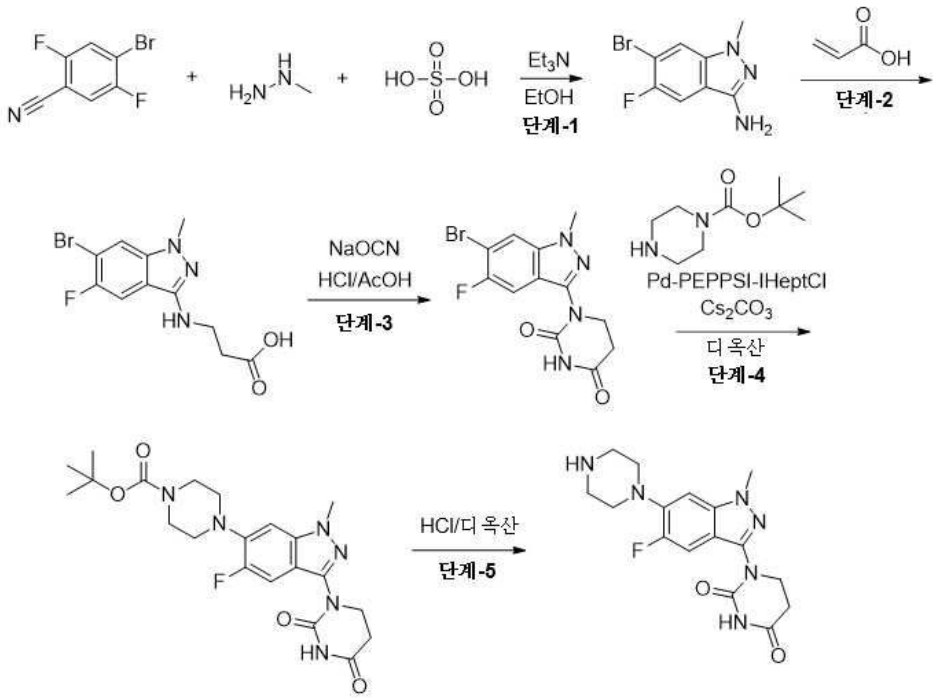
[0722] 100 mL 환저 플라스크에서, 톨루엔(10 mL) 중 1-(6-브로모-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(0.5 g, 1.55 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(288.18 mg, 1.55 mmol) 및 나트

륨 tert-부톡사이드(297.40 mg, 3.09 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기한 다음 $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$(79.07 mg, 154.73 μmol)를 첨가한 다음, 다시 5분 동안 탈기하였다. 반응 진행을 LC-MS에 의해 모니터링하면서, 이를 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 물(20 mL)에 붓고, 생성된 용액을 DCM(2x50 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(30 mL)로 마쇄하여 tert-부틸 4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-카르복실레이트(0.310 g, 614.96 μmol, 39.74% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 429.50 $[M+H]^+$.

[0723] **단계-2:**

[0724] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-카르복실레이트(0.3 g, 700.14 μmol)의 교반된 용액에 TFA(1.48 g, 12.98 mmol, 1 mL)를 0℃에서 첨가하고 6시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공 하에 증발시켜 조질 생성물을 수득하였다. 조질을 디에틸 에테르(20 mL)로 마쇄하고 고체를 여과하고 건조시켜 1-(1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(0.280 g, 591.28 μmol, 84.45% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 329.30 $[M+H]^+$.

[0725] **1-(5-플루오로-1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-디온의 합성**



[0726]

[0727] **단계-1:**

[0728] EtOH(30 mL) 중 4-브로모-2,5-디플루오로-벤조니트릴(10 g, 45.87 mmol)의 용액에 메틸하이드라진 황산(19.84 g, 137.62 mmol) 및 Et_3N(18.57 g, 183.49 mmol, 25.61 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 출발 물질이 완전히 소모되었고 원하는 질량을 갖는 하나의 주요 피크가 검출되었음을 보여주었다. 혼합물을 30℃로 냉각시키고, 물(300 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 여과하고 필터 케익을 물(5 mLx2)로 세척한 다음, 40℃에서 진공 하에 농축하여 6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-아민(6.5 g, 25.30 mmol, 55.16% 수율, 95% 순도)을 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.46(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.06 - 7.04(m, 1H), 5.68(s, 2H), 3.83(d, *J* = 0.8 Hz, 3H). LC-MS(ES^+): *m/z* 245 $[M+H]^+$.

[0729] **단계-2:**

[0730] 2 M aq. HCl(220 mL) 중 6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-아민(22 g, 90.14 mmol) 및 아크릴산(9.74 g, 135.21 mmol, 9.28 mL)의 용액에 테트라부틸암모늄 브로마이드(2.91 g, 9.01 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을

100℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS는 완전 소모 및 원하는 질량을 갖는 하나의 주요 피크가 검출되었음을 보여주었다. 모든 반응 혼합물을 pH=8이 될 때까지 $NaHCO_3$의 포화 용액으로 염기성화하였다. 용액을 아세트산을 사용하여 pH=5로 산성화하였다. 백색 고체를 침전시키고, 여과하고, 물(250 ml)로 세척한 다음, 감압 하에 건조시켜 3-[(6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일)아미노] 프로판산(28 g, 88.57 mmol, 98.26% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 318.2 $[M+H]^+$.

[0731] **단계-3:**

[0732] AcOH(260 mL) 중 3-[(6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일)아미노]프로판산(26 g, 82.25 mmol)의 용액에 NaOCN(11.36 g, 164.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물에 HCl(260 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 60℃에서 추가 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 완전히 소모되었고 원하는 질량을 갖는 하나의 주요 피크가 검출되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 1시간 동안 교반하고, 여과하고 물(250 mL)로 세척하였다. 케익을 진공 하에 건조시켜 1-(6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(18 g, 47.63 mmol, 57.91% 수율, 90.26% 순도)을 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.59(s, 1H), 8.16(d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.62(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 3.93 - 3.90(m, 2H), 2.77 - 2.73(m, 2H).

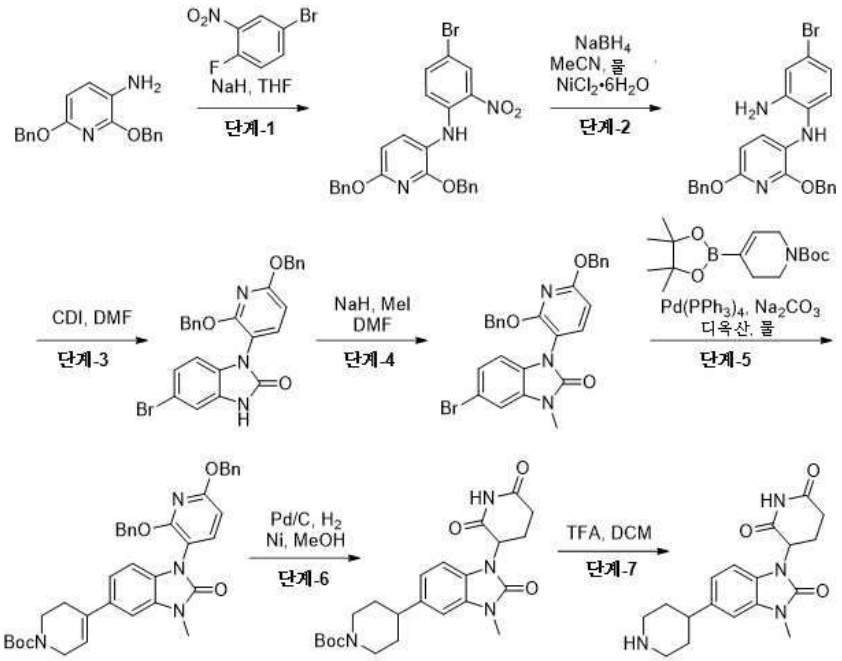
[0733] **단계-4:**

[0734] 디옥산(50 mL) 중 1-(6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(5 g, 14.66 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트(8.19 g, 43.97 mmol)의 용액에 Pd-PEPPSI-IHeptCl(427.40 mg, 439.71 μmol) 및 Cs_2CO_3(14.33 g, 43.97 mmol)을 25℃에서 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 N_2 하에 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 완전 소모 및 원하는 질량이 검출되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고, EtOAc(100 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 잔류물로 농축하였으며 이를 EtOAc:MTBE(1:5)로 마쇄하였다. 현탁액을 여과하고 건조시켜 tert-부틸 4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-카르복실레이트(3.4 g, 6.85 mmol, 46.76% 수율)를 회색 고체로서 수득하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.53(s, 1H), 7.38(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.16(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.89-3.87(m, 2H), 3.52(br s, 4H), 3.06 - 2.98(m, 4H), 2.75 - 2.73(m, 2H), 1.43(s, 9H).

[0735] **단계-5:**

[0736] 4M HCl/디옥산(30 mL) 중 tert-부틸 4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-카르복실레이트(2.4 g, 5.38 mmol)의 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC는 반응물이 소모되었고 새로운 스팟이 형성되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 잔류물로 농축하였으며 이를 MTBE(200 mL)로 마쇄하고, 여과하고, 필터 케익을 진공 하에 건조시켜 1-(5-플루오로-1-메틸-6-피페라진-1-일-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(2 g, 4.70 mmol, 87.47% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.54(s, 1H), 9.22(br s, 2H), 7.41(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.23(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.97(s, 3H), 3.91 - 3.88(m, 2H), 3.31(br s, 8H), 2.76 - 2.72(m, 2H).

[0737] **3-[3-메틸-2-옥소-5-(4-피페리딜)벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0738]

[0739] **단계-1**:

[0740] 미네랄 오일 중 수소화나트륨(오일 분산액 중) 60% 분산액(53.51 g, 2.33 mol)에 THF(2300 mL)를 첨가하고 현탁액을 5-10℃로 냉각시켰다. THF(1400 mL) 중 2,6-디벤질옥시피리딘-3-아민(230 g, 750.76 mmol)의 용액을 5-10℃에서 20분에 걸쳐 첨가하였으며 발열성이 관찰되었다. 온도를 30분 동안 유지하였다. 이 용액에 THF(1600 mL) 중 4-브로모-1-플루오로-2-니트로벤젠, 98%(247.75 g, 1.13 mol, 138.41 mL)를 5-10℃에서 20분에 걸쳐 첨가하였다. 용액을 실온으로 가온시키고 온도를 16시간 동안 유지하였다. TLC(pet 에테르 중 20% EtOAc)는 생성물의 형성을 확인하였다. 반응 덩어리를 10℃ 미만에서 THF 중 10% 물(5 V)으로 급랭시켰으며, 발열성이 관찰되었다. 포화 NaCl 용액(10 V)을 15℃ 미만에서 첨가하고 실온으로 가온시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 진공 하에 농축하였다. 수성 층을 취하고 DCM(15 V)으로 추출하고 따로 보관하였다. 유기 층을 조질과 합하고 물(5 V)로 세척하고 진공 하에 45℃에서 완전히 농축하였다. 조질을 45℃에서 DCM(2.5 V)으로 채우고 용해될 때까지 15분 동안 유지한 다음, 45℃에서 pet 에테르(10 V)를 첨가하고 1시간 동안 45℃에서 유지하였다. RT로 냉각시키고 30분 동안 유지하였다. 여과하고 pet 에테르(2*3 V)로 세척하여 2,6-디벤질옥시-N-(4-브로모-2-니트로-페닐)피리딘-3-아민(400 g, 686 mmol, 91% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 506.32 $[M+H]^+$.

[0741] **단계-2**:

[0742] ACN(450 mL) 및 물(50 mL) 중 2,6-디벤질옥시-N-(4-브로모-2-니트로-페닐)피리딘-3-아민(50 g, 98.75 mmol)의 용액을 0-5℃로 냉각시키고 나트륨 보로하이드라이드(7.47 g, 197.49 mmol, 6.98 mL)를 60시간 동안 조금씩 첨가하였으며, 그 동안 실온으로 4시간 동안 유지하였다. TLC를 사용하여 반응 진행을 모니터링하였다. 나트륨 보로하이드라이드(7.47 g, 197.49 mmol, 6.98 mL)를 0-5℃에서 첨가하고 온도를 2시간 동안 유지하였다. 그런 다음 반응물을 10% NH_4Cl 용액(5 V)으로 급랭시키고, 물(5 V)을 첨가한 후, DCM(10 V)을 첨가한 다음, RT에서 15분 동안 교반하였다. 수성 층을 DCM(10 V)으로 추출하고 합한 유기 층을 물(10 V)로 세척하고 진공 하에 40℃에서 완전히 농축하였다. Pet 에테르를 사용하여 잔류물(3 V)을 떼어낸 다음, pet 에테르 중 10% EtOAc(5 V)에 조질 잔류물을 채우고 45℃로 가열하였다. 온도를 45℃에서 30분 동안 유지하고, RT로 냉각시키고, 30분 동안 유지하였다. 순수한 생성물을 여과하고 pet 에테르(3 V)로 세척하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 476.33 $[M+H]^+$.

[0743] **단계-3**:

[0744] DMF(800 mL) 중 4-브로모-N1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)벤젠-1,2-디아민(200 g, 419.85 mmol)의 교반된 용액에 디(이미다졸-1-일)메타논(177.00 g, 1.09 mol)을 25-35℃에서 첨가하였으며 발열성이 관찰되었다. CDI를 단일 로트로서 채웠다. 초기 온도 25℃를 모니터링하였으며 15분에 35℃의 최종 온도를 기록하였다. 반응물을 14시간

동안 실온에서 교반하였다. TLC는 출발 물질의 소모를 보여주었다. 반응물을 실온에서 물(420 mL)로 채웠다. 침전물이 형성되었고(참고: 벌크 규모의 경우 천천히 첨가하는 데 최소 1시간이 필요함) 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 물 및 pet 에테르(2x35ml)로 세척하였다. 생성물을 진공 하에 7시간 동안 50℃에서 건조시켜 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1H-벤즈이미다졸-2-온(200 g, 391.43 mmol, 93.23% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 502.1 $[M+H]^+$.

[0745] **단계-4**:

[0746] DMF(1000 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1H-벤즈이미다졸-2-온(108 g, 214.99 mmol)의 교반된 용액에 수소화나트륨(미네랄 오일 중 60% 분산액)(14.83 g, 644.96 mmol)를 0-28℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 메틸 요오다이드(구리 상에서 저장됨)(31.16 g, 214.99 mmol, 13.37 mL)를 30분에 걸쳐 적가하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS-에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 빙냉수로 희석하고, 생성된 고체를 수득하고, 여과하고, 진공에서 건조시켰다. 고체를 에틸 아세테이트로 추출한 다음, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축 건조시켰다. 조질 화합물을 펜탄으로 세척하여 생성물 5-브로모-1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온(95 g, 183.81 mmol, 85.50% 수율, 99.91% 순도)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 516.14 $[M+H]^+$.

[0747] **단계-5**:

[0748] 1,4-디옥산(160 mL) 및 물(40 mL) 중 5-브로모-1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온(20 g, 38.73 mmol)의 용액에 탄산나트륨(12.32 g, 116.19 mmol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(15.57 g, 50.35 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 질소로 20분 동안 퍼지한 다음, 팔라듐(0) 테트라키스(트리페닐포스핀)(2.24 g, 1.94 mmol)으로 채우고 90-100℃로 5시간 동안 가열하였다. TLC는 생성물의 형성을 확인하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트 베드를 통해 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 여액을 취하고 진공 하에 45℃에서 완전히 증류시켰다. 조질 생성물을 EtOAc(15 V)에 용해시키고 물(10 V)로 분리하였다. 유기 층을 물(5 V), 염수(5 V)로 세척한 다음, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기 층을 진공에서 45℃에서 농축한 다음 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, pet 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-[1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(21 g, 33.06 mmol, 99% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 619.41 $[M+H]^+$.

[0749] **단계-6**:

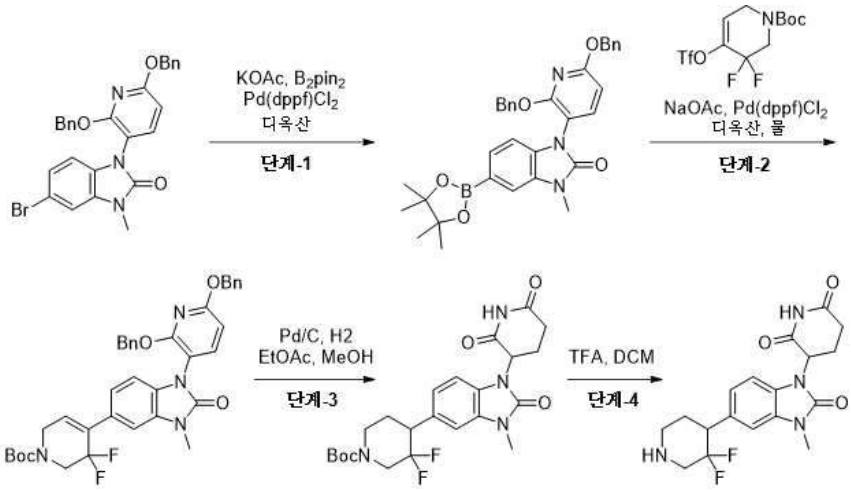
[0750] 메탄올(1600 mL) 중 tert-부틸 4-[1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(40 g, 64.65 mmol)의 용액에 건식 10% 탄소 상 팔라듐, 유형 487(12.00 g, 112.76 mmol) 및 니켈(12.00 g, 204.45 mmol)을 첨가하였다. 수소 가스(10 kg)를 적용하고 반응물을 60-65℃에서 16시간 동안 유지하였다. 반응 덩어리를 실온으로 냉각시킨 다음 여과하고 DCM 및 MeOH로 세척하였다. 여액을 취하고 진공 하에 45℃에서 완전히 증류시켰다. 조질 잔류물에 IPA(3 V)를 첨가하고 60℃로 15분 동안 가열하였다. Pet 에테르(3 V)를 첨가하고 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 pet 에테르로 세척하여 tert-부틸 4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]피페리딘-1-카르복실레이트(21 g, 44 mmol, 69% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^-): *m/z* 441.18 $[M-H]^-$.

[0751] **단계-7**:

[0752] DCM(75 mL) 중 tert-부틸 4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]피페리딘-1-카르복실레이트(7.5 g, 16.95 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(55.87 g, 490.03 mmol, 37.75 mL)을 0-5℃에서 천천히 첨가하고 온도를 15분 동안 유지하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 3시간 동안 유지하였다. LCMS는 생성물의 형성을 따랐다. DCM 및 TFA를 진공 하에 40℃에서 제거하고 조질을 톨루엔(2x5 V)으로 떼어내고 디에틸 에테르를 첨가하였으며 고체 형성이 관찰되었다. 디에틸 에테르(3x5 V)를 첨가한 후 반응물을 따라낸 다음, 45℃에서 건조시켰다. 조질을 MeOH(10 V)에 용해시키고, 10분 동안 교반하고, 소결 깔때기를 통해 여과하고 MeOH로 세척하였으며 약간 용해되지 않은 입자가 관찰되었다. 증류된 여액을 진공 하에 45℃에서 완전히 증발시켜 3-[3-메틸-2-옥소-5-(4-피페리딜)벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-2,6-디온(7.72 g, 16.5 mmol, 97% 수율)을 수

득하였다. LC-MS(ES$^-$): *m/z* 343.35 [M-H]$^-$.

[0753] **3-[5-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0754]

[0755] **단계-1**:

[0756] 100 mL 밀봉된 튜브에서, 1,4 디옥산(1 mL) 중 5-브로모-1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온(1.5 g, 2.90 mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(1.11 g, 4.36 mmol) 및 아세트산칼륨(855.25 mg, 8.71 mmol)을 실온에서 아르곤 가스 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 탈기한 후 사이클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로메탄;디클로로팔라듐;철(118.61 mg, 145.24 μmol)을 첨가하고 TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응물을 100℃에서 6시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 감압 하에 제거하고 EtOAc(50 mLx3) 및 물(50 mL)을 사용하여 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액(50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, pet-에테르 중 0-30% EtOAc)로 정제하여 1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸-2-온(1.3 g, 2.17 mmol, 74.66% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 264.36 [M+H]$^+$.

[0757] **단계-2**:

[0758] 밀봉된 튜브에서, 디옥산(12 mL) 및 물(4 mL) 중 1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤즈이미다졸-2-온(1.2 g, 2.13 mmol)의 용액에 tert-부틸 3,3-디플루오로-4-(트리플루오로메틸술포닐옥시)-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(938.67 mg, 2.56 mmol) 및 아세트산나트륨(524.13 mg, 6.39 mmol)을 실온에서 아르곤 가스 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 탈기하였다. 탈기한 후, 사이클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철(155.83 mg, 212.97 μmol)을 첨가하고 TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과 제거하고 에틸 아세테이트(20 mLx3)로 세척하였다. 여액을 물(20 mL) 및 염수 용액(20 mL)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질을 컬럼 크로마토그래피(230-400 메쉬 실리카 겔, pet-에테르 중 0-60% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 4-[1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-3,3-디플루오로-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 1.97 mmol, 92.30% 수율)를 무색 걸쭉한 액체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 655.34 [M+H]$^+$.

[0759] **단계-3**:

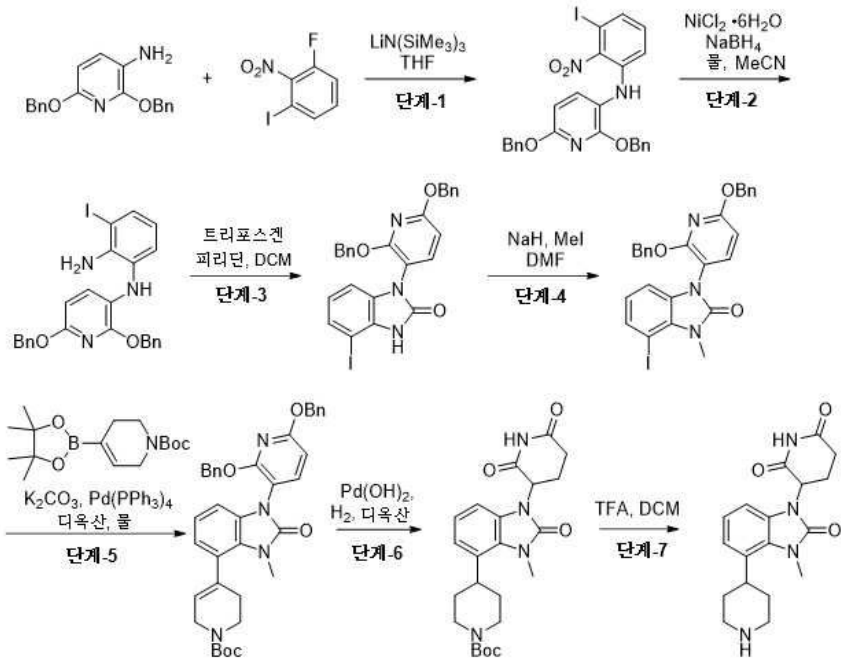
[0760] 에틸 아세테이트(20 mL) 및 에탄올(5 mL) 중 tert-부틸 4-[1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-3,3-디플루오로-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 1.99 mmol)의 교반된 용액에 건식 10% 탄소 상 팔라듐, 유형 487(975.00 mg, 9.16 mmol) 및 디옥소백금(433.33 mg, 1.91 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 6시간 동안 실온에서 수소 분위기 하에 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)를 사용하여 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 디에틸 에테르(30 mL)로 마쇄한 다음, 따라내고 감압 하에 건조시켜 생성물 tert-부틸 4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(0.460

g, 922.91 μmol, 46.48% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 479.35 $[M+H]^+$.

[0761] **단계-4**:

[0762] 0℃에서 DCM(10 mL) 중 tert-부틸 4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(0.45 g, 940.46 μmol.)의 교반된 용액에 TFA(3.33 g, 29.20 mmol, 2.25 mL)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 진행을 TLC에 의해 모니터링하면서 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 농축시키고 톨루엔(10 ml) 및 디에틸 에테르(2x50 ml)와 공동 증류시켜 생성물 3-[5-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-2,6-디온(0.3 g, 536.15 μmol, 57.01% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 379.53 $[M+H]^+$.

[0763] **3-[3-메틸-2-옥소-4-(4-피페리딜)벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0764]

[0765] **단계-1**:

[0766] 2,6-디벤질옥시피리딘-3-아민(50 g, 163.21 mmol)을 THF(500 mL)와 함께 용해시키고 -78℃로 냉각시켰다. 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(40.96 g, 244.81 mmol)를 적가한 다음, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1-플루오로-3-요오도-2-니트로-벤젠(43.58 g, 163.21 mmol)을 THF(500mL) 중 용액으로서 -78℃에서 적가한 다음, -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 이어서 반응물을 10% 염화암모늄 용액(150 mL)으로 급랭시켰다. 용매를 흑색 고무질 고체로 증발시켰다. Pet 에테르를 첨가하고 갈색 고체가 형성될 때까지 15분 동안 잘 교반하였으며, 이를 부흐너 깔때기를 통해 여과하고 pet 에테르(2x300 mL)로 세척하였다. 필터 케익을 진공 하에 건조시켜 2,6-디벤질옥시-N-(3-요오도-2-니트로-페닐)피리딘-3-아민(80 g, 144.57 mmol)을 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 554.20 $[M+H]^+$.

[0767] **단계-2**:

[0768] 아세토니트릴(720 mL) 및 물(80 mL) 중 2,6-디벤질옥시-N-(3-요오도-2-니트로-페닐)피리딘-3-아민(80 g, 144.57 mmol)의 용액에 염화니켈(II) 육수화물, 98%(8.22 g, 28.91 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 0℃로 냉각시키고 나트륨 보로하이드라이드(13.67 g, 361.44 mmol)를 1시간에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 실온에서 교반하였다. TLC에 의해 확인된 바와 같이 반응 완료 시, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 층을 분리하고 염수 용액으로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기 층을 증발시켜 흑색 고무질 고체를 수득하였다. 이 조질 잔류물에, pet 에테르를 첨가하고 갈색 고체가 수득될 때까지 교반하였다. 고체를 부흐너 깔때기를 통해 여과한 다음, pet 에테르로 세척하고 진공 하에 건조시켜 N1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-요오도-벤젠-1,2-디아민(36 g, 66 mmol, 45% 수율)을

수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 524.23 $[M+H]^+$.

[0769] **단계-3**:

[0770] DCM(120 mL) 중 N1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-요오도-벤젠-1,2-디아민(5.58 g, 10.66 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 피리딘(8.43 g, 106.62 mmol, 8.62 mL)을 적가하고 용액을 30분 동안 0℃에서 교반하였다. 트리포스겐(4.75 g, 15.99 mmol)을 용액으로서 0℃에서 적가하였다. TLC에 의해 모니터링하면서 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응물을 포화 $NaHCO_3$ 용액으로 급랭시키고, 이를 0℃에서 천천히 첨가하였으며 비등이 관찰되었다. 반응 덩어리를 DCM으로 추출한 다음, 염수 용액으로 세척하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기 층을 증발시켜 담갈색 고체를 수득하였다. 이 조질 고체에, 디에틸 에테르를 첨가하고 잘 교반한 후, 부흐너 깔때기를 통해 여과하였다. 생성물을 디에틸 에테르로 세척하고 진공 하에 건조시켜 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-7-요오도-1H-벤즈이미다졸-2-온(5.1 g, 8.9 mmol, 83% 수율)을 수득하였다 LC-MS(ES$^+$): *m/z* 550.55 $[M+H]^+$.

[0771] **단계-4**:

[0772] DMF(410 mL) 중 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-7-요오도-1H-벤즈이미다졸-2-온(47.82 g, 87.06 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 수소화나트륨(미네랄 오일 중 60% 분산액)(5.60 g, 243.75 mmol)을 조금씩 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 요오도메탄(18.53 g, 130.58 mmol, 8.13 mL)을 0℃에서 적가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 확인된 바와 같이 반응 완료 시, 반응물을 빙냉수에 천천히 따라냈다. 회백색 고체가 침전되었고 부흐너 깔때기를 통해 여과한 다음, 빙냉수로 세척하고 진공 하에 건조시켰다. 고체를 톨루엔(2x200 mL)과 공비 혼합하여 담갈색 고체를 수득하였다. Pet 에테르를 첨가하고 10분 동안 잘 교반한 후 부흐너 깔때기를 통해 고체를 여과하고 pet 에테르(3x100 mL)로 세척하였다. 생성물을 진공 하에 건조시켜 1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-4-요오도-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온을 밝은 갈색 고체(47 g, 83 mmol, 95% 수율)로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 564.03 $[M+H]^+$.

[0773] **단계-5**:

[0774] 디옥산(210 mL) 및 물(90 mL) 중 1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-4-요오도-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온(25 g, 44.37 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(18.40 g, 133.12 mmol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(20.58 g, 66.56 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 10분 동안 탈기한 후 팔라듐 트리페닐포스판(5.13 g, 4.44 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 4시간 동안 교반하고 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응 덩어리를 여과하고 진공 하에 농축한 다음, 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, pet 에테르 중 10-20% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 4-[1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-4-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(20 g, 31.63 mmol, 71.27% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 619.19 $[M+H]^+$.

[0775] **단계-6**:

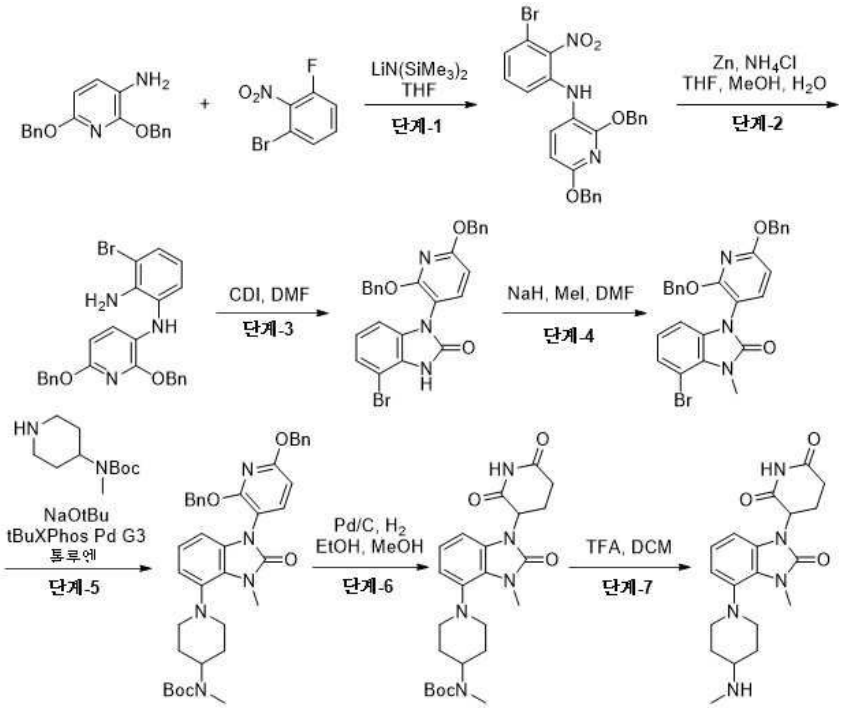
[0776] 1,4-디옥산(600 mL) 중 tert-부틸 4-[1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-4-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(21.00 g, 33.94 mmol)의 교반된 용액에 디하이드록시팔라듐(5.72 g, 40.73 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 60-65℃에서 수소 가스 하에 150 psi에서 교반하였다. TLC 및 LC-MS를 확인하여 반응 완료를 확인하였다(DCM 중 10% 메탄올, R_f 값: 0.4). 완료 시, 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 마쇄하여 tert-부틸 4-[1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-4-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(10 g, 19.98 mmol, 58.86% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 441.54 $[M+H]^+$.

[0777] **단계-7**:

[0778] DCM(150 mL) 중 tert-부틸 4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-4-일]피페리딘-1-카르복실레이트(10 g, 22.60 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산(25.77 g, 225.99 mmol, 17.41 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC로 반응 완료를 확인하였다(DCM 중 10% 메

탄올, R_f 값: 0.2). 완료 시 반응 용매를 증발시키고, 디에틸 에테르(2x100 mL)를 조질 혼합물에 첨가하였다. 디에틸 에테르를 제거하고 생성물을 진공 하에 건조시켜 3-[3-메틸-2-옥소-4-(4-피페리딜)벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-2,6-디온(10.71 g, 22.39 mmol, 99.06% 수율, 95.40% 순도, TFA 염)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 343.33 $[M+H]^+$.

[0779] **3-[3-메틸-4-[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0780]

[0781] **단계-1**:

[0782] THF(50 mL) 중 2,6-디벤질옥시피리딘-3-아민(2 g, 6.53 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시켰다. 여기에 리튬 비스(트리메틸실릴)아자나이드(1.09 g, 6.53 mmol, 6.5 mL)를 15분에 걸쳐 -78℃에서 적가하였다. 반응물을 -78℃에서 1시간 동안 유지한 후, 1-브로모-3-플루오로-2-니트로-벤젠(1.44 g, 6.53 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 추가 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료는 TLC(20% EtOAc/Pet 에테르) 및 LC-MS에 의해 확인하였다. 반응 혼합물을 10% 염화암모늄 용액으로 희석하고 감압 하에 농축하였다. 조질 물질을 컬럼 크로마토그래피(pet 에테르 및 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,6-디벤질옥시-N-(3-브로모-2-니트로-페닐)피리딘-3-아민(2.5 g, 4.08 mmol, 62.42% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 506.32 $[M+H]^+$.

[0783] **단계-2**:

[0784] THF(65 mL) 및 메탄올(65 mL) 중 2,6-디벤질옥시-N-(3-브로모-2-니트로-페닐)피리딘-3-아민(20 g, 39.50 mmol)의 교반된 용액에 아연(25.83 g, 394.99 mmol, 3.62 mL)을 첨가한 후 물(65 mL) 중 암모니아 하이드로클로라이드(31.69 g, 592.48 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 반응 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 시, 내용물을 셀라이트 베드를 통해 통과시켰다. 여액을 진공 하에 농축하고 EtOAc(250 ml)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음, 진공 하에 증발시켰다. 조질 물질을 Devisil 실리카(용리 용매 헥산 중 0-70% EtOAc)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-브로모-N1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)벤젠-1,2-디아민(15 g, 27.56 mmol, 69.78% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 398.46 $[M-Br+H]^+$.

[0785] **단계-3**:

[0786] DMF(1.17 L) 중 3-브로모-N1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)벤젠-1,2-디아민(210 g, 440.84 mmol)의 용액에 디(이미다졸-1-일)메타논(200.15 g, 1.23 mol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC는 출발 물질의 소모를 확인하였다(pet 에테르 중 40% 에틸 아세테이트, R_f 값: 0.4). 반응 완료 시,

혼합물을 빙냉수에 부었다. 회백색 고체를 침전시키고 부흐너 깔때기를 통해 여과하였다. 습식 고체를 물로 세척하고 진공 하에 건조시켜 7-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1H-벤즈이미다졸-2-온(220 g, 378.33 mmol, 85.82% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^-): *m/z* 500.41 $[M-H]^-$.

[0787] **단계-4**:

[0788] DMF(2200 mL) 중 7-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1H-벤즈이미다졸-2-온(220 g, 437.93 mmol)의 교반된 용액에 수소화나트륨, 미네랄 오일 중 60% 분산액, (28.19 g, 1.23 mol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT로 가온시키고 1시간 동안 유지하였다. 반응물을 0℃로 다시 냉각시키고 요오도메탄(93.24 g, 656.90 mmol, 40.89 mL)을 0-5℃에서 적가하였다. 반응 덩어리를 RT로 가온시키고 1시간 동안 유지하였다. 반응 진행을 추적하고 TLC로 확인하였다(20% 에틸 아세테이트:pet 에테르 Rf 값: 0.3). 완료 시, 반응물을 빙냉수로 급랭시키고 회백색 고체가 침전되었고 이를 진공 여과 및 부흐너 깔때기로 분리하고, 물(1000 mL)로 세척하였다. 수득된 습식 고체를 진공 하에 건조시켜 4-브로모-1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온을 회백색 고체(221 g, 420.66 mmol, 96.05% 수율)로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 516.09 $[M+H]^+$.

[0789] **단계-5**:

[0790] 밀봉된 튜브에서, 톨루엔(10 mL) 중 4-브로모-1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온(0.5 g, 968.27 μmol), tert-부틸 N-메틸-N-(4-피페리딜)카르바메이트(207.50 mg, 968.27 μmol)의 용액에 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트(279.16 mg, 2.90 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 15분 동안 탈기한 다음, tBuXPhos PdG3(76.88 mg, 96.83 μmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 추가 5분 동안 탈기하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 90℃에서 5시간 동안 가열하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 여액을 농축하여 조질 화합물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카겔, pet 에테르 중 0- 70 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 N-[1-[1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-4-일]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.25 g, 307.80 μmol, 31.79% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 672.41 $[M+Na]^+$.

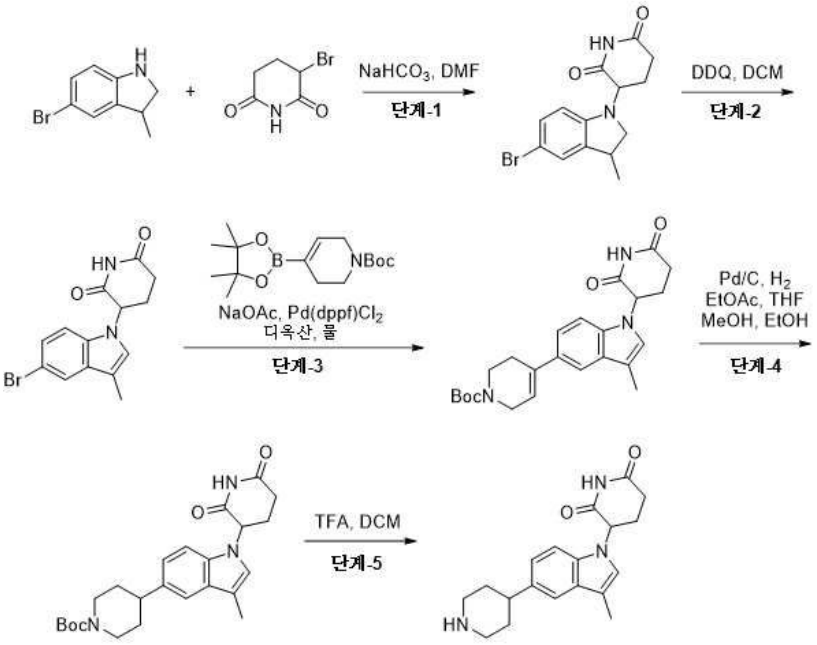
[0791] **단계-6**:

[0792] Tert-부틸 N-[1-[1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-4-일]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.415 g, 638.68 μmol)를 에탄올(3 mL) 및 메탄올(3 mL)에서 용매화하고, 질소로 10분 동안 퍼지하였다. 이 용액에 건식 10% 탄소 상 팔라듐, 유형 487(67.97 mg, 638.68 μmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 수소 분위기(고무 주머니)하에 RT에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다(10% 메탄올 DCM; Rf 값: 0.3). 반응이 완료된 후 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 메탄올(50 mL x 2)로 세척하고 유기 층을 농축하여 생성물 tert-부틸 N-[1-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-4-일]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.3 g, 610.75 μmol, 95.63% 수율)를 갈색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 672.41 $[M+H]^+$.

[0793] 단계-7:

[0794] 0℃에서 DCM(50 mL) 중 tert-부틸 N-[1-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-4-일]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.3 g, 636.20 μmol)의 교반된 용액에 TFA(72.54 mg, 636.20 μmol, 49.01 μL)를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하고 반응은 TLC로 모니터링하였다(DCM 중 10% 메탄올, R_f 값: 0.2). 반응이 완료된 후, 혼합물을 농축하고 톨루엔(10 ml) 및 디에틸 에테르(2x50 ml)로 공동 증류하여 생성물 3-[3-메틸-4-[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(0.23 g, 447.87 μmol, 70.40% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 372.28 $[M+H]^+$.

[0795] **3-[3-메틸-5-(4-피페리딜)인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0796]

[0797] **단계-1:**

[0798] 밀봉된 튜브에서 DMF(70 mL) 중 5-브로모-3-메틸-인돌린(5.5 g, 25.93 mmol)의 용액에 3-브로모피페리딘-2,6-디온(7.47 g, 38.90 mmol) 및 중탄산나트륨(6.54 g, 77.80 mmol, 3.03 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 가열 하에 48시간 동안 교반하였다. 반응은 TLC 및 LC-MS로 모니터링한 다음, 빙수에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질을 용리액으로서 헥산 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 3-(5-브로모-3-메틸-인돌린-1-일)피페리딘-2,6-디온(2.5 g, 7.43 mmol, 28.64% 수율, 96% 순도)을 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 323.26 $[M+H]^+$.

[0799] **단계-2:**

[0800] DCM(80 mL) 중 화합물 3-(5-브로모-3-메틸-인돌린-1-일)피페리딘-2,6-디온(2.5 g, 7.74 mmol)의 교반된 용액에 DDQ(2.11 g, 9.28 mmol)를 0℃에서 천천히 첨가하였다. 첨가 후, 실온에서 1시간 동안 계속 교반하였다. 반응은 LC-MS 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 생성물 형성을 LC-MS에 의해 확인한 후, 반응 혼합물을 DCM으로 추출하고 유기 층을 1M NaOH로 세척하였다. 그런 다음 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 증발시켰다. 조질을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 3-(5-브로모-3-메틸-인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온(911.38 mg, 2.83 mmol, 36.58% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 321.11 $[M+H]^+$.

[0801] **단계-3:**

[0802] 3-(5-브로모-3-메틸-인돌-1-일)피페리딘-2,6-디온(0.05 g, 155.68 μmol)을 250 mL 환저 플라스크에 채우고 1,4-디옥산(2 mL) 및 물(0.2 mL)에서 용매화하였다. Tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(62.58 mg, 202.39 μmol) 및 무수 아세트산나트륨(38.31 mg, 467.04 μmol)을 실온에서 아르곤 가스 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 탈기하였다. 탈기한 후, 사이클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철(11.39 mg, 15.57 μmol)을 첨가하고 TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 반응물을 80℃에서 6시간 동안 가열하였다. 촉매를 셀라이트를 통해 여과하고 에틸 아세테이트(10mLx3)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200 메쉬, pet 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-인돌-5-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(0.04 g, 49.11 μmol, 31.55% 수율)를 회색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^-): *m/z* 422.51 $[M-H]^-$.

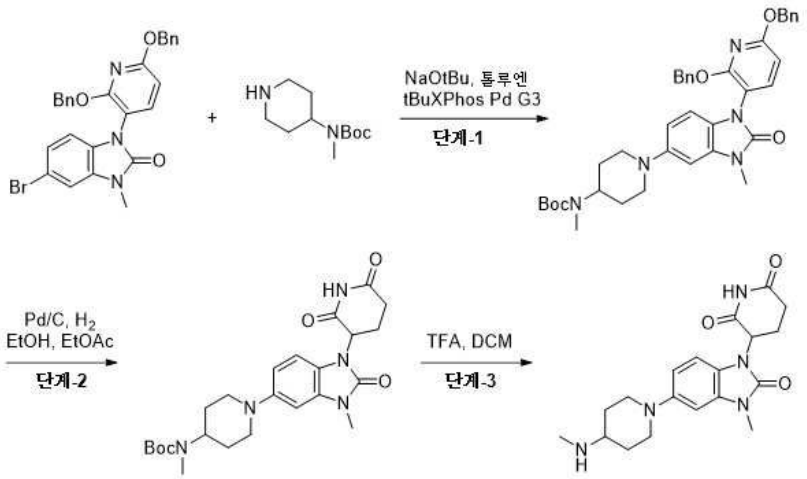
[0803] **단계-4**:

[0804] Tert-부틸 4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-인돌-5-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(0.1 g, 236.13 μmol)를 환저 플라스크에 채우고 에틸 아세테이트(2 mL)에서 용매화하였다. 이 교반 용액에 건식 10% 탄소 상 팔라듐, 유형 487(25.13 mg, 236.13 μmol)을 첨가한 다음, H_2 압력을 주머니로부터 적용하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 계속해서 교반하였다. 반응 진행을 LC-MS에 의해 확인한 다음, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(10 mL) 및 메탄올(10mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 n-펜탄(5 mL)으로 마쇄하고 감압 하에 농축하여 원하는 생성물 tert-부틸 4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-인돌-5-일]피페리딘-1-카르복실레이트(0.08 g, 131.60 μmol, 55.73% 수율)를 회색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^-): *m/z* 424.34 $[M-H]^-$.

[0805] **단계-5**:

[0806] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-인돌-5-일]피페리딘-1-카르복실레이트(0.03 g, 70.50 μmol)의 교반된 용액에 TFA(40.19 mg, 352.51 μmol, 27.16 μL)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공하에 증발시켜 조질 생성물을 수득하고 이를 디에틸 에테르(10 mL)로 마쇄한 다음 여과하여 3-[3-메틸-5-(4-피페리딜)인돌-1-일]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(0.015 g, 29.36 μmol, 41.64% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 326.35 $[M+H]^+$.

[0807] **3-[3-메틸-5-[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0808]

[0809] **단계-1**:

[0810] 밀봉된 튜브에서, 톨루엔(60 mL) 중 5-브로모-1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-벤즈이미다졸-2-온(1 g, 1.94 mmol) 및 tert-부틸 N-메틸-N-(4-피페리딜)카르바메이트(622.52 mg, 2.90 mmol)의 용액에 나트륨 2-메틸프로판-2-올레이트(558.30 mg, 5.81 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 15분 동안 탈기한 다음, tBuXPhos PdG3(153.76 mg, 193.65 μmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 다시 5분 동안 탈기하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 가열하고, 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 여액을 진공에서 농축한 다음 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, pet 에테르 중 0- 70 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 N-[1-[1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.7 g, 1.02 mmol, 52.85% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 650.97 $[M+H]^+$.

[0811] **단계-2**:

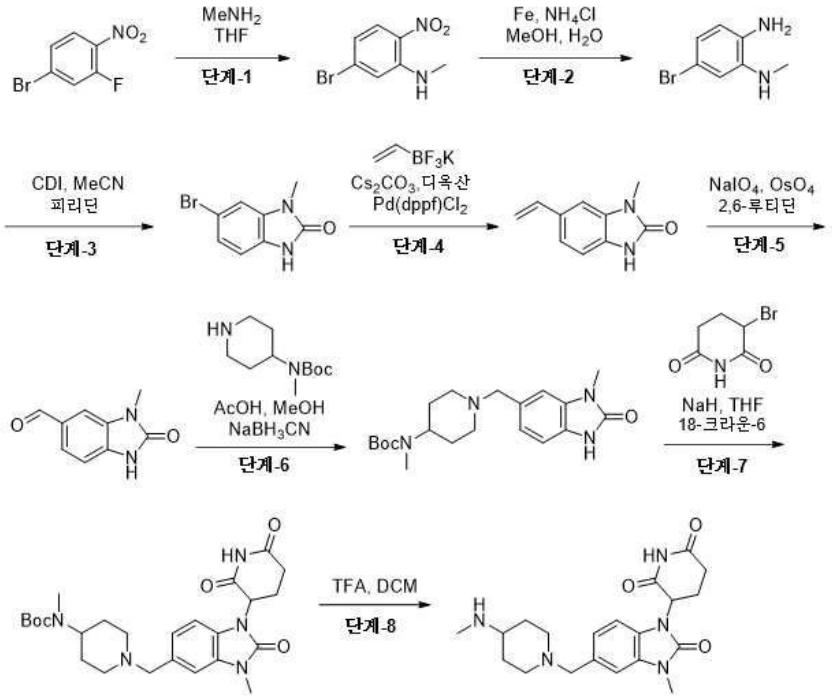
[0812] 에탄올(50 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)의 혼합물 중 tert-부틸 N-[1-[1-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.6 g, 923.39 μmol)의 교반 용액을 수소 가스로 퍼지한 후 건식 10% 탄소 상 팔라듐, 유형 487(523.21 mg, 4.92 mmol) 및 농축 HCl(254.14 mg, 7.06 mmol, 2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기(1 atm 압력) 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 진

행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 메탄올(50 mLx2)로 세척하였다. 여액을 농축하여 tert-부틸 N-[1-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.25 g, 334.01 μmol, 36.17% 수율)를 황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 472.93 $[M+H]^+$.

[0813] **단계-3**:

[0814] 0℃에서 tert-부틸 N-[1-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.32 g, 678.62 μmol)의 교반된 용액에 TFA(77.38 mg, 678.62 μmol, 52.28 μL)를 10분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하고 반응은 TLC에 의해 모니터링하였다(DCM 중 10% 메탄올 R_f 값: 0.2). 완료 후, 반응 혼합물을 농축하고 톨루엔(10 ml) 및 디에틸 에테르(2x50 ml)로 공동 증류하여 생성물 3-[3-메틸-5-[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(0.25 g, 475.69 μmol, 70.10% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 372.28 $[M+H]^+$.

[0815] **3-[3-메틸-5-[[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0816]

[0817] **단계-1**:

[0818] 0℃로 냉각된 THF(100 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-니트로-벤젠(10 g, 4.55 mmol)의 교반된 용액에 메탄아민(141.17 g, 4.55 mmol, 157.03 μL)을 적가하였다. 반응물을 60℃로 16시간 동안 가열하고 반응 진행은 LC-MS 및 TLC에 의해 모니터링하였다(pet 에테르 중 10% EtOAc; R_f = 0.7). 반응물을 농축하여 조질 고체를 수득하고 이를 펜탄으로 2회 세척하고 건조시켜 5-브로모-N-메틸-2-니트로-아닐린(600 mg, 2.49 mmol, 54.85% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 231.24 $[M+H]^+$.

[0819] **단계-2**:

[0820] 에탄올(50 mL) 및 물(50 mL) 중 5-브로모-N-메틸-2-니트로-아닐린(5 g, 10.82 mmol)의 교반된 용액에 철(3.02 g, 54.10 mmol) 및 염화암모늄, 98+%(2.89 g, 54.10 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 약 90℃로 16시간 동안 가열하고 반응 진행은 LC-MS 및 TLC에 의해 모니터링하였다(pet 에테르 중 30% EtOAc, R_f=0.5). 반응물을 셀라이트를 통해 여과하고, 농축하고, 물로 희석하고, EtOAc로 추출하였다. 유기 층을 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 조질을 디에틸 에테르 및 펜탄으로 세척하여 4-브로모-N2-메틸-벤젠-1,2-디아민(4 g, 954.92 mmol, 88.24% 수율)을 짙은 적색 액체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 203.27

$[M+2H]^+$.

[0821] **단계-3**:

[0822] 아세토니트릴(40 mL) 중 4-브로모-N2-메틸-벤젠-1,2-디아민(5 g, 24.87 mmol)의 교반된 용액에 디(이미다졸-1-일)메타논(24.19 g, 149.21 mmol) 및 피리딘(5.90 g, 74.60 mmol, 6.03 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 16시간 동안 가열하고 반응 진행은 LC-MS 및 TLC에 의해 모니터링하였다(pet 에테르 중 50% EtOAc). 반응 혼합물을 냉수에 붓고, 침전된 조질 생성물을 여과한 다음, 과량의 냉수로 세척하여 피리딘을 제거하였다. 수득된 조질 화합물을 디에틸 에테르 및 펜탄으로 세척하여 5-브로모-3-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-온(5 g, 21.58 mmol, 86.78% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 227.17 $[M+H]^+$.

[0823] **단계-4**:

[0824] 디옥산(25 mL) 중 5-브로모-3-메틸-1H-벤즈이미다졸-2-온(2.5 g, 11.01 mmol)의 교반된 용액에 칼륨 트리플루오로(비닐)보라누이드(1.47 g, 11.01 mmol) 및 탄산세슘(3.59 g, 11.01 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 아르곤으로 15분 동안 퍼지한 후 사이클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로메탄; 디클로로팔라듐; 철(899.15 mg, 1.10 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 90℃로 4시간 동안 가열하고 반응 진행은 LC-MS 및 TLC에 의해 모니터링하였다(pet 에테르 중 50% 에틸 아세테이트, R_f=0.6). 반응 혼합물을 냉수로 급랭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 농축하여 조질을 수득하고 이를 역상 컬럼 크로마토그래피(1% 아세트산암모늄/아세토니트릴)로 정제하여 3-메틸-5-비닐-1H-벤즈이미다졸-2-온(1.5 g, 7.75 mmol, 70.39% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 175.38 $[M+H]^+$.

[0825] **단계-5**:

[0826] 1,4-디옥산(15 mL) 및 물(15 mL) 중 3-메틸-5-비닐-1H-벤즈이미다졸-2-온(1.5 g, 8.61 mmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시키고 2,6-디메틸피리딘(1.85 g, 17.22 mmol, 2.00 mL)을 첨가하였다. 여기에 나트륨 페리오데이트(3.68 g, 17.22 mmol) 및 테트라옥소오스뮴(218.91 mg, 861.09 μmol)을 첨가하였다. 반응 덩어리를 28℃에서 2시간 동안 교반하고 반응 진행은 LC-MS 및 TLC에 의해 모니터링하였다(Pet 에테르 중 50% Et OAc, R_f=0.5). 반응 혼합물을 EtOAc로 급랭시키고, 여과하고, 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 역상 컬럼 크로마토그래피(1% 아세트산암모늄/아세토니트릴)로 정제하여 3-메틸-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-카르발데하이드(1 g, 5.62 mmol, 65.26% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 177.39 $[M+H]^+$.

[0827] **단계-6**:

[0828] 0℃로 냉각된 메탄올(20 mL) 중 3-메틸-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-카르발데하이드(2.0 g, 11.35 mmol)의 교반된 용액에 아세트산(681.72 mg, 11.35 mmol, 649.26 μL) 및 tert-부틸 N-메틸-N-(4-피페리딜)카르바메이트(2.43 g, 11.35 mmol), 및 분자체를 첨가하였다. 반응물을 65℃로 4시간 동안 가열한 다음, 0℃로 냉각시켰다. 나트륨 시아노보로하이드라이드(713.39 mg, 11.35 mmol)를 15분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 반응물을 28℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS 및 TLC에 의해 모니터링하였다(pet 에테르 중 50% 에틸 아세테이트, R_f =0.5). 반응 혼합물을 물(5 ml)로 급랭시키고 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 역상 컬럼 크로마토그래피(1% 아세트산암모늄/아세토니트릴)로 정제하여 부분적으로 정제된 화합물 tert-부틸 N-메틸-N-[1-[(3-메틸-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-일)메틸]-4-피페리딜]카르바메이트(2.0 g, 3.63 mmol, 31.99% 수율)를 수득하였다. 이를 추가 정제 없이 다음 단계를 위해 취하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 375.35 $[M+H]^+$.

[0829] **단계-7**:

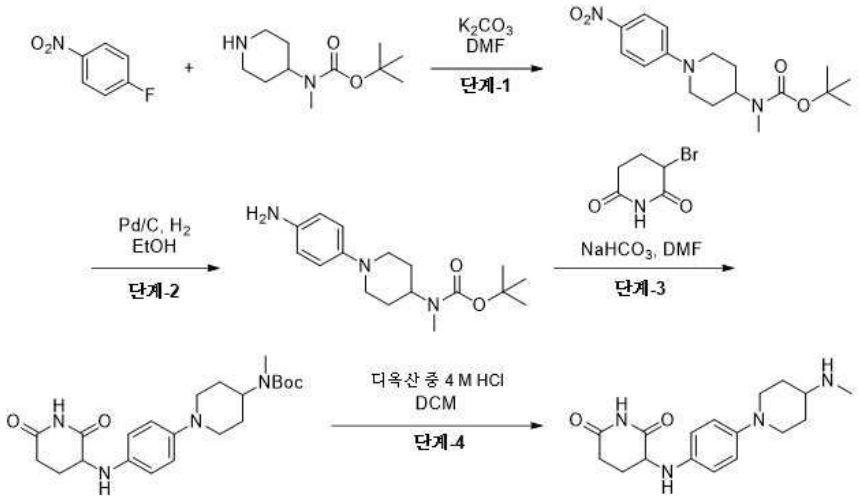
[0830] THF(건식)(25 mL) 중 tert-부틸 N-메틸-N-[1-[(3-메틸-2-옥소-1H-벤즈이미다졸-5-일)메틸]-4-피페리딜]카르바메이트(2.5 g, 6.68 mmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시키고 NaH(767.41 mg, 33.38 mmol), 이어서 18-크라운-6(882.28 mg, 3.34 mmol, 747.70 μL)을 나누어 첨가하였다. 반응 덩어리를 28℃에서 2시간 동안 교반하고, 0℃로 냉각시키고, 3-브로모피페리딘-2,6-디온(1.28 g, 6.68 mmol)을 첨가하였다. 반응 진행을 LC-MS 및 TLC에 의해 모니터링하면서(pet 에테르 중 50% EtOAc, R_f=0.5), 반응물을 65℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수로 급랭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 조질 화합물을 수득하고 이를 prep-HPLC를 사용하여 정제하여 tert-부틸 N-[1-[[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-4-일]메틸]-4-피페리딜]-N-메틸-카르

바메이트(600 mg, 1.09 mmol, 16.29% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 486.95 $[M+H]^+$.

[0831] **단계-8**:

[0832] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 N-[1-[[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]메틸]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(50 mg, 102.97 μmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시키고 TFA(117.41 mg, 1.03 mmol, 79.33 μL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 28℃에서 2시간 동안 교반하였고; 반응 진행은 LC-MS 및 TLC에 의해 모니터링하였다(DCM 중 10% MeOH, R_f =0.4). 반응 혼합물을 농축하여 DCM 및 과량의 TFA를 제거하였다. 조질 생성물을 단리하고 0℃로 냉각시키고 차가운 디에틸 에테르(5mlx3) 및 펜탄으로 세척한 다음, 동결건조시켜 3-[3-메틸-5-[[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]메틸]-2-옥소-벤즈이미다졸-1-일]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(18 mg, 31.11 μmol, 30.21% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 386.32 $[M+H]^+$.

[0833] **3-[4-[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0834] 

[0835] **단계-1**:

[0836] DMF(10 mL) 중 1-플루오로-4-니트로-벤젠(2 g, 14.17 mmol, 1.50 mL)의 교반된 용액에 tert-부틸 N-메틸-N-(4-피페리딜)카르바메이트(3.04 g, 14.17 mmol) 및 과립형 탄산칼륨(3.92 g, 28.35 mmol)을 첨가하고 반응물을 80℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 완료에 대해 TLC(pet 에테르 중 10% 에틸 아세테이트에서 R_f: 0.4) 및 LC-MS를 확인하였다. 완료 후, 반응물을 진공 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔)로 정제하여 tert-부틸 N-메틸-N-[1-(4-니트로페닐)-4-피페리딜]카르바메이트(2 g, 5.84 mmol, 41.23% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 336.28 $[M+H]^+$.

[0837] **단계-2**:

[0838] 에탄올(20 mL) 중 tert-부틸 N-메틸-N-[1-(4-니트로페닐)-4-피페리딜] 카르바메이트(2 g, 5.96 mmol)의 교반된 용액에 건식 10% 탄소 상 팔라듐, 유형 487(634.59 mg, 5.96 mmol)을 첨가하고 반응물을 H2 분위기 하에 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료에 대해 TLC(pet 에테르 중 50% 에틸 아세테이트에서 R_f: 0.4) 및 LCMS를 확인하였다. 반응물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 메탄올로 세척하였다. 용매를 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 펜탄으로 세척하여 tert-부틸 N-[1-(4-아미노페닐)-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(1.5 g, 4.67 mmol, 78.24% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 303.31 $[M+H]^+$.

[0839] **단계-3**:

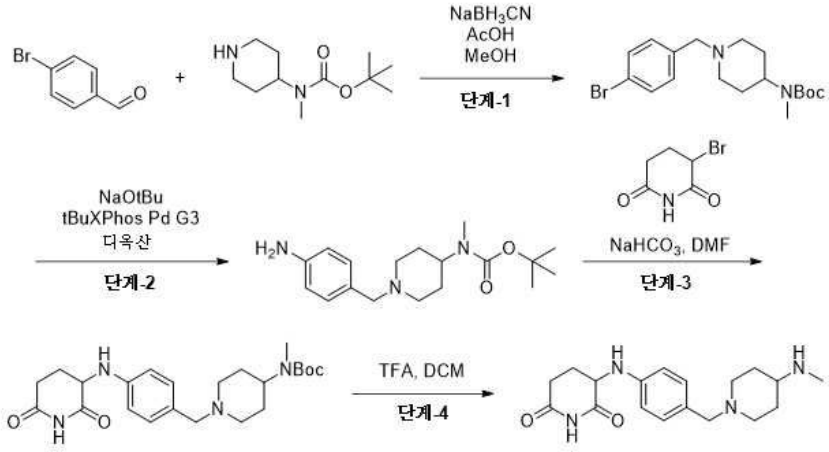
[0840] Tert-부틸 N-[1-(4-아미노페닐)-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(1 g, 3.27 mmol)를 DMF(10 mL)에 용해시키고, 3-브로모피페리딘-2,6-디온(1.26 g, 6.55 mmol) 및 중탄산나트륨(1.10 g, 13.10 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 100℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 진행은 TLC에 의해 모니터링하였으며(pet 에테르 중 50% 에틸 아세테이트에서 R_f: 0.4) 이는 출발 물질의 소모를 보여주었다. 그런 다음 반응 혼합물을 물로

급랭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 층을 염수로 세척한 다음, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질 화합물을 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, 에틸 아세테이트 및 pet 에테르)로 정제하여 tert-부틸 N-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노] 페닐]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.6 g, 1.35 mmol, 41.36% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 417.56 $[M+H]^+$.

[0841] **단계-4**:

[0842] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 N-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.5 g, 1.20 mmol)의 교반된 용액에 디옥산 중 4 M HCl(43.77 mg, 1.20 mmol)을 0℃에서 천천히 첨가하고 반응물을 0-25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료에 대해 TLC(pet 에테르 중 50% 에틸 아세테이트에서 R_f: 0.4) 및 LCMS를 확인하였다. 완료 후, 반응물을 감압 하에 농축하고 펜탄 및 디에틸 에테르로 세척하여 3-[4-[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-디온 HCl 염(0.35 g, 823.28 μmol, 68.58% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 317.37 $[M+H]^+$.

[0843] **3-[4-[[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]메틸]아닐리노]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0844]

[0845] **단계-1**:

[0846] 메탄올(30 mL)중 4-브로모벤즈알데하이드(1 g, 5.40 mmol), tert-부틸 N-메틸-N-(4-피페리딜)카르바메이트(1.16 g, 5.40 mmol)의 교반된 용액에 아세트산(324.57 mg, 5.40 mmol, 309.12 μL)을 첨가하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 그런 다음 나트륨 시아노보로하이드라이드(679.29 mg, 10.81 mmol)를 천천히 첨가하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료에 대해 TLC 및 LC-MS를 확인하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축하였다. 그런 다음 EtOAc 및 물을 사용하여 후처리를 수행하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 조질을 실리카 겔 플래시 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 추가로 정제하여 tert-부틸 N-[1-[(4-브로모페닐)메틸]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(1.06, 2.77 mmol, 51.16% 수율)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.49(dd, *J* = 8.4 & 8.2 Hz 2H), 7.23(dd, *J* = 8.4 & 3.2 Hz 2H), 4.65(s, 2H), 3.42(s, 2H), 2.90(m, 2H), 2.72(s, 3H), 2.04(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.72(m, 2H), 1.57(s, 9H).

[0847] **단계-2**:

[0848] 1,4 디옥산(10 mL) 중 tert-부틸 N-[1-[(4-브로모페닐)메틸]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(1 g, 2.61 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 tert-부톡사이드(626.78 mg, 6.52 mmol)를 첨가하고 암모니아 가스로 15분 동안 0℃에서 퍼지하였다. 이어서 여기에 tBuXPhos Pd G3(310.82 mg, 391.32 μmol)을 첨가하고 반응물을 16시간 동안 90℃에서 교반하였다. 반응 진행은 TLC(40% EtOAc:PE, R_f 값: 0.3) 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다.

반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 여액을 조질로 농축하고 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피(중성 알루미나, pet 에테르 중 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 N-[1-[(4-아미노페닐)메틸]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.750 g, 1.80 mmol, 69.12% 수율)를

수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 320.44 $[M+H]^+$.

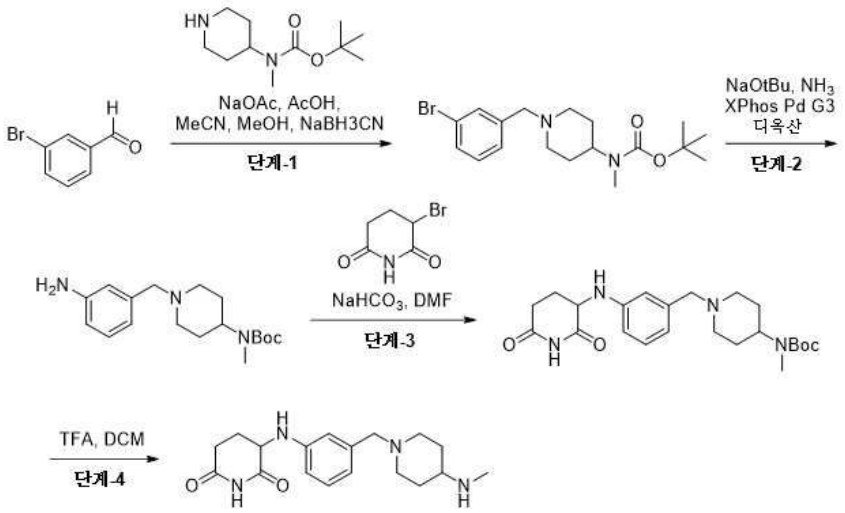
[0849] **단계-3**:

[0850] Tert-부틸 N-[1-[(4-아미노페닐)메틸]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(1 g, 3.13 mmol)를 DMF(40 mL)에 용해시키고 3-브로모피페리딘-2,6-디온(1.80 g, 9.39 mmol) 및 중탄산나트륨(788.97 mg, 9.39 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 진행은 TLC에 의해 모니터링하였으며 이는 출발 물질의 소모를 보여주었다. 그런 다음 반응 혼합물을 물로 급랭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질 화합물을 역상 prep-HPLC로 정제하여 tert-부틸 N-[1-[[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]메틸]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.45 g, 877.97 μmol, 28.05% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 431.32 $[M+H]^+$.

[0851] **단계-4**:

[0852] 0℃에서 DCM(5 mL) 중 tert-부틸 N-[1-[[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]메틸]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.15 g, 348.40 μmol)의 교반된 용액에 TFA(1.48 g, 12.98 mmol, 1 mL)를 5분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 4시간 동안 교반하였고, 반응은 TLC에 의해 모니터링하였다(DCM 중 10% 메탄올, R_f 값: 0.2). 반응이 완료된 후, 혼합물을 농축하고 톨루엔(10 ml) 및 디에틸 에테르(2x50 ml)로 공동 증류하여 조질 화합물을 수득하고 이를 prep-HPLC로 정제하여 3-[4-[[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]메틸] 아닐리노]피페리딘-2,6-디온(0.022 g, 62.48 μmol, 17.93% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 330.95 $[M+H]^+$.

[0853] **3-[3-[[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]메틸]아닐리노]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0854]

[0855] **단계-1**:

[0856] MeCN:MeOH의 혼합물(1:1 비율, 20 mL) 중 3-브로모 벤즈알데하이드(5 g, 27.15 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 메틸(피페리딘-4-일)카르바메이트(6.95 g, 32.58 mmol) 이어서 아세트산나트륨(6.68 g, 81.45 mmol), 및 촉매 아세트산(0.1 mL)을 첨가하였다. 반응물을 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 3시간 후, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 나트륨 시아노보하이드리드(1.68 g, 27.15 mmol)를 조금씩 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반시켰다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 냉수로 급랭시켰다. 용매를 감압 하에 증발시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 조질 화합물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200 메쉬, EtOAc 및 pet 에테르)를 사용하여 정제하여 tert-부틸 (1-(3-브로모벤질)피페리딘-4-일)(메틸)카르바메이트 포름산 염(5.5 g, 10.91 mmol, 40.20% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 385.4 $[M+H]^+$.

[0857] **단계-2**:

[0858] 밀봉된 튜브에서, 1,4-디옥산(20 mL) 중 tert-부틸 (1-(3-브로모벤질)피페리딘-4-일)(메틸)카르바메이트(3 g,

7.85 mmol)의 용액에 NaO^{t}Bu(2.26 g, 23.54 mmol)를 첨가하였다. 이를 암모니아 가스로 20분 동안 퍼지한 후, XPhos Pd G3(1.25 g, 1.57 mmol)을 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 가열하고 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS 및 박층 크로마토그래피에 의해 모니터링하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축 건조시켰다. 조질 화합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축하여 tert-부틸 2-[1-[(3-아미노페닐)메틸]-4-피페리딜]프로파노에이트(2 g, 1.24 mmol, 15.82% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^{+}): *m/z* 320.38 [M+H]$^{+}$.

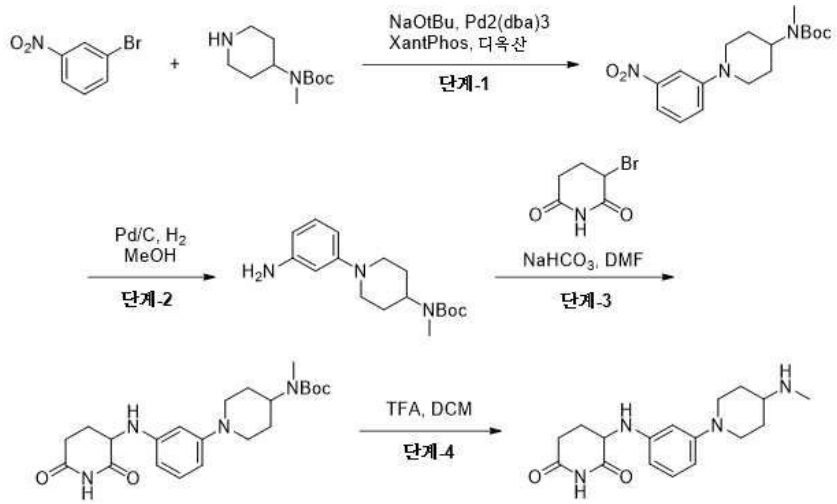
[0859] **단계-3**:

[0860] DMF(20 mL) 중 tert-부틸 N-[1-[(3-아미노페닐)메틸]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(2.0 g, 6.28 mmol)의 교반된 용액에 $NaHCO_3$(1.58 g, 18.84 mmol)을 첨가하고 용액을 아르곤 가스로 15분 동안 퍼지하였다. 그런 다음 3-브로모피페리딘-2,6-디온(3.62 g, 18.84 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하면서 90℃에서 가열하였다. 반응 진행은 LC-MS 및 박층 크로마토그래피에 의해 모니터링하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 농축 건조시키고 prep-HPLC로 정제하여 tert-부틸 (1-(3-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)벤질)피페리딘-4-일)(메틸) 카르바메이트 포름산 염(0.4 g, 792.17 μmol, 12.61% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^{+}): *m/z* 320.38 [M+H]$^{+}$.

[0861] **단계-4**:

[0862] DCM(3 mL) 중 tert-부틸 (1-(3-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)벤질) 피페리딘-4-일)(메틸) 카르바메이트 TFA 염(0.03 g, 55.09 μmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시키고 TFA(444.00 mg, 3.89 mmol, 0.3 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS 및 박층 크로마토그래피에 의해 모니터링하였다(DCM 중 10 % MeOH. R_f 값: 0.3). 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 농축 건조시켜 3-[3-[[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]메틸]아닐리노]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(0.023 g, 42.36 μmol, 76.89% 수율)을 밝은 적색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^{+}): *m/z* 331.51 [M+H]$^{+}$.

[0863] **3-[3-[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0864]

[0865] **단계-1**:

[0866] 디옥산(30 mL) 중 tert-부틸 N-메틸-N-(4-피페리딜)카르바메이트(5.30 g, 24.75 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 tert-부톡사이드(4.76 g, 49.50 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(1.13 g, 1.12 mmol), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐(286.44 mg, 495.04 μmol)을 첨가하였다. 반응물을 15분 동안 교반한 후 1-브로모-3-니트로-벤젠(5.0 g, 24.75 mmol, 52.52 μL)을 첨가하였다. TLC에 의해 모니터링하면서(이동상: 50% EtOAc: Pet 에테르; R_f(생성물): 0.5) 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 얼음으로 급랭시키고 침전된 고체를 여과하고 진공 하에 건조시켜 tert-부틸 N-메틸-N-[1-(3-니트로페닐)-4-피페리딜]카르바메이트(5.0 g, 14.61 mmol, 59.02% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^{+}):

m/z 336.2 $[M+H]^+$.

[0867] **단계-2**:

[0868] 메탄올(50 mL) 중 tert-부틸 N-메틸-N-[1-(3-니트로페닐)-4-피페리딜]카르바메이트(5.0 g, 14.91 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(5.00 g, 46.98 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 TLC에 의해 모니터링하면서(이동상: 50% EtoAc: Pet 에테르. R_f(생성물): 0.5) 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 유기 층을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(100 내지 200 메쉬 실리카 겔, pet 에테르 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 N-[1-(3-아미노페닐)-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(3.0 g, 9.53 mmol, 63.91% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 306.18 $[M+H]^+$.

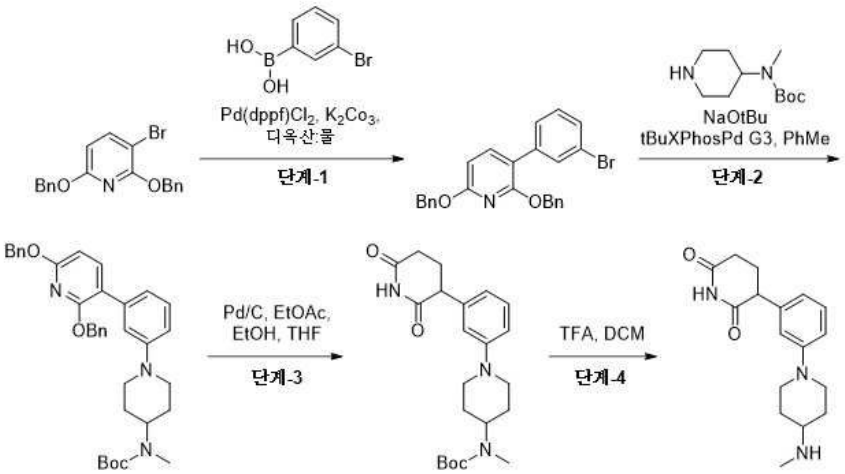
[0869] **단계-3**:

[0870] DMF(3 mL) 중 tert-부틸 N-[1-(3-아미노페닐)-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(2.5 g, 8.19 mmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-디온(3.14 g, 16.37 mmol)의 교반된 용액에 중탄산나트륨(2.75 g, 32.74 mmol)을 첨가하였다. TLC에 의해 모니터링하면서 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고 이를 컬럼 크로마토그래피(100 내지 200 메쉬 실리카 겔, pet 에테르 중 0 내지 50% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 N-[1-[3-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(1.3 g, 2.90 mmol, 35.46% 수율)를 황색 고무질 액체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 417.53 $[M+H]^+$.

[0871] **단계-4**:

[0872] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 N-[1-[3-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(80 mg, 192.07 μmol)의 교반된 용액에 TFA(131.40 mg, 1.15 mmol, 88.79 μL)를 0℃에서 첨가하고 TLC에 의해 모니터링하면서 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 잔류물을 디에틸 에테르(2x100 mL)로 마쇄하였다. 침전된 고체를 여과하고 진공 하에 건조시켜 3-[3-[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]아닐리노]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(72 mg, 159.15 μmol, 82.86% 수율)을 청색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 317.52 $[M+H]^+$.

[0873] **3-[3-[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[0874]

[0875] **단계-1**:

[0876] 디옥산:물(4:1 비율 5 mL) 중 (3-브로모페닐)보론산(1 g, 4.98 mmol), 2,6-디벤질옥시-3-요오도-피리딘(2.08 g, 4.98 mmol), 탄산칼륨(2.06 g, 14.94 mmol), 사이클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철(364.35 mg, 497.94 μmol) 및 2,6-디벤질옥시-3-요오도-피리딘(2.08 g, 4.98 mmol)의 용액을 16시간 동안 90℃에서 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 냉수로 희석하고 에틸 아

세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 화합물 2,6-디벤질옥시-3-(3-브로모페닐)피리딘(1.500 g, 1.41 mmol, 28.35% 수율)을 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 446.2 $[M+H]^+$.

[0877] **단계-2**:

[0878] 톨루엔(15 mL) 중 2,6-디벤질옥시-3-(3-브로모페닐)피리딘(1.3 g, 2.91 mmol), tert-부틸 N-메틸-N-(4-피페리딜)카르바메이트(749.02 mg, 3.50 mmol), 나트륨 tert-부톡사이드(559.82 mg, 5.83 mmol) 및 tBuXPhos Pd G3(462.52 mg, 582.52 μmol)의 용액을 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 냉수로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 tert-부틸 N-[1-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.9 g, 947.00 μmol, 32.51% 수율)를 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 580.3 $[M+H]^+$.

[0879] **단계-3**:

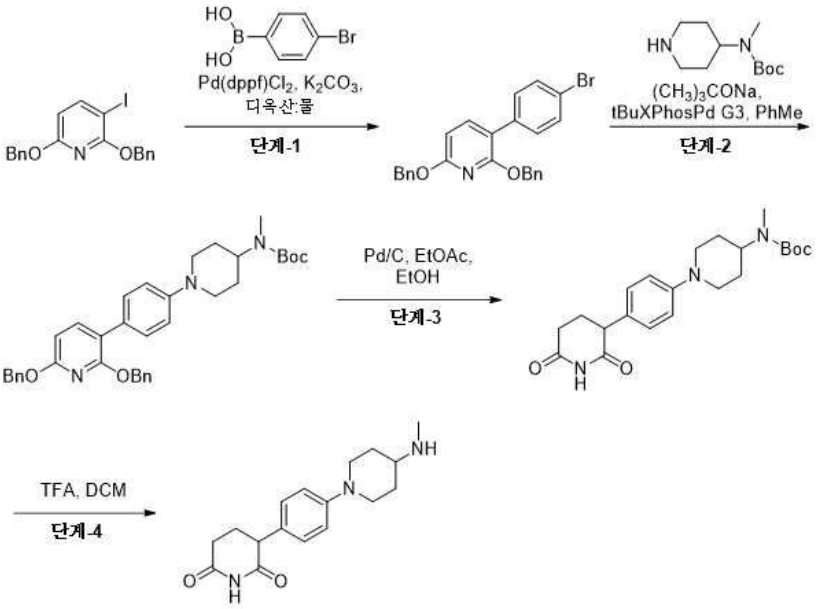
[0880] 에틸 아세테이트 : 에탄올 : THF=1:5:4의 혼합물(30 mL) 중 tert-부틸 N-[1-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(1.8 g, 3.10 mmol)의 교반된 용액에 10% 탄소 상 팔라듐(유형 487, 1.8 g)을 첨가하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 H_2(1 atm 압력) 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 통과시킨 다음, 메탄올로 세척하고 감압 하에 농축하여 원하는 조질 화합물을 수득하였다. 조질 물질을 역상 컬럼 크로마토그래피(컬럼/치수: X-SELECT C18(19x250x5um) 이동상 A: 물(aq) 중 0.1% FA 이동상 B: ACN(org) 구배(시간/%B): 0/20,2/20,10/50,15/50,15.1/98,18/98,18.1/20,21/20. 유속: 16 ml/분. 용해도: ACN+THF+물)로 정제하여 화합물 tert-부틸 N-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(1.00 g, 2.48 mmol, 79.92% 수율)를 수득하였다.

[0881] LCMS(ES^-): *m/z* 400.3 $[M - H]^+$.

[0882] **단계-4**:

[0883] DCM(1 mL) 중 tert-부틸 N-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.040 g, 99.63 μmol) 및 20% 2,2,2-트리플루오로아세트산(11.36 mg, 99.63 μmol, 7.68 μL)의 용액을 4시간 동안 0℃에서 교반한 다음, 실온에서 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 디에틸 에테르로 마쇄하여 3-[3-[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(27 mg, 64.16 μmol, 64.40% 수율)을 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 302.3 $[M+H]^+$.

[0884] **3-[4-[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0885] 

[0886] **단계-1**:

[0887] 밀봉된 튜브에서, 디옥산 및 물(20 mL) 중 (4-브로모페닐)보론산(4 g, 19.92 mmol) 및 2,6-디벤질옥시-3-요오도-피리딘(8.31 g, 19.92 mmol)의 용액에 탄산칼륨(8.25 g, 59.75 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 퍼지한 후 Pd(dppf)Cl_2(1.46 g, 1.99 mmol)를 첨가하고 반응물을 16시간 동안 90℃에서 교반하였다, 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하고 농축하였다. 그런 다음 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(60-120 메쉬 실리카 겔, pet 에테르 중 0-4% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,6-디벤질옥시-3-(4-브로모페닐)피리딘 포름산 염(7 g, 9.93 mmol, 49.83% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 446.1 $[M+H]^+$.

[0888] **단계-2**:

[0889] 톨루엔(20 mL) 중 tert-부틸 N-메틸-N-(4-피페리딜)카르바메이트 TFA 염(1.47 g, 4.48 mmol)의 교반된 용액에 $(CH_3)_3CONa$(861.24 mg)를 첨가하였다. 10분 후, 2,6-디벤질옥시-3-(4-브로모페닐)피리딘(2 g, 4.48 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 가열하면서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응 조질을 여과하고 농축하였다. 조질 혼합물을 에틸 아세테이트에 희석하고 물로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[1-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(3 g, 3.83 mmol, 85.45% 수율)를 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 581.00 $[M+H]^+$.

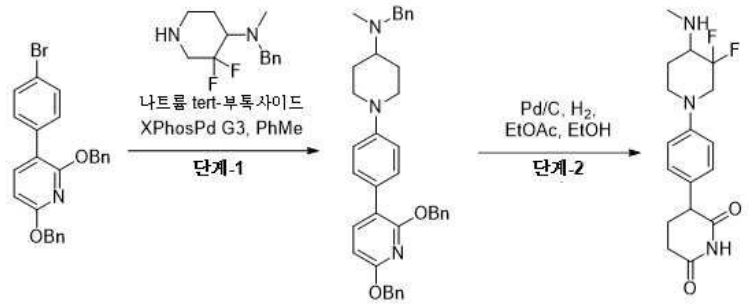
[0890] **단계-3**:

[0891] EtOAc(10 mL), 및 EtOH(10 mL) 중 tert-부틸 N-[1-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)페닐]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(3 g, 5.17 mmol)의 교반된 용액에 Pd/C(3.14 g, 25.87 mmol)를 수소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 출발 물질이 소모된 후, 생성된 조질을 여과하고 진공에서 농축하였다. 조질 생성물을 prep-HPLC(컬럼/치수: X-BRIDGE 페닐-C18(19*250*5um), 이동상 A: 물(aq) 중 5mM 아세트산암모늄, 이동상 B: ACN(org))로 정제하여 화합물 tert-부틸 N-[1-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(1.7 g, 4.21 mmol, 81.37% 수율)를 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 402.5 $[M+H]^+$.

[0892] **단계-4**:

[0893] 0℃에서 DCM(2 mL) 중 tert-부틸 N-[1-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트 포름산 염(0.05 g, 111.73 μmol)의 용액에 TFA(12.74 mg, 111.73 μmol, 8.61 μL)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(5 mL)로 마쇄하여 3-[4-[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-디온 포름산 염(0.03 g, 84.15 μmol, 75.32% 수율)을 밝은 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 302.5 $[M+H]^+$.

[0894] **3-[4-[3,3-디플루오로-4-(메틸아미노)-1-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-디온의 합성**

[0895] 

[0896] **단계-1**:

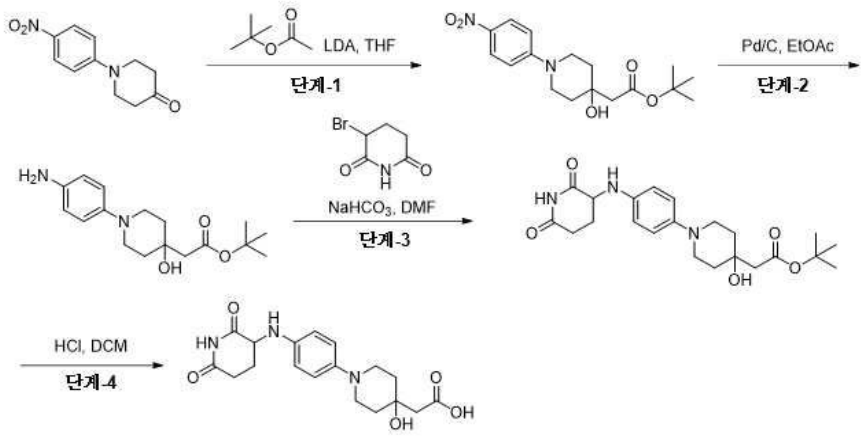
[0897] 밀봉된 튜브에서, 톨루엔(10 mL) 중 2,6-디벤질옥시-3-(4-브로모페닐)피리딘(1 g, 2.24 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 tert-부톡사이드(645.93 mg, 6.72 mmol)를 첨가하였다. 10분 후, N-벤질-3,3-디플루오로-N-메틸-피페

리딘-4-아민(646.04 mg, 2.69 mmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 16시간 동안 100℃에서 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 물(50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(50 ml)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 80% 아세토니트릴(200 mL) 및 물(300 mL)을 사용하여 역상 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-벤질-1-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)페닐]-3,3-디플루오로-N-메틸-피페리딘-4-아민(0.4 g, 614.15 μmol, 27.41% 수율)을 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 606.5 $[M+H]^+$.

[0898] **단계-2**:

[0899] EtOH(7 mL) 및 에틸 아세테이트(7 mL) 중 N-벤질-1-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)페닐]-3,3-디플루오로-N-메틸-피페리딘-4-아민(1 g, 1.65 mmol)의 교반된 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 탄소 상 팔라듐(1.00 g, 8.25 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 이를 16시간 동안 실온에서 H_2-풍선 하에 교반하였다. 반응 완료 시, 이를 셀라이트 베드를 통해 여과하고, EtOH 및 EtOAc로 세척하였다. 여액을 감압 하에 증발시켜 3-[4-[3,3-디플루오로-4-(메틸아미노)-1-피페리딜]페닐]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(0.45 g, 968.22 μmol, 58.65% 수율)을 짙은 녹색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 338.5 $[M+H]^+$.

[0900] **2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산의 합성**



[0901]

[0902] **단계-1**:

[0903] 무수 THF(75 mL) 중 tert-부틸 아세테이트(2.64 g, 22.70 mmol, 3.06 mL)의 잘 교반된 용액을 함유하는 500 mL 다중 목 환저 플라스크에 (디이소프로필아미노)리튬(2 M, 22.70 mL)을 -78℃에서 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 그런 다음 생성된 내용물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였다. 이후에, THF(50 mL) 중 하이드록시-옥소-[4-(4-옥소-1-피페리딜)페닐]암모늄(5.02 g, 22.70 mmol)을 반응 혼합물에 -78℃에서 첨가하고 반응물을 -20℃로 가온시키고 동일한 온도에서 3시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 표시된 바와 같이 출발 물질이 소모된 후, 반응물을 포화 염화암모늄(100 mL)으로 급랭시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(250 mL)와 물(200 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 용액(100 mL)으로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 조질을 수득하고 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 60-120 메쉬, 0-50% EtOAc/n-헥산)로 정제하여 [4-[4-(2-tert-부톡시-2-옥소-에틸)-4-하이드록시-1-피페리딜]페닐]-하이드록시-옥소-암모늄(3 g, 6.68 mmol, 29.41% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 337.4 $[M+H]^+$.

[0904] **단계-2**:

[0905] 에틸 아세테이트(30 mL) 중 [4-[4-(2-tert-부톡시-2-옥소-에틸)-4-하이드록시-1-피페리딜]페닐]-하이드록시-옥소-암모늄(3 g, 8.89 mmol)의 잘 교반된 용액을 함유하는 100 mL 단목 환저 플라스크에 10% 활성 탄소 상 팔라듐(물로 50% 습식)(946.26 mg, 8.89 mmol)을 불활성 분위기 하에 실온에서 첨가하였다. 나중에, 반응물을 수소 분위기 하에 16시간 동안 실온에서 교반하였다. TLC에 의해 출발 물질이 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 셀라이트 패드를 에틸 아세테이트(300 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 조질 tert-부틸 2-[1-(4-아미노페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(2.5 g, 8.04 mmol, 90.42% 수율)를

회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 307.2 [M+H]$^+$.

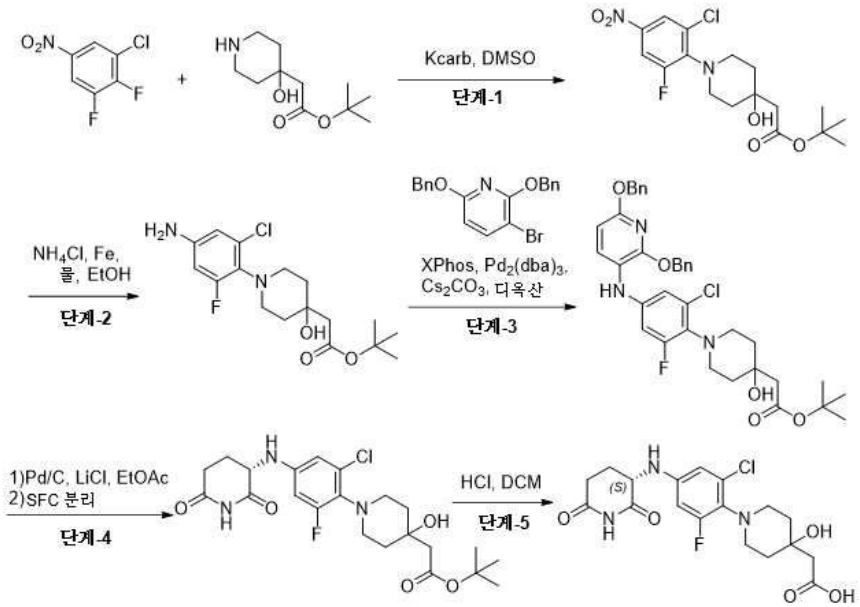
[0906] **단계-3**:

[0907] DMF(30 mL)중 3-브로모피페리딘-2,6-디온(1.57 g, 8.16 mmol) 및 tert-부틸 2-[1-(4-아미노페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(2.5 g, 8.16 mmol)의 잘 교반된 용액을 함유하는 100 mL 밀봉된 튜브에 중탄산나트륨(2.06 g, 24.48 mmol)을 주위 온도에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 그런 다음 반응물을 70℃까지 16시간 동안 가열하였다. LCMS에 의해 표시된 바와 같이 출발 물질이 소모된 후, 반응 혼합물을 냉수(150 mL)에 부었다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(350 mL)와 물(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 용액(100 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 조질을 수득하고 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 60-120 메쉬, 0-100% EtOAc/n-헥산)로 정제하여 tert-부틸 2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(2 g, 4.75 mmol, 58.24% 수율)를 청색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 418.4 [M+H]$^+$.

[0908] **단계-4**:

[0909] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(1 g, 2.40 mmol)의 잘 교반된 용액을 함유하는 단목 환저 플라스크에 디옥산 중 염화수소 용액(4 M, 10 mL)을 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하고 생성된 내용물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 표시된 바와 같이 출발 물질이 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질을 수득하고 이를 톨루엔(2x15 mL)과 공비혼합하고 MTBE(2x20 mL)로 마쇄하여 2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산 HCl 염(900 mg, 2.05 mmol, 85.62% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 361.2 [M+H]$^+$.

[0910] **2-[1-[2-클로로-4-[[(3S)-2,6-디옥소-3-피페리딜]아미노]-6-플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산의 합성**



[0911]

[0912] **단계-1**:

[0913] DMSO(80 mL) 중 tert-부틸 2-(4-하이드록시-4-피페리딜)아세테이트(8 g, 37.16 mmol) 및 1-클로로-2,3-디플루오로-5-니트로-벤젠(6.54 g, 33.78 mmol)의 용액에 탄산칼륨(14.01 g, 101.34 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고 여과하였다. 여액을 물(200 ml)로 급랭시켰다. 생성된 혼합물을 진공 하에 여과하고 필터 케익을 진공 하에 건조시켜 생성물 tert-부틸 2-[1-(2-클로로-6-플루오로-4-니트로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(13 g, 33.43 mmol, 98.97% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.07 - 8.06(m, 1H), 7.85-7.81(dd, 1H), 3.85(s, 1H), 3.65-3.52(t, 2H), 3.24-3.12(d, 2H), 2.46(s, 2H), 1.78-1.71(m, 4H), 1.49(s, 9H).

[0914] **단계-2**:

[0915] 물(40 mL), 에탄올(200 mL) 중 tert-부틸 2-[1-(2-클로로-6-플루오로-4-니트로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(13 g, 33.43 mmol)의 혼합물에 염화암모늄(8.94 g, 167.17 mmol, 5.84 mL) 및 철 분말(11.20 g, 200.61 mmol, 1.43 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 25℃로 냉각시키고 규조토 여과를 수행하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 EtOH를 제거하였다. 잔류물을 물(300 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(300 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(200 mLx2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. Tert-부틸 2-[1-(4-아미노-2-클로로-6-플루오로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(11 g, 30.65 mmol, 91.69% 수율)를 주황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ = 6.50-6.49(m, 1H), 6.29-6.25(dd, 1H), 3.72-3.61(m, 3H), 3.43-3.32(m, 2H), 3.89-3.78(m, 2H), 2.45(s, 2H), 1.75-1.72(m, 4H), 1.48(s, 9H).

[0916] **단계-3**:

[0917] 디옥산(45 mL) 중 tert-부틸 2-[1-(4-아미노-2-클로로-6-플루오로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(4.2 g, 11.70 mmol) 및 2,6-디벤질옥시-3-브로모-피리딘(6.50 g, 17.56 mmol)의 교반된 용액을 질소로 15분 동안 탈기한 다음, 탄산세슘(11.44 g, 35.11 mmol), XPhos(557.97 mg, 1.17 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(1.07 g, 1.17 mmol)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 질소로 추가 5분 동안 탈기한 다음, 100℃로 16시간 동안 질소 분위기 하에 가열하였다. 혼합물을 25℃로 냉각시키고 물(300 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(200 mLx2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(300 mLx2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=0/1 내지 5/1)로 정제하여 tert-부틸 2-[1-[2-클로로-4-[(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)아미노]-6-플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(5.7 g, 8.79 mmol, 75.13% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 648.2 $[M+H]^+$.

[0918] **단계-4-1**:

[0919] 에틸 아세테이트(57 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[2-클로로-4-[(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)아미노]-6-플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(5.6 g, 8.64 mmol)의 혼합물에 Pd/C(570 mg) 및 염화리튬(732.55 mg, 17.28 mmol)을 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 H_2(35 Psi) 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케익을 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=5/1 내지 2/1)로 정제하여 tert-부틸 2-[1-[2-클로로-4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-6-플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(1.9 g, 4.04 mmol, 46.80% 수율)를 청색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.79(s,1H), 6.57(s, 1H), 6.46-6.41(dd, 1H), 6.21(d, 1H), 4.43(s,1H), 4.35-4.30(m, 1H), 3.31 - 3.16(m, 2H), 2.78 - 2.63(m, 3H), 2.54-2.52(m,1H), 2.33(s, 2H), 2.12 - 1.98(m, 1H), 1.91-1.68(m,3 H), 1.63-1.54(m, 2H), 1.41(s, 9H). LC-MS(ES^+): *m/z* 470.1 $[M+H]^+$.

[0920] **단계-4-2**:

[0921] Tert-부틸 2-[1-[2-클로로-4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-6-플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(2.2 g, 4.68 mmol)를 아래 조건을 사용하여 prep-SFC로 정제하였다.

[0922] 샘플 제조: IPA 및 CH_2Cl_2 100ml를 샘플에 첨가

[0923] 기기: Waters 80Q

[0924] 이동상: 초임계 CO_2 중 50% IPA(Neu)

[0925] 유속:70 g/분

[0926] 주기 시간:4.4분, 총 시간:550분

[0927] 단일 주사 부피:1.5ml

[0928] 배압: CO_2를 초임계 흐름으로 유지하기 위해 100 bar

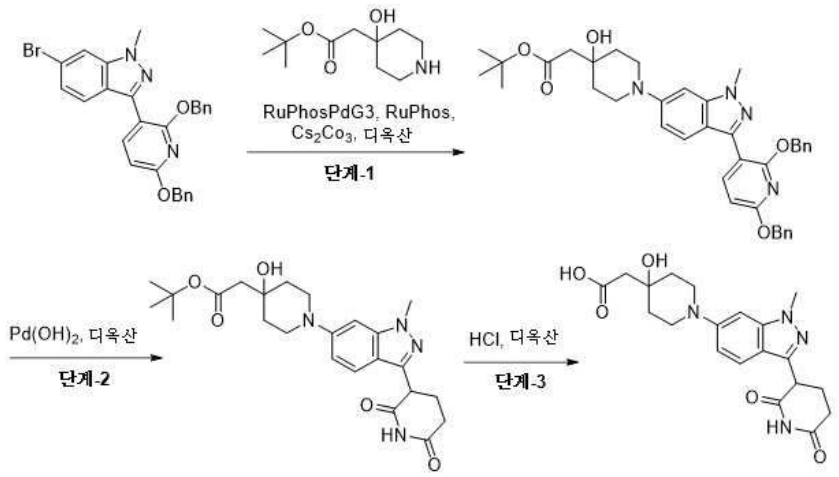
[0929] 화합물 tert-부틸 2-[1-[2-클로로-4-[[(3S)-2,6-디옥소-3-피페리딜]아미노]-6-플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(900 mg, 1.84 mmol, 39.27% 수율)를 청색 고체로서 수득하고 HPLC 및 SFC에 의해 확인하였다.

[0930] 화합물 tert-부틸 2-[1-[2-클로로-4-[[(3R)-2,6-디옥소-3-피페리딜]아미노]-6-플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(1 g, 2.13 mmol, 45.45% 수율)를 청색 고체로서 수득하였다.

[0931] **단계-5**:

[0932] DCM(3 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[2-클로로-4-[[(3S)-2,6-디옥소-3-피페리딜]아미노]-6-플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(0.25 g, 531.99 μmol)의 용액에 1,4 디옥산 중 4 M 염산(3 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 잔류물을 디에틸 에테르로 마쇄하고 여과하여 생성물 2-[1-[2-클로로-4-[[(3S)-2,6-디옥소-3-피페리딜]아미노]-6-플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산 HCl 염(240 mg, 522.33 μmol, 98.18% 수율)을 청색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 414.1 $[M+H]^+$.

[0933] **2-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산의 합성**



[0934]

[0935] **단계-1**:

[0936] 밀봉된 튜브에서, 1,4-디옥산(10.0 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(1.4 g, 2.80 mmol)의 용액에 tert-부틸 2-(4-하이드록시-4-피페리딜)아세테이트(602.34 mg, 2.80 mmol) 및 탄산세슘(2.73 g, 8.39 mmol)을 실온에서 질소 분위기 하에 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 15분 동안 탈기한 후 RuPhos(130.56 mg, 279.78 μmol) 및 RuPhosPdG3(234.00 mg, 279.78 μmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 다시 질소로 5분 동안 탈기하고 100℃로 2.5시간 동안 가열하였다. TLC에 의해 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50.0 mL)로 희석하고, 물(20.0 ml) 및 염수 용액(30.0 mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200 메쉬, pet 에테르 중 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 2-[1-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(1.1 g, 1.64 mmol, 58.64% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 635.2 $[M+H]^+$.

[0937] **단계-2**:

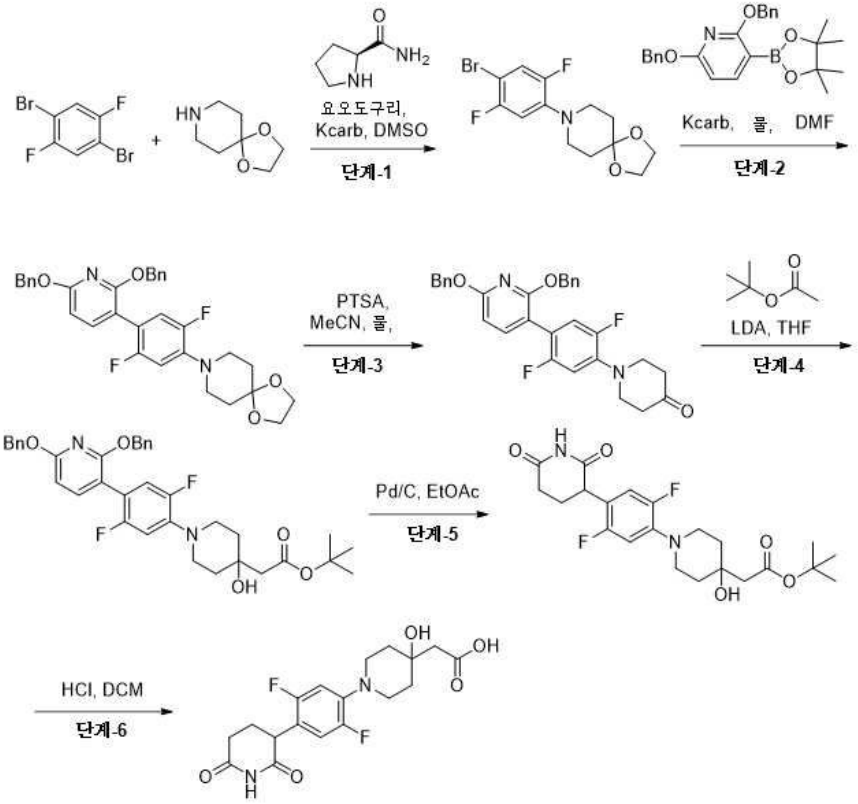
[0938] 질소 가스로 퍼지된 1,4-디옥산(30 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(2.0 g, 3.15 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐 하이드록사이드, 20 wt.% 건조 기준(442.48 mg, 3.15 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(200 mL)로 세척하고 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, pet 에테르 중 75% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 2-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(1.2 g, 2.59 mmol, 82.34%

수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 457.2 [M+H]$^+$.

[0939] **단계-3**:

[0940] 0℃로 냉각된 1,4-디옥산(15 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(1.2 g, 2.59 mmol)의 교반된 용액에 디옥산 중 4.0 M 염화수소 용액(648.58 mmol)을 적가하고 반응물을 실온에서 50시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 농축하고, 헥산(100 mL)으로 세척하고 건조시켜 생성물 2-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산 HCl 염(1.15 g, 2.16 mmol, 83.40% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 401.2 [M+H]$^+$.

[0941] **2-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,5-디플루오로페닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세트산의 합성**



[0942]

[0943] **단계-1**:

[0944] DMSO(120 mL) 중 1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(20 g, 139.68 mmol, 17.86 mL), 1,4-디브로모-2,5-디플루오로-벤젠(113.93 g, 419.04 mmol), 요오도구리(6.65 g, 34.92 mmol, 1.18 mL), 탄산칼륨(57.92 g, 419.04 mmol) 및 (2S)-피롤리딘-2-카르복사미드(7.97 g, 69.84 mmol)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 60℃에서 6시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(15 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mLx2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 50 mL/분으로 용리액으로서 0-10% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하였다. 화합물 8-(4-브로모-2,5-디플루오로-페닐)-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(1.8 g, 4.31 mmol, 3.09% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 334.0 [M+H]$^+$.

[0945] **단계-2**:

[0946] DMF(20 mL) 및 물(4 mL) 중 8-(4-브로모-2,5-디플루오로-페닐)-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(1.8 g, 5.39 mmol),2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(3.37 g, 8.08 mmol), 사이클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철(394.15 mg, 538.67 μmol), K_2CO_3(2.23 g, 16.16 mmol)의 혼

합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼지하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 그런 다음 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물(10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(20 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 $CaCl_2$ 용액(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세척하였다. 그런 다음 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 60 mL/분으로 0-50% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하였다. 화합물 8-(4-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-2,5-디플루오로페닐)-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(1.8 g, 2.46 mmol, 45.61% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 545.2 $[M+H]^+$.

[0947] **단계-3**:

[0948] 아세톤(90 mL) 및 물(21 mL) 중 8-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2,5-디플루오로-페닐]-1,4-디옥사-8-아자스피로[4.5]데칸(1.0 g, 1.36 mmol)의 용액에 PTSA(935.97 mg, 5.44 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 아세톤을 제거하고 잔류물을 $NaHCO_3$ 용액(30 mL)으로 희석하고 에틸 아세테이트(30 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mLx1)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 화합물 1-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2,5-디플루오로-페닐]피페리딘-4-온(1.03 g, 1.03 mmol, 75.72% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 501.2 $[M+H]^+$.

[0949] **단계-4**:

[0950] THF(45 mL) 중 LDA(1 M, 3.02 mL)의 용액에 tert-부틸 아세테이트(336.27 mg, 2.89 mmol, 389.65 μL)를 -70℃에서 적가하였다. 첨가 후, 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, THF(45 mL) 중 1-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2,5-디플루오로-페닐]피페리딘-4-온(1.8 g, 2.52 mmol)의 용액을 깔때기를 통해 적가하였다. -70℃에서 30분 후, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 NH_4Cl 용액(10 mL)을 첨가하여 급랭시키고 에틸 아세테이트(15 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(15 mLx2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 50 mL/분으로 용리액으로서 0-40% 에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하였다. Tert-부틸 2-(1-(4-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-2,5-디플루오로페닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세테이트(600 mg, 846.45 μmol, 33.63% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 617.3 $[M+H]^+$.

[0951] **단계-5**:

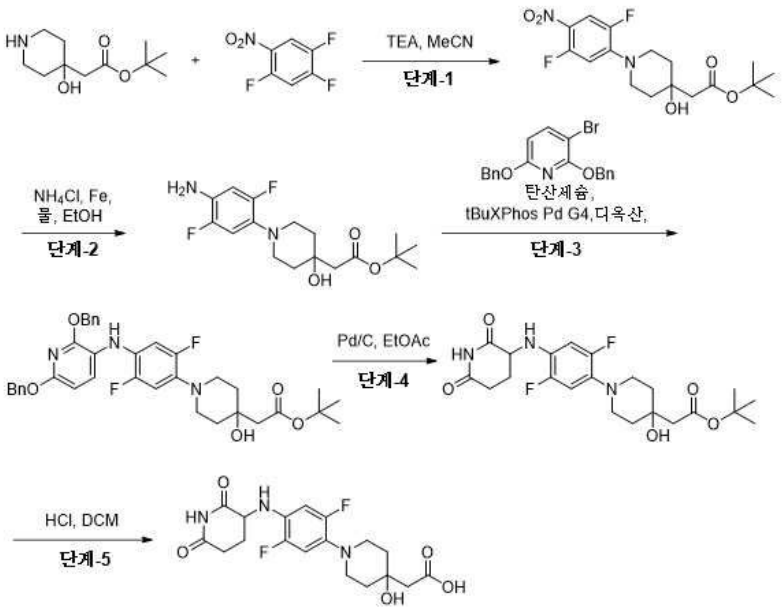
[0952] 메탄올(5 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2,5-디플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(0.6 g, 972.93 μmol)의 용액에 10% Pd/C(590.83 mg, 486.47 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 메탄올을 제거하였다. 조질 생성물 tert-부틸 2-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,5-디플루오로페닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세테이트(0.4 g, 912.28 μmol, 93.77% 수율)를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 437.1 $[M-H]^+$.

[0953] **단계-6**:

[0954] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 2-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,5-디플루오로페닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세테이트(0.4 g, 912.28 μmol)의 용액에 HCl(12 M, 760.23 μL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 잔류물을 prep-HPLC(ACSWH-GX-U/Phenomenex Luna C18 150x40mmx15um; 물(0.1%TFA)/ACN; 10-40% 구배; 시간(분): 11)로 정제하였다. 화합물 2-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,5-디플루오로페닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세트산(0.1 g, 238.77 μmol, 26.17% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.53(s, 1H), 10.85(s, 1H), 7.10(dd, *J* = 7.2, 13.2 Hz, 1H), 6.85(dd, *J* = 7.2, 12.0 Hz, 1H), 4.43 - 4.12(m, 1H), 4.09 - 3.87(m, 2H), 3.15 - 2.95(m, 3H), 2.78 - 2.65(m, 1H), 2.53(br d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.40(s, 2H), 2.19(dq, *J* = 3.6, 13.0 Hz, 1H), 2.00 - 1.91(m, 1H), 1.85 - 1.75(m, 2H),

1.72 - 1.64(m, 2H).

[0955] **2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2,5-디플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산의 합성**



[0956]

[0957] **단계-1**:

[0958] 아세토니트릴(50 mL) 중 1,2,4-트리플루오로-5-니트로-벤젠(4 g, 22.59 mmol, 2.60 mL) 및 tert-부틸 2-(4-하이드록시-4-피페리딜)아세테이트(4.86 g, 22.59 mmol)의 용액에 TEA(85.72 mg, 847.07 μmol, 118.06 μL)를 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 내지 1/1)로 정제하여 tert-부틸 2-[1-(2,5-디플루오로-4-니트로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(5 g, 13.32 mmol, 58.97% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 373.2 $[M+H]^+$.

[0959] **단계-2**:

[0960] 에탄올(20 mL) 및 물(4 mL) 중 tert-부틸 2-[1-(2,5-디플루오로-4-니트로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(2 g, 5.37 mmol)의 용액에 철(1.20 g, 21.48 mmol) 및 염화암모늄(2.30 g, 42.97 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하여 tert-부틸 2-[1-(4-아미노-2,5-디플루오로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(1.5 g, 4.24 mmol, 78.95% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 343.2 $[M+H]^+$.

[0961] **단계-3**:

[0962] 디옥산(15 mL) 중 2,6-디벤질옥시-3-브로모-피리딘(1.47 g, 3.98 mmol) 및 tert-부틸 2-[1-(4-아미노-2,5-디플루오로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(1.5 g, 4.38 mmol)의 용액에 탄산세슘(3.89 g, 11.95 mmol) 및 tBuXPhos Pd G3(316.79 mg, 398.28 μmol)을 첨가하였다. 그런 다음 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 완료 시, 반응물을 물(30 mL)로 급랭시킨 다음, 에틸 아세테이트(15 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mLx3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 내지 1/1)로 정제하여 tert-부틸 2-[1-[4-[(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)아미노]-2,5-디플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(1.3 g, 1.95 mmol, 49.05% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 632.5 $[M+H]^+$.

[0963] **단계-4**:

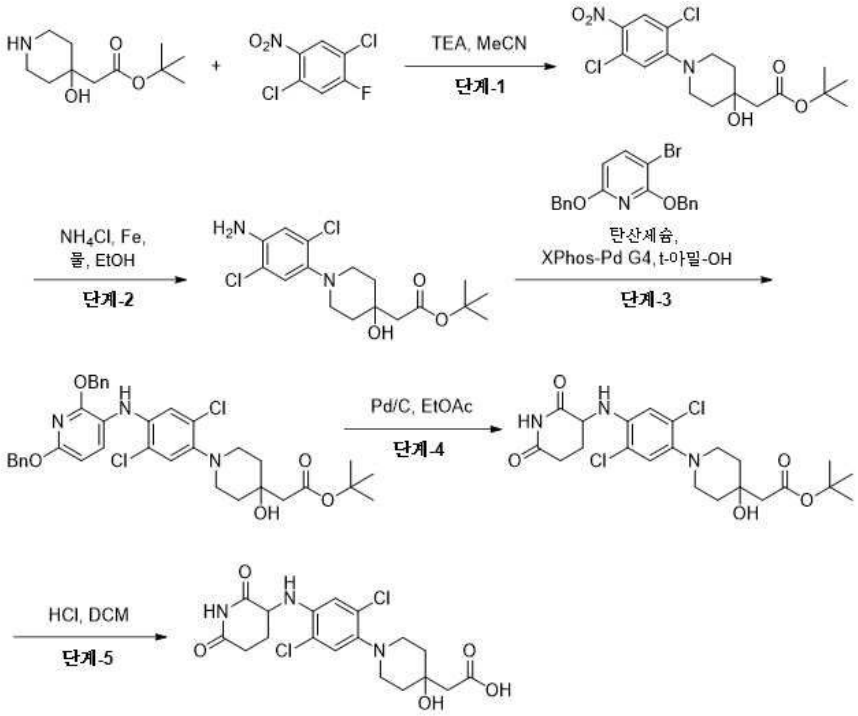
[0964] 에틸 아세테이트(15 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[4-[(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)아미노]-2,5-디플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(1.3 g, 2.06 mmol)의 용액에 10% Pd(219.00 mg, 205.79 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 H_2(15 psi) 하에 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하고 감압

하에 농축하여 tert-부틸 2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2,5-디플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(0.8 g, 1.76 mmol, 85.72% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 454.3 $[M+H]^+$.

[0965] **단계-5**:

[0966] DCM(8 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2,5-디플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(0.8 g, 1.76 mmol)의 용액에 염산(12 M, 1.47 mL)을 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 아세토니트릴(5 mL)로 희석하고 25℃에서 15분 동안 교반하였다. 그런 다음 이를 여과하고 필터 케익을 진공 하에 건조시켜 2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2,5-디플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산 HCl 염(600 mg, 1.38 mmol, 78.40 % 수율)을 보라색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES+): *m/z* 398.1 $[M+H]^+$.

[0967] **1-[2,5-디클로로-4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산의 합성**



[0968]

[0969] **단계-1**:

[0970] 아세토니트릴(20 mL) 중 1,4-디클로로-2-플루오로-5-니트로-벤젠(2 g, 9.52 mmol, 1.30 mL) 및 tert-부틸 2-(4-하이드록시-4-피페리딜)아세테이트(2.26 g, 10.48 mmol)의 용액에 TEA(1.45 g, 14.29 mmol, 1.99 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 물(50 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(20 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mLx3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 생성물은 정제 없이 다음 단계에 취하였다. 화합물 tert-부틸 2-[1-(2,5-디클로로-4-니트로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(3.5 g, 8.48 mmol, 89.02% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 405.1 $[M+H]^+$.

[0971] **단계-2**:

[0972] 에탄올(30 mL) 및 물(6 mL) 중 tert-부틸 2-[1-(2,5-디클로로-4-니트로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(3.5 g, 8.64 mmol)의 용액에 철(1.93 g, 34.54 mmol, 245.46 μL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하고 에틸 아세테이트(10 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mLx3)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 tert-부틸 2-[1-(4-아미노-2,5-디클로로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(3 g, 7.89 mmol, 91.32% 수율)를 황

색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 375.1 $[M+H]^+$.

[0973] **단계-3**:

[0974] t-아밀-OH(10 mL) 중 tert-부틸 2-[1-(4-아미노-2,5-디클로로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(1 g, 2.66 mmol) 및 2,6-디벤질옥시-3-브로모-피리딘(1.18 g, 3.20 mmol)의 용액에 탄산세슘(2.60 g, 7.99 mmol) 및 X-Phos-Pd G4(229.28 mg, 266.46 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축한 다음, 에틸 아세테이트(10 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mLx3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1/0 내지 1/1)로 정제하여 tert-부틸 2-[1-[2,5-디클로로-4-[(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(550 mg, 723.94 μmol, 27.17% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 664.1 $[M+H]^+$.

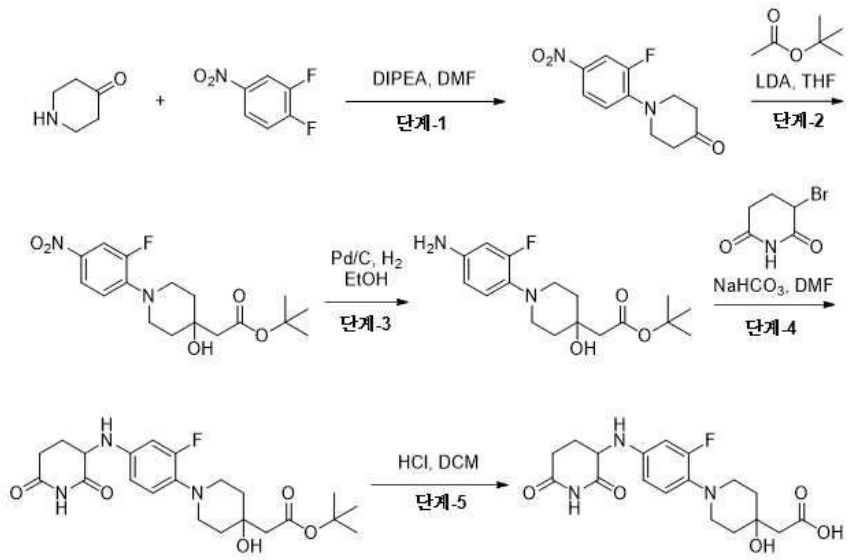
[0975] **단계-4**:

[0976] 에틸 아세테이트(6 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[2,5-디클로로-4-[(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(550 mg, 827.55 μmol)의 용액에 10% Pd/C(50 mg)를 첨가하고, 혼합물을 25℃에서 6시간 동안 H_2(15 psi) 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하였다. 물질은 조질로 취하였다. 화합물 tert-부틸 2-[1-[2,5-디클로로-4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(150 mg, 245.36 μmol, 29.65% 수율)를 흑색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 486.2 $[M+H]^+$.

[0977] **단계-5**:

[0978] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[2,5-디클로로-4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(150 mg, 308.40 μmol)의 용액에 염산(12 M, 257.00 μL)을 0℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 prep-HPLC(TFA 조건)로 정제하여 1-[2,5-디클로로-4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산(90 mg, 180.51 μmol, 58.53% 수율)을 흑색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 429.9 $[M+H]^+$.

[0979] **2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산의 합성**



[0980]

[0981] **단계-1**:

[0982] DMSO(200 mL) 중 피페리딘-4-온 HCl 염(20 g, 147.50 mmol) 및 1,2-디플루오로-4-니트로-벤젠(26.99 g, 169.63 mmol, 18.74 mL)의 교반된 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(19.06 g, 147.50 mmol, 25.69 mL)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 밤새 교반하고 TLC에 의해 모니터링하였다. 16시간 후 TLC에 의해 관찰된 바와 같

이 반응물이 완전 소모된 후, 빙냉수를 반응 혼합물에 첨가하고 고체를 부흐너 깔때기를 통해 여과하였다. 고체를 완전히 건조시켜 1-(2-플루오로-4-니트로-페닐)피페리딘-4-온(28 g, 115.66 mmol, 78.41% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^-): *m/z* 237.1 $[M-H]^-$.

[0983] **단계-2**:

[0984] THF 중 tert-부틸 아세테이트(7.31 g, 62.97 mmol, 8.47 mL)의 교반된 용액에 리튬 디이소프로필아미드(13.49 g, 125.94 mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 1시간 동안 교반시킨 후, 1-(2-플루오로-4-니트로-페닐)피페리딘-4-온(15 g, 62.97 mmol)을 첨가하였다. 질소 분위기 하에 2시간 동안 계속 반응시켰다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 급랭시키고 생성물을 에틸 아세테이트(2x200 mL)로 추출하고 농축하여 조질 생성물을 제공하였다. 조질 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, pet 에테르 중 40% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 tert-부틸 2-[1-(2-플루오로-4-니트로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(17.6 g, 43.71 mmol, 69.41% 수율)를 고무질 갈색 액체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 355.2 $[M+H]^+$.

[0985] **단계-3**:

[0986] 에탄올(200 mL) 중 tert-부틸 2-[1-(2-플루오로-4-니트로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(17.6 g, 49.67 mmol)의 교반된 용액에 건식 10% 탄소 상 팔라듐, 유형 487(15 g, 140.95 mmol)을 첨가하였다. 반응을 수소 분위기 하에 실온에서 5시간 동안 수행하였다. 반응은 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 농축하고, 조질 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, pet 에테르 중 45% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 화합물 tert-부틸 2-[1-(4-아미노-2-플루오로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(13 g, 38.99 mmol, 78.51% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 325.2 $[M+H]^+$.

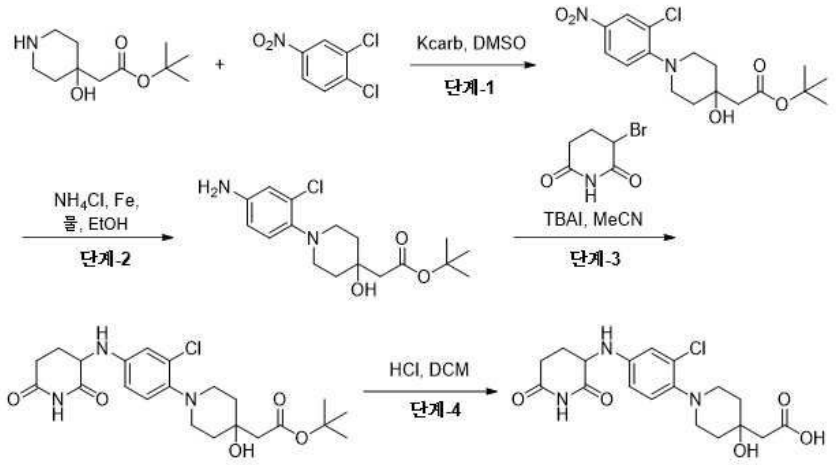
[0987] **단계-4**:

[0988] DMF(100 mL) 중 tert-부틸 2-[1-(4-아미노-2-플루오로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(13 g, 40.08 mmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-디온(15.39 g, 80.15 mmol)의 교반된 용액에 중탄산나트륨(6.73 g, 80.15 mmol)을 첨가하였다. 반응을 65℃에서 밤새 수행하고 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 생성물을 에틸 아세테이트 및 물로 후처리함으로써 추출하였다. 추출된 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 고진공 하에 농축하여 조질을 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, pet 에테르 중 45% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 tert-부틸 2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(11.5 g, 65.41% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 436.2 $[M+H]^+$.

[0989] **단계-5**:

[0990] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(411 mg, 943.77 μmol)의 교반된 용액에 1,4-디옥산 중 염화수소, 99%(4 M, 4.72 mL)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하고 UPLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발 건조시켰다. 생성물을 DCM에 재용해시키고, MTBE를 첨가하여 침전물을 수득하였다. 원심분리하여 고체를 따라내었다. 용매를 제거하였다. 고체를 고진공 하에 건조시켜 2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산 HCl 염(365 mg, 789.96 μmol, 83.70% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 380.3 $[M+H]^+$.

[0991] **2-[1-[2-클로로-4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산의 합성**



[0992]

[0993] **단계-1**:

[0994] DMSO(50 mL) 중 1,2-디클로로-4-니트로-벤젠(5 g, 26.04 mmol) 및 1,2-디클로로-4-니트로-벤젠(5 g, 26.04 mmol)의 용액에 탄산칼륨(10.80 g, 78.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 20℃로 냉각시키고 물(500 mL)에 붓고 혼합물을 EtOAc(200 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(200x2mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 tert-부틸 2-[1-(2-클로로-4-니트로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(9.4 g, 22.8 mmol, 87.6% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.20(d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.12(dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.28(d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.65(s, 1H), 3.29(br d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.19 - 3.08(m, 2H), 2.39(s, 2H), 1.88 - 1.78(m, 2H), 1.76 - 1.67(m, 2H), 1.41(s, 9H).

[0995] **단계-2**:

[0996] 에탄올(190 mL) 및 물(38 mL) 중 tert-부틸 2-[1-(2-클로로-4-니트로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(9.4 g, 25.35 mmol)의 혼합물에 염화암모늄(4.07 g, 76.05 mmol) 및 철 분말(4.25 g, 76.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하여 철 분말을 제거하고, 농축하여 용매를 제거하였다. 그런 다음 이를 물(400 mL)에 붓고 혼합물을 EtOAc(200 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(200 mLx2)로 세척하고, 무수 황산나트륨으로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 tert-부틸 2-[1-(4-아미노-2-클로로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(8.64 g, 22.94 mmol, 90% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 6.88(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.47(dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 4.96(br s, 2H), 4.43(s, 1H), 2.89 - 2.80(m, 2H), 2.79 - 2.72(m, 2H), 2.34(s, 2H), 1.82 - 1.72(m, 2H), 1.68 - 1.60(m, 2H), 1.41(s, 9H).

[0997] **단계-3**:

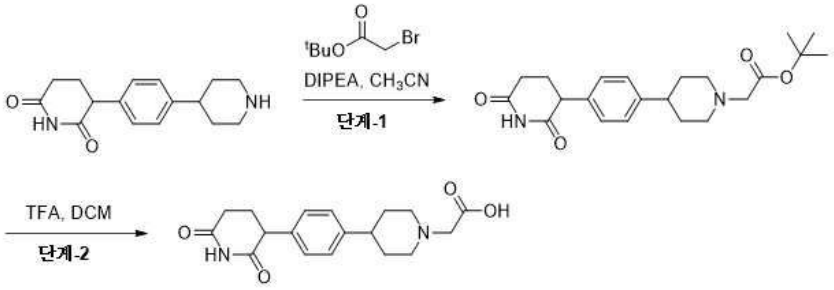
[0998] 아세토니트릴(100 mL) 중 tert-부틸 2-[1-(4-아미노-2-클로로-페닐)-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(6.4 g, 18.78 mmol)의 교반된 용액에 TBAI(13 g, 9.39 mmol), $NaHCO_3$(4.41 g, 56.33 mmol)을 첨가하였다. 5분 교반한 후, 3-브로모피페리딘-2,6-디온(3.61 g, 18.78 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 10분 후, 반응물의 온도를 90℃로 올리고 약 72시간 동안 계속 반응시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 물(400 mL)로 희석하고 EtOAc(150 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mLx2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1:1)로 정제하여 tert-부틸 2-[1-[2-클로로-4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트카르바메이트(4.0 g, 8.41 mmol, 44.8% 수율)를 청색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.78(s, 1H), 6.95(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.59(dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 5.83(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.47(s, 1H), 4.32 - 4.25(m, 1H), 2.91 - 2.83(m, 2H), 2.81 - 2.75(m, 2H), 2.74 - 2.68(m, 1H), 2.58(t, J = 4.0 Hz, 1H), 2.35(s, 2H), 2.11 - 2.03(m,

1H), 1.85(dd, *J* = 4.4, 12.0 Hz, 1H), 1.81 - 1.73(m, 2H), 1.68 - 1.61(m, 2H), 1.41(s, 9H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 452.2 [M+H]$^+$.

[0999] **단계-4**:

[1000] 무수 DCM(2 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[2-클로로-4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(150 mg, 331.90 μmol)의 잘 교반된 용액을 함유하는 25 mL 단일 목 환저 플라스크에 1,4 디옥산 중 4 M HCl(331.90 μmol, 3 mL)을 주위 온도에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 2-[1-[2-클로로-4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산 HCl 염(140 mg, 320.61 μmol, 96.60% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 396.1 [M+H]$^+$.

[1001] **2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세트산의 합성**

[1002] 

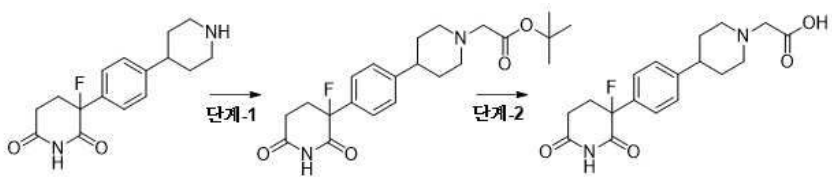
[1003] **단계-1**:

[1004] 아세토니트릴(3 mL) 중 3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(0.150 g, 388.23 μmol)의 용액을 밀봉된 튜브에서 실온에서 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물에 N,N-디이소프로필에틸아민(150.53 mg, 1.16 mmol, 202.87 μL), 이어서 tert-부틸 2-브로모아세테이트(75.73 mg, 388.23 μmol, 56.94 μL)를 동일한 온도에서 첨가하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조질 생성물을 물로 급랭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 염수 용액으로 세척하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축하여 tert-부틸 2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세테이트(0.150 g, 319.69 μmol, 82.34% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 387.50 [M+H]$^+$.

[1005] **단계-2**:

[1006] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세테이트(0.2 g, 517.49 μmol)의 교반된 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(885.08 mg, 7.76 mmol, 598.03 μL)을 0℃에서 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 디에틸 에테르(5 mL)로 세척하여 2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세트산 TFA 염(0.14 g, 226.29 μmol, 43.73% 수율)을 흑색 고무질로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 331.46 [M+H]$^+$.

[1007] **2-[4-[4-(3-플루오로-2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세트산의 합성**

[1008] 

[1009] 절차는 합성을 3-플루오로-3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-디온으로 시작한 것을 제외하고, 2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세트산의 절차와 유사하였다.

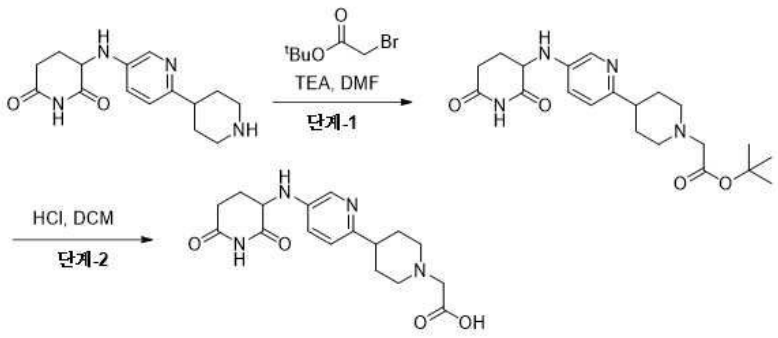
[1010] **단계-1**:

[1011] 화합물 tert-부틸 2-[4-[4-(3-플루오로-2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세테이트(0.070 g, 162.68 μmol, 29.90% 수율)를 무색 반고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 405.31 $[M+H]^+$.

[1012] **단계-2**:

[1013] 화합물 2-[4-[4-(3-플루오로-2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세트산 TFA 염(0.060 g, 90.83 μmol, 52.48% 수율)을 무색 반고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 349.65 $[M+H]^+$.

[1014] **2-(4-(5-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)피리딘-2-일)피페리딘-1-일)아세트산의 합성**



[1015]

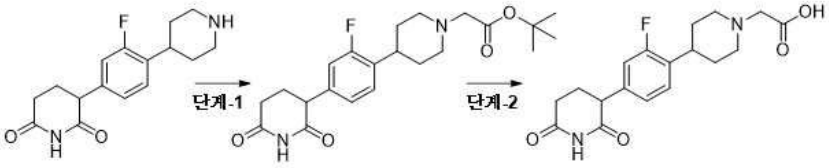
[1016] **단계-1**:

[1017] DMF(5 mL) 중 3-[[6-(4-피페리딜)-3-피리딜]아미노]피페리딘-2,6-디온(130 mg, 450.85 μmol) 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트(105.53 mg, 541.02 μmol, 79.34 μL)의 용액에 TEA(364.97 mg, 3.61 mmol, 502.72 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS가 반응물의 완전 소모를 나타낸 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 DMF를 제거하고 잔류물을 역상 prep-HPLC(ACSWH-GX-O/Phenomenex Luna C18 75x30mmx3um/물(0.1%TFA)-ACN/Begin B:2- End B:32/구배 시간(분): 7)로 정제하였다. 화합물 tert-부틸 2-[4-[5-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]-1-피페리딜]아세테이트(90 mg, 223.61 μmol, 49.60% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 403.2 $[M+H]^+$.

[1018] **단계-2**:

[1019] DCM(1 mL) 중 tert-부틸 2-(4-(5-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)피리딘-2-일)피페리딘-1-일)아세테이트(90 mg, 223.61 μmol)의 용액에 HCl(12 M, 186.34 μL)을 첨가하고 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 DCM을 제거하였다. 화합물 2-(4-(5-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)피리딘-2-일)피페리딘-1-일)아세트산 HCl 염(60 mg, 156.72 μmol, 70.09% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 347.15 $[M+H]^+$.

[1020] **2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-플루오로-페닐]-1-피페리딜]아세트산의 합성**



[1021]

[1022] 절차는 합성을 3-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-2,6-디온으로 시작한 것을 제외하고, 2-(4-(5-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)피리딘-2-일)피페리딘-1-일)아세트산의 절차와 유사하다.

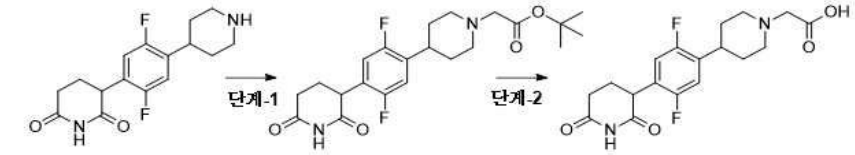
[1023] **단계-1**:

[1024] 화합물 tert-부틸 2-(4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-1-일)아세테이트(147 mg, 348.90 μmol, 33.77% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 405.2 $[M+H]^+$.

[1025] **단계-2**:

[1026] 화합물 2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-플루오로-페닐]-1-피페리딜]아세트산 HCl 염(130 mg, 337.81 μmol, 97.60% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES+): *m/z* 349.0 [M+H]+.

[1027] **2-(4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,5-디플루오로페닐)피페리딘-1-일)아세트산의 합성**

[1028] 

[1029] 절차는 합성을 3-[2,5-디플루오로-4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-디온으로 시작한 것을 제외하고, 2-(4-(5-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)피리딘-2-일)피페리딘-1-일)아세트산의 절차와 유사하다.

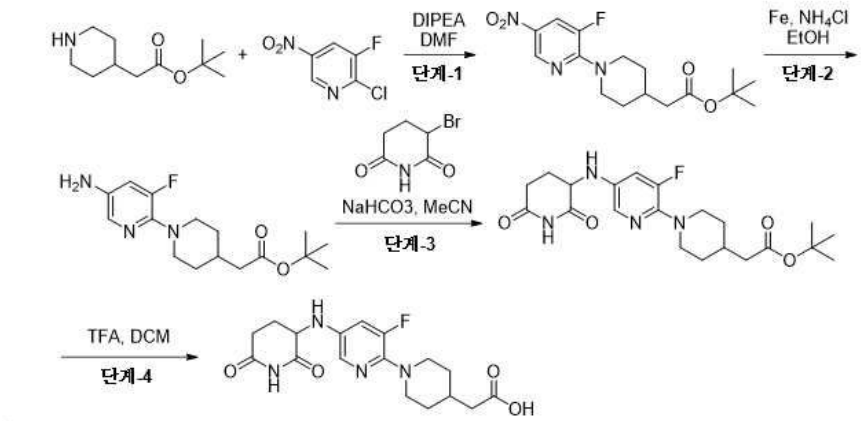
[1030] **단계-1**:

[1031] 화합물 tert-부틸 2-(4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,5-디플루오로페닐)피페리딘-1-일)아세테이트(240 mg, 568.10 μmol, 70.06% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES+): *m/z* 423.2 [M+H]+.

[1032] **단계-2**:

[1033] 화합물 2-(4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,5-디플루오로페닐)피페리딘-1-일)아세트산(200 mg, 545.91 μmol, 96.10% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. 조질 생성물을 TLC에 의해 확인하고 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다.

[1034] **2-[1-[5-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜]아세트산의 합성**

[1035] 

[1036] **단계-1**:

[1037] DMF(30 mL) 중 tert-부틸 2-(4-피페리딜)아세테이트(2 g, 10.04 mmol)의 잘 교반된 용액을 함유하는 100 mL 단목 환저 플라스크에 DIPEA(3.89 g, 30.11 mmol, 5.24 mL)를 첨가한 후 2-클로로-3-플루오로-5-니트로-피리딘(1.77 g, 10.04 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하고 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 냉수(300 mL)로 급랭시켰다. 수성 층을 EtOAc(3x100 mL)로 추출하고 합한 유기 층을 물(2x100 mL), 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 tert-부틸 2-[1-(3-플루오로-5-니트로-2-피리딜)-4-피페리딜]아세테이트(2.5 g, 6.58 mmol, 65.52% 수율)를 짙은 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES+): *m/z* 340.2 [M+H]+.

[1038] **단계-2**:

[1039] 에탄올(25 mL) 및 물(8 mL) 중 tert-부틸 2-[1-(3-플루오로-5-니트로-2-피리딜)-4-피페리딜]아세테이트(1 g, 2.45 mmol)의 잘 교반된 용액을 함유하는 250 mL 단목 환저 플라스크에 물(3 mL) 중 염화암모늄(656.50 mg, 12.27 mmol, 429.09 μL)의 용액을 첨가하였다. 이어서 여기에 철 분말(685.39 mg, 12.27 mmol)을 실온에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃로 가열하고 4시간 동안 교반하였다. 생성물의 58%가 LC-MS에 의해 검출된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 베드를 통해 여과하고 EtOAc(50 mL)로 세척하였다. 반응 혼

합물을 감압 하에 농축하고, 물(40 mL)로 희석하고, EtOAc(3x40 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(2x40 mL), 염수 용액(40 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, pet 에테르 중 65-70% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 2-[1-(5-아미노-3-플루오로-2-피리딜)-4-피페리딜]아세테이트(570 mg, 1.76 mmol, 71.68% 수율)를 갈색 검으로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 310.2 $[M+H]^+$.

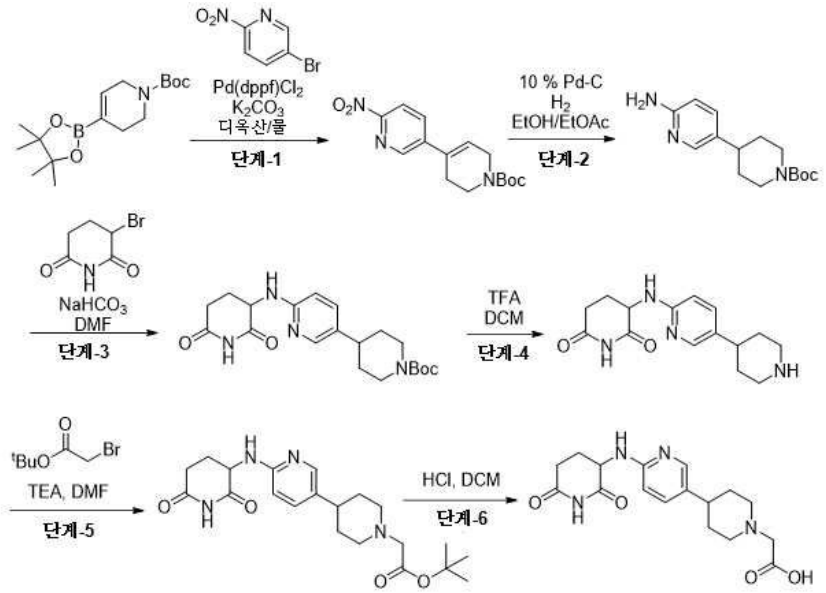
[1040] **단계-3**:

[1041] 아세토니트릴(15 mL) 중 tert-부틸 2-[1-(5-아미노-3-플루오로-2-피리딜)-4-피페리딜]아세테이트(780 mg, 2.43 mmol)의 잘 교반된 용액을 함유하는 50 단목 환저 플라스크에 중탄산나트륨(1.02 g, 12.13 mmol)을 첨가한 후 3-브로모피페리딘-2,6-디온(931.40 mg, 4.85 mmol)을 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 약 60% 전환 후, 3-브로모피페리딘-2,6-디온(931.40 mg, 4.85 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고 이를 추가 16시간 동안 교반하였다. 약 65% 전환 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, pet-에테르 중 65-80% EtOAc)로 정제하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 역상 컬럼 크로마토그래피(ACN(10 mL/분 유속) 중 49-53% 0.1% NH_4OAc에서 용리하는 원하는 생성물을 함유하는 CAN 중 0.1% NH_4OAc의 구배를 사용하는 30 g의 HP-C18 컬럼으로 추가로 정제하여 tert-부틸 2-[1-[5-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜]아세테이트(400 mg, 948.45 μmol, 39.11% 수율)를 베이지색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 421.2 $[M+H]^+$.

[1042] **단계-4**:

[1043] DCM(3 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[5-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜]아세테이트(130 mg, 242.39 μmol)의 잘 교반된 용액을 함유하는 25 mL 단목 환저 플라스크에 TFA(1.48 g, 12.98 mmol, 1 mL)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 휘발성 물질을 감압 하에 증류 제거하여 갈색 잔류물을 수득하고, 이를 MTBE(10 mL)로 마쇄하여 조질 2-[1-[5-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜]아세트산 TFA 염(102 mg, 183.36 μmol, 75.65% 수율)을 갈색 검으로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 365.2$(M+H)^+$.

[1044] **3-((5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1045]

[1046] **단계-1**:

[1047] 디옥산(150 mL) 중 5-브로모-2-니트로-피리딘(15 g, 73.89 mmol)의 용액에 물(30 mL) 중 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(25.13 g, 81.28 mmol), 무수 탄산칼륨, 99%(30.64 g, 221.68 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 질소 가스로 20분 동안 퍼지한 후 사이클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철(2.70 g, 3.69 mmol)을 첨가하고 반응물을 80℃에서 4시간 동안

환류하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응물을 냉수로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수 용액으로 세척하고 농축 건조시켰다. 생성된 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200 메쉬, pet 에테르 중 0-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-(6-니트로-3-피리딜)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(18 g, 57.18 mmol, 77.39% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 306.42 $[M+H]^+$.

[1048] **단계-2**:

[1049] 에틸 아세테이트(50 mL) 중 tert-부틸 4-(6-니트로-3-피리딜)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(5 g, 16.38 mmol)의 교반된 용액에 건식 10% 탄소 상 팔라듐, 유형 487(4.36 g, 40.94 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 수소 가스 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축하여 tert-부틸 4-(6-아미노-3-피리딜)피페리딘-1-카르복실레이트(4.4 g, 15.45 mmol, 94.35% 수율)를 고체로서 수득하였다 LC-MS(ES^+): *m/z* 278.46 $[M+H]^+$.

[1050] **단계-3**:

[1051] DMF(20 mL) 중 tert-부틸 4-(6-아미노-3-피리딜)피페리딘-1-카르복실레이트(2 g, 7.21 mmol)의 교반된 용액에 중탄산나트륨(6.06 g, 72.11 mmol) 이어서 3-브로모피페리딘-2,6-디온(13.85 g, 72.11 mmol)을 아르곤 분위기 하에 밀봉된 튜브에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하고 반응 진행은 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 빙냉수에 붓고 30분 동안 교반하였다. 고체 생성물을 여과로 분리하고 물 및 pet 에테르로 세척하였다. 여액 중 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 그런 다음 고체 생성물을 디클로로메탄/메탄올(5/1)에 용해시키고 에틸 아세테이트 중 추출된 생성물과 합하였다. 이를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 증발 건조시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, pet 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-[6-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-3-피리딜]피페리딘-1-카르복실레이트(2.8 g, 4.61 mmol, 63.97% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 389.25 $[M+H]^+$.

[1052] **단계-4**:

[1053] 디클로로메탄(10 mL) 중 tert-부틸 4-[6-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-3-피리딜]피페리딘-1-카르복실레이트(1.1 g, 2.83 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(322.88 mg, 2.83 mmol, 218.16 μL)을 0℃에서 첨가하고 반응물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(50 mL)로 마쇄하여 3-[[5-(4-피페리딜)-2-피리딜]아미노]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(1.1 g, 2.05 mmol, 72.41% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 289.47 $[M+H]^+$.

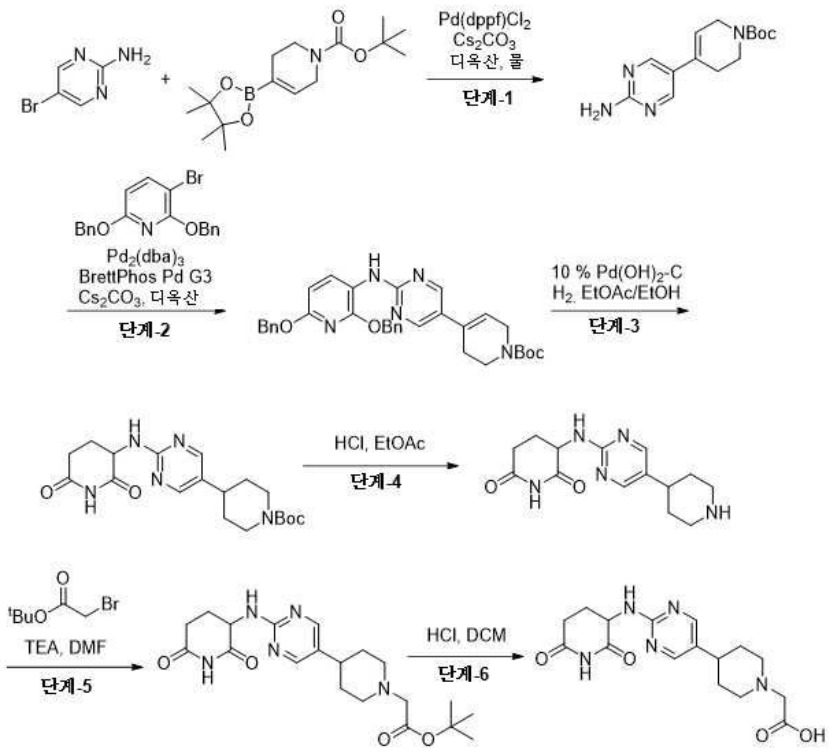
[1054] **단계-5**:

[1055] DMF(1 mL) 중 3-((5-(피페리딘-4-일)피리딘-2-일)아미노)피페리딘-2,6-디온(70 mg, 242.77 μmol) 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트(52.09 mg, 267.04 μmol, 39.16 μL)의 용액에 TEA(196.52 mg, 1.94 mmol, 270.69 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 나타낸 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 혼합물을 물(25 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(20 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mLx2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물 tert-부틸 2-(4-(6-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)아세테이트(107 mg, 265.85 μmol, 109.51% 수율)를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 403.3 $[M+H]^+$.

[1056] **단계-6**:

[1057] DCM(1 mL) 중 tert-부틸 2-[4-[6-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-3-피리딜]-1-피페리딜]아세테이트(107 mg, 265.85 μmol)의 용액에 HCl(12 M, 22.15 μL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 나타낸 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 조질 생성물 2-(4-(6-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)피리딘-3-일)피페리딘-1-일)아세트산 HCl 염(108 mg, 282.10 μmol, 106.11% 수율)을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 347.15 $[M+H]^+$.

[1058] **2-(4-(2-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)아세트산의 합성**



[1059]

[1060] **단계-1**:

[1061] 디옥산(40 mL) 및 물(4 mL) 중 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(8.53 g, 27.59 mmol) 및 5-브로모피리미딘-2-아민(4 g, 22.99 mmol)의 용액에 탄산세슘(14.98 g, 45.98 mmol) 및 사이클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로메탄;디클로로팔라듐;철(1.88 g, 2.30 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 혼합물을 여과하고 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, pet 에테르/에틸 아세테이트=3/1-1/1)로 정제하였다. 원하는 생성물 tert-부틸 4-(2-아미노피리미딘-5-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(5.27 g, 19.07 mmol, 82.96% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 277.2 $[M+H]^+$.

[1062] **단계-2**:

[1063] 디옥산(5 mL) 중 tert-부틸 4-(2-아미노피리미딘-5-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(110 mg, 398.07 μmol) 및 2,6-디벤질옥시-3-브로모-피리딘(176.86 mg, 477.68 μmol)의 혼합물에 (1E,4E)-1,5-디페닐펜타-1,4-디엔-3-온; 팔라듐(36.45 mg, 39.81 μmol), 디사이클로헥실(2,4,6-트리이소프로필-3,6-디메톡시-[1,1-비페닐]-2-일)포스핀(42.73 mg, 79.61 μmol) 및 탄산세슘(389.10 mg, 1.19 mmol)을 첨가하고, 반응물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 혼합물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, pet 에테르/에틸 아세테이트=5/1)로 정제하였다. 원하는 생성물 tert-부틸 4-[2-[(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)아미노]피리미딘-5-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(181 mg, 260.14 μmol, 65.35% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 566.2 $[M+H]^+$.

[1064] **단계-3**:

[1065] 에틸 아세테이트(10 mL) 중 tert-부틸 4-[2-[(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)아미노]피리미딘-5-일]피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 1.76 mmol)의 용액에 탄소 상 팔라듐 하이드록사이드, 20 wt.%(247.39 mg, 1.76 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2로 3회 퍼지하고, H_2 분위기 하에 45℃에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 나타낸 바와 같이 반응물이 소모된 후, 혼합물을 여과하고 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 prep-TLC. (PE/EA=1/2-0/1)로 정제하였다. 원하는 생성물 tert-부틸 4-[2-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]피리미딘-5-일]피페리딘-

1-카르복실레이트(315 mg, 680.23 μmol, 38.62% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 389.9 $[M+H]^+$.

[1066] **단계-4**:

[1067] 에틸 아세테이트(5 mL) 중 tert-부틸 4-[2-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]피리미딘-5-일]피페리딘-1-카르복실레이트(100 mg, 256.77 μmol)의 용액에 에틸 아세테이트 중 염화수소 용액 1.0M(18.72 mg, 513.55 μmol, 23.41 μL)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 나타낸 바와 같이 반응물이 소모된 후, 혼합물을 농축하여 조질 생성물3-[[5-(4-피페리딜)피리미딘-2-일]아미노]피페리딘-2,6-디온 HCl 염(43.2 mg, 132.60 μmol, 51.64% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 290.1 $[M+H]^+$.

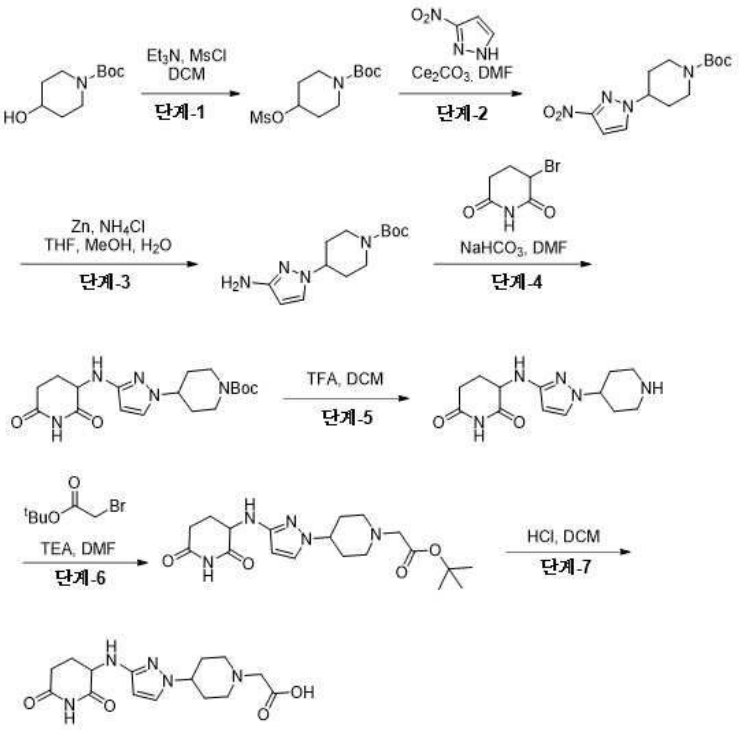
[1068] **단계-5**:

[1069] DMF(2 mL) 중 3-[[5-(4-피페리딜)피리미딘-2-일]아미노]피페리딘-2,6-디온(80 mg, 276.50 μmol) 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트(59.33 mg, 304.15 μmol, 44.61 μL)의 용액에 TEA(223.83 mg, 2.21 mmol, 308.31 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물(25 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(20 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mLx2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물 tert-부틸 2-(4-(2-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)아세테이트(80 mg, 198.28 μmol, 71.71% 수율)를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 404.3 $[M+H]^+$.

[1070] **단계-6**:

[1071] DCM(1 mL) 중 tert-부틸 2-[4-[2-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]피리미딘-5-일]-1-피페리딜]아세테이트(80 mg, 198.28 μmol)의 용액에 HCl(12 M, 165.23 μL)을 첨가하고 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 나타낸 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물 2-(4-(2-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)피리미딘-5-일)피페리딘-1-일)아세트산 HCl 염(95 mg, 247.51 μmol, 124.83% 수율)을 수득하고, 이를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 348.15 $[M+H]^+$.

[1072] **2-(4-(3-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)아세트산의 합성**



[1073]

[1074] **단계-1**:

[1075] DCM(300 mL) 중 tert-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(30 g, 149.06 mmol)의 용액에 트리에틸 아민(150.83 g, 1.49 mol, 207.76 mL)을 첨가하고 5분 동안 교반하였다. 염화메실(25.61 g, 223.59 mmol, 17.31 mL)을 반응 혼합물에 0℃에서 첨가하고 생성된 혼합물을 27℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 급랭시키고 DCM(100 mL x 3)으로 추출하였다. 유기 층을 물(100 mL) 및 염수 용액(100 mL)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, pet 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-메틸술포닐옥시 피페리딘-1-카르복실레이트(40 g, 136.03 mmol, 91.26% 수율, 95% 순도) tert-부틸 4-메틸술포닐옥시피페리딘-1-카르복실레이트(40 g, 136.03 mmol, 91.26% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.84-4.79(m, 1H), 3.63-3.57(m, 2H), 3.17-2.51(m, 5H), 1.93-1.88(m, 2H), 1.65-1.56(m, 2H), 1.40(s, 9H).

[1076] **단계-2**:

[1077] DMF(200 mL) 중 3-니트로-1H-피라졸(10 g, 88.44 mmol) 및 tert-부틸 4-메틸 술포닐옥시피페리딘-1-카르복실레이트(37.06 g, 132.66 mmol)의 용액에 탄산세슘(86.44 g, 265.31 mmol)을 첨가하고 반응물을 16시간 동안 65℃에서 교반하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 물로 급랭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 감압 하에 농축하고 조질 혼합물을 컬럼 크로마토그래피(pet 에테르 중 30%-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-(3-니트로피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(4 g, 11.88 mmol, 13.43% 수율)를 백색 반고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 241.2 [[M-C(CH_3)$_3$]+H]+H]$^+$.

[1078] **단계-3**:

[1079] THF(20 mL) 및 메탄올(20 mL) 중 tert-부틸 4-(3-니트로피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(4 g, 13.50 mmol)의 용액에 물(5 mL) 중 암모니아;하이드로클로라이드(14.44 g, 269.98 mmol)를 첨가한 후, 아연(8.83 g, 134.99 mmol)의 현탁액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 통과시키고 여액을 물(50 ml)로 희석하고 에틸 아세테이트(250 ml)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 유기 층을 진공 하에 증발시켜 조질 화합물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(Devisil 실리카, 헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-(3-아미노피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(2.5 g, 6.57 mmol, 48.68% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): m/z 211.2 [[M-C(CH_3)$_3$]+H]+H]$^+$.

[1080] **단계-4**:

[1081] DMF(10 mL) 중 tert-부틸 4-(3-아미노피라졸-1-일)피페리딘-1-카르복실레이트(2.0 g, 7.51 mmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-디온(4.33 g, 22.53 mmol)의 용액에 중탄산나트륨(6.31 g, 75.09 mmol)을 밀봉된 튜브에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 혼합물을 빙냉수에 붓고 에틸 아세테이트를 사용하여 추출하였다. 유기 층을 차가운 염수 용액으로 세척하여 조질 생성물을 수득하였다. 이를 물 중 10% 포름산을 사용하여 셀라이트 상에서 역상 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-[3-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]피라졸-1-일]피페리딘-1-카르복실레이트(1.1 g, 2.84 mmol, 37.83% 수율)를 밝은 잿빛 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 378.3 [M+H]$^+$.

[1082] **단계-5**:

[1083] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 4-[3-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]피라졸-1-일]피페리딘-1-카르복실레이트(0.900 g, 2.38 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(271.89 mg, 2.38 mmol, 183.71 μL)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 디에틸 에테르(100 mL)로 마쇄하여 3-[[1-(4-피페리딜)피라졸-3-일]아미노] 피페리딘-2,6-디온(0.900 g, 1.61 mmol, 67.51% 수율)을 흑색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 278.5 [M+H]$^+$.

[1084] **단계-6**:

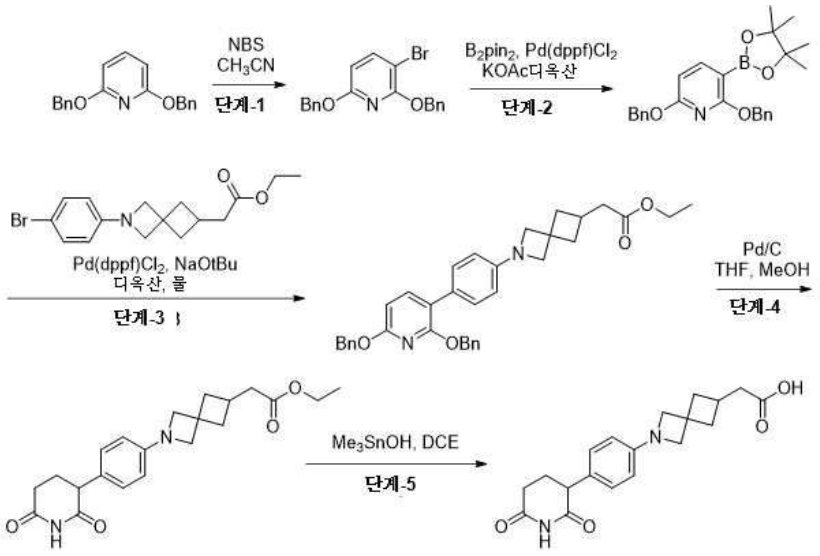
[1085] DMF(2 mL) 중 3-((1-(피페리딘-4-일)-1H-피라졸-3-일)아미노)피페리딘-2,6-디온(180 mg, 649.07 μmol) 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트(139.26 mg, 713.97 μmol, 104.71 μL)의 용액에 TEA(525.43 mg, 5.19 mmol, 723.73 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 나타낸 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 반응물을 물(15 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(10 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을

염수(5 mLx2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 화합물 tert-부틸 2-(4-(3-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)아세테이트(120 mg, 288.95 μmol, 44.52% 수율)를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 392.2 [M+H]$^+$.

[1086] **단계-7**:

[1087] DCM(1 mL) 중 tert-부틸 2-[4-[3-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]피라졸-1-일]-1-피페리딜]아세테이트(120 mg, 306.54 μmol)의 용액에 HCl(12 M, 255.45 μL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 화합물 2-(4-(3-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)-1H-피라졸-1-일)피페리딘-1-일)아세트산 HCl 염(140 mg, 376.53 μmol, 122.83% 수율)을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 336.15 [M+H]$^+$.

[1088] **2-[2-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아세트산의 합성**



[1089]

[1090] **단계-1**:

[1091] 아세토니트릴(500 mL) 중 2,6-디벤질옥시피리딘(57 g, 144.78 mmol)의 교반된 용액에 N-브로모숙신이미드(25.77 g, 144.78 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS 및 TLC에 의해 모니터링하였다. TLC에 의해 표시된 바와 같이 출발 물질이 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 EtOAc(2x250 mL)와 물(100 mL) 사이에 분배하였다. 유기 층을 염수 용액(100 mL)으로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 2,6-디벤질옥시-3-브로모-피리딘(60 g, 90.75 mmol, 62.68% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 292.2 [M-Br+H]$^+$.

[1092] **단계-2**:

[1093] 디옥산(400 mL) 중 2,6-디벤질옥시-3-브로모-피리딘(35 g, 94.53 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(36.01 g, 141.80 mmol)의 교반된 용액에 아세트산칼륨(27.83 g, 283.60 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하고 사이클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로메탄; 디클로로팔라듐; 철(3.86 g, 4.73 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 다시 5분 동안 탈기하고 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(Davisil 실리카, pet 에테르 중 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(30 g, 38.21 mmol, 40.42% 수율)을 밝은 녹색 고무질로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 418.53 [M+H]$^+$.

[1094] **단계-3**:

[1095] 1,4-디옥산(10 mL) 및 물(2 mL) 중 에틸 2-[2-(4-브로모페닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아세테이트(0.5

g, 1.48 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 tert-부톡사이드(142.06 mg, 1.48 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 15분 동안 탈기하였다. 그런 다음 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)(216.33 mg, 295.65 μmol)을 천천히 첨가하고 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 감압 하에 50℃에서 농축하였다. 생성된 조질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200 메쉬, DCM 중 0-30% 메탄올)로 정제하여 에틸 2-[2-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)페닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아세테이트(0.35 g, 603.08 μmol, 40.80% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 549.32 $[M+H]^+$.

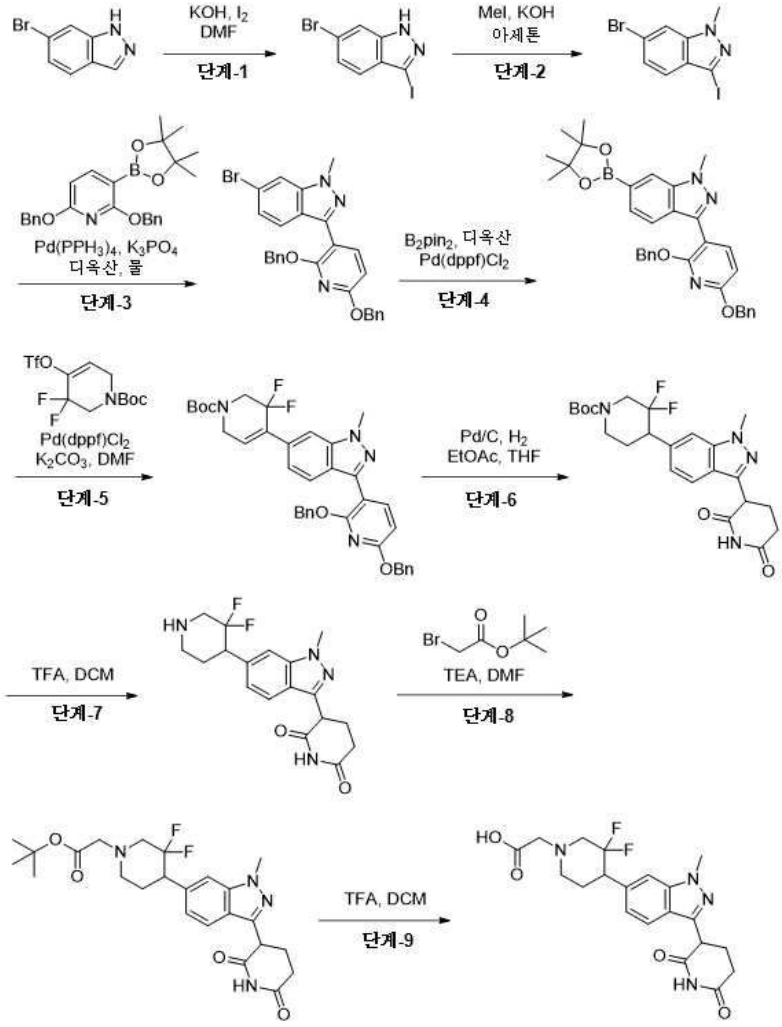
[1096] **단계-4**:

[1097] THF(10 mL) 및 에탄올(10 mL) 중 에틸 2-[2-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)페닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아세테이트(0.2 g, 364.52 μmol)의 교반된 용액에 10% 탄소 상 팔라듐(193.96 mg, 1.82 mmol)을 첨가하였다. LC-MS에 의해 모니터링하면서 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과한 다음 감압 하에 45℃에서 농축하여 에틸 2-[2-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아세테이트(0.2 g, 355.36 μmol, 97.49% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 371.14 $[M+H]^+$.

[1098] **단계-5**:

[1099] DCE(20 mL) 중 에틸 2-[2-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-2-아자스피로[3.3] 헵탄-6-일]아세테이트(0.15 g, 404.92 μmol)의 교반된 용액에 수산화트리메틸주석(439.31 mg, 2.43 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 디옥산 중 HCl(0.5 mL)로 급랭시키고 감압 하에 50℃에서 농축하여 2-[2-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아세트산(0.2 g, 277.93 μmol, 68.64% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 343.44 $[M+H]^+$.

[1100] **2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-디플루오로-1-피페리딜]아세트산의 합성**



[1101]

[1102] **단계-1**:

[1103] DMF(120.00 mL) 중 6-브로모-1H-인다졸(15 g, 76.13 mmol)의 현탁액에 KOH(10.25 g, 182.71 mmol)를 0℃에서 조금씩 10분에 걸쳐 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 요오드(19.63 g, 153.47 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 수성 포화 NaCl 및 포화 나트륨 티오술페이트의 1:1 혼합물 사이에 분배하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 6-브로모-3-요오도-1H-인다졸(19.5 g, 57.88 mmol, 76.03% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 323.19 $[M+H]^+$.

[1104] **단계-2**:

[1105] 질소 분위기 하에 실온에서 아세톤(200.19 mL) 중 6-브로모-3-요오도-1H-인다졸(19 g, 58.84 mmol)의 교반된 용액에. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음 수산화칼륨(4.95 g, 88.25 mmol)을 첨가하고 동일한 온도에서 유지하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 요오도메탄(8.35 g, 58.84 mmol, 3.66 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음 3시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 가압 하에 제거하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과하였다. 여액을 감압 하에 농축하고 조질 생성물을 정제하여(60-120 메쉬 실리카 겔, 헥산 중 30% 에틸 아세테이트) 6-브로모-3-요오도-1-메틸-인다졸(10.5 g, 29.99 mmol, 50.97% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 337.22 $[M+H]^+$.

[1106] **단계-3**:

[1107] 실온에서 1,4 디옥산(85 mL), 물(30 mL) 중 6-브로모-3-요오도-1-메틸-인다졸(3 g, 8.90 mmol), 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(7.43 g, 17.81 mmol)의 용액을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물에 인산삼칼륨(5.67 g, 26.71 mmol) 및 팔라듐; 트리페닐포스판(617.30 mg, 534.20 μmol)을 동일한 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가 10분 동안 탈기한 다음, 110℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 에틸 아세테이트 및 물로 추출하였다. 유기 층을 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(Davisil 실리카)로 정제하여 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(1.5 g, 2.92 mmol, 32.75% 수율)을 밝은 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 500.40 $[M+H]^+$.

[1108] **단계-4**:

[1109] 1,4 디옥산(10 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(1 g, 2.00 mmol) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(507.48 mg, 2.00 mmol)의 교반된 용액에 아세트산칼륨(588.40 mg, 6.00 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 5분 동안 탈기하고 사이클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로메탄; 디클로로팔라듐;철(97.92 mg, 119.91 μmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 1분 동안 탈기한 후 이를 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 베드를 디옥산으로 세척하였다. 유기 층을 감압 하에 농축하고 수득된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(Davisil 실리카, pet-에테르 중 40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인다졸(0.9 g, 1.52 mmol, 75.94% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 548.45 $[M+H]^+$.

[1110] **단계-5**:

[1111] DMF(5 mL) 중 tert-부틸 3,3-디플루오로-4-(트리플루오로메틸술포닐옥시)-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(369.00 mg, 1.00 mmol) 및 3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)인다졸(0.5 g, 913.32 μmol)의 교반된 용액에 과립형 탄산칼륨(378.69 mg, 2.74 mmol), 사이클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철(40.10 mg, 54.80 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 실온에서 탈기한 다음 85℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 디클로로메탄(3x20 mL)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 염수 용액(10 mL)으로 세척하고 감압 하에 45℃에서 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(Davisil 실리카, pet-에테르 중 10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-디플루오로-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(0.5 g, 682.09 μmol, 74.68% 수율)를 황색 고무질 액체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 639.97 $[M+H]^+$.

[1112] **단계-6**:

[1113] EtOAc(10 mL) 및 THF(10 mL) 중 tert-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-디플루오로-2,6-디하이드로피리딘-1-카르복실레이트(0.51 g, 798.50 μmol)의 교반된 용액에 질소 가스로 10분 동안 탈기하고 탄소 상 팔라듐(934.73 mg, 8.78 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기(풍선 압력) 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 THF(50 mL) 및 EtOAc(50 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 tert-부틸 4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(0.35 g, 556.53 μmol, 69.70% 수율)를 무색 검으로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 463.48 $[M+H]^+$.

[1114] **단계-7**:

[1115] DCM(10.48 mL) 중 tert-부틸 4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-디플루오로-피페리딘-1-카르복실레이트(0.220 g, 475.69 μmol)의 교반된 용액에 TFA(296.00 mg, 2.60 mmol, 0.2 mL)를 0℃에서 첨가하고 4시간 동안 실온에서 계속 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 진공 하에 증발시켜 조질 생성물을 수득하였다. 조질을 디에틸 에테르(10 mL)로 마쇄하고, 형성된 고체를 여과하고 건조시켜 3-[6-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(0.180

g, 324.94 μmol, 68.31% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 363.43 $[M+H]^+$.

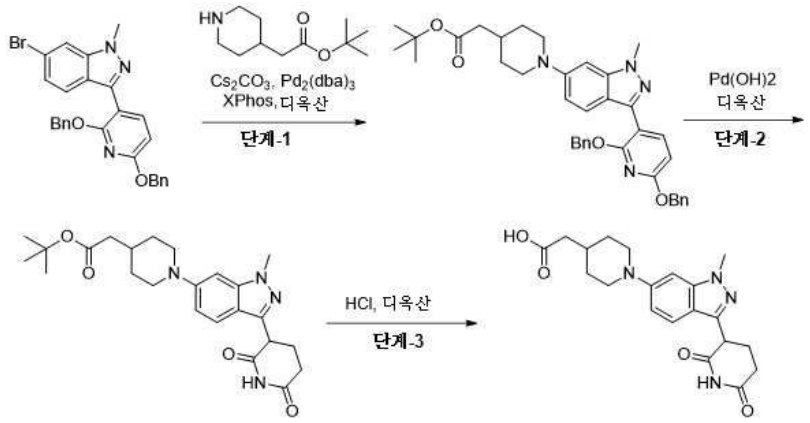
[1116] **단계-8**:

[1117] DMF(2 mL) 중 3-[6-(3,3-디플루오로-4-피페리딜)-1-메틸-인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(75 mg, 206.97 μmol) 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트(44.41 mg, 227.67 μmol, 33.39 μL)의 용액에 TEA(167.55 mg, 1.66 mmol, 230.78 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 완료된 바와 같이 반응물이 소모된 후, 혼합물을 물(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(15 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=50/1 내지 1/1)로 정제하였다. 화합물 tert-부틸 2-(4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)아세테이트(52 mg, 87.30 μmol, 42.18% 수율)를 밝은 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 477.2 $[M+H]^+$.

[1118] **단계-9**:

[1119] 질소 분위기 하에 DCM(5 mL) 중 tert-부틸 2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-디플루오로-1-피페리딜]아세테이트(0.130 g, 272.81 μmol)의 교반된 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(311.07 mg, 2.73 mmol, 210.18 μL)을 0℃에서 첨가한 다음 반응 혼합물을 1시간 동안 25℃에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, DCM를 진공 하에 증발시켰다. 조질 물질을 디에틸 에테르로 마쇄하여 2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-디플루오로-1-피페리딜]아세트산(88 mg, 148.62 μmol, 54.48% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 421.80 $[M+H]^+$.

[1120] **2-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]아세트산의 합성**



[1121]

[1122] **단계-1**:

[1123] 밀봉된 튜브에서, 디옥산(20 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(2 g, 3.68 mmol)의 용액에 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐(0)(202.04 mg, 220.63 μmol) 및 X-Phos(175.30 mg, 367.72 μmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 질소 가스로 20분 동안 퍼지한 다음, 탄산세슘(3.59 g, 11.03 mmol)을 첨가하였다. 밀봉된 반응 혼합물을 100℃ 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(200 mL)로 세척하고 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 40 % 에틸 아세테이트 및 60% pet 에테르)로 정제하여 tert-부틸 2-[1-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜] 아세테이트(1.82 g, 2.36 mmol, 64.15% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 619.2 $[M+H]^+$.

[1124] **단계-2**:

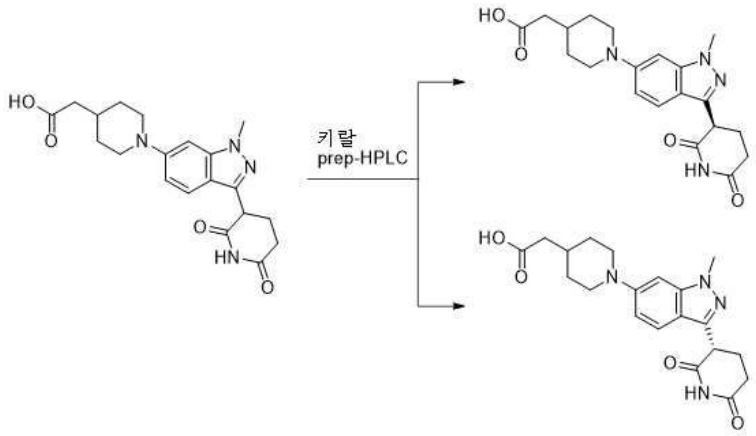
[1125] 질소 가스로 퍼지된 1,4-디옥산(30 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]아세테이트(2 g, 3.23 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐 하이드록사이드, 20 wt.% 50% 물(10.78 mg, 76.73 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고,

에틸 아세테이트(200 mL)로 세척하고 감압 하에 농축하여 생성물 tert-부틸 2-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]아세테이트(1.4g, 3.03 mmol, 93.80% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 441.2 [M+H]$^+$.

[1126] **단계-3**:

[1127] 0℃로 냉각된 1,4-디옥산(20 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]아세테이트(1.4 g, 3.03 mmol)의 교반된 용액에 디옥산 중 4.0 M 염화수소 용액(757.94 mmol)을 적가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 직접 농축하고, 헥산(100 mL)으로 세척하고 건조시켜 생성물 2-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]아세트산 HCl 염(1.25 g, 2.58 mmol, 85.22% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 385.2 [M+H]$^+$.

[1128] **2-[1-[3-[(3R)-2,6-디옥소-3-피페리딜]-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]아세트산 및 2-[1-[3-[(3S)-2,6-디옥소-3-피페리딜]-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]아세트산의 합성**



[1129]

[1130] 아래 방법을 사용하여 정상 키랄 prep HPLC에 의해 2-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]아세트산(500 mg, 1.30 mmol)을 키랄 분리하여 2-[1-[3-[(3R)-2,6-디옥소-3-피페리딜]-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]아세트산(120 mg, 305.10 μmol, 23.46% 수율) 및 2-[1-[3-[(3S)-2,6-디옥소-3-피페리딜]-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]아세트산(100 mg, 258.59 μmol, 19.88% 수율)을 수득하였다.

[1131] 컬럼: Chiralpak IC(250 x 21 mm) 5μ

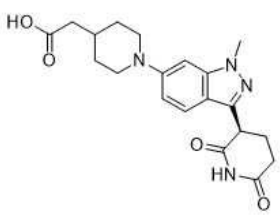
[1132] 이동상: DCM/IPA: 60/40

[1133] 유속: 18 ml/분

[1134] 실행 시간: 18.0분.

[1135] 파장 길이: 250 nm

[1136] 용해도: DCM+TFE

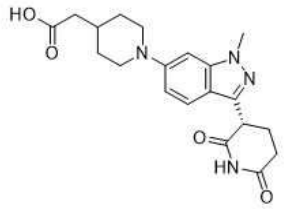


[1137]

[1138] 2-[1-[3-[(3R)-2,6-디옥소-3-피페리딜]-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]아세트산

[1139] ^{1}H NMR(400 MHz,DMSO-d_6) δ 12.10(bs, 1H), 10.85(s, 1H), 7.48(d, J=8.4 Hz,1H), 6.90(d, J=8.3 Hz, 1H), 6.84(bs, 1H), 4.26-4.23(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.76(d, J=11.8 Hz, 2H), 2.77-2.68(m, 2H), 2.63-2.59(m,

2H), 2.32-2.27(m, 1H), 2.21-2.13(m, 3H), 1.84-1.76(m, 3H), 1.35-1.33(m, 2H).

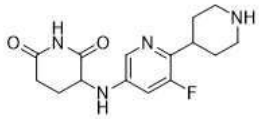


[1140]

[1141] 2-[1-[3-[(3S)-2,6-디옥소-3-피페리딜]-1-메틸-인다졸-6-일]-4-피페리딜]아세트산

[1142] ^{1}H NMR(400 MHz,DMSO-d_6) δ 12.10(bs, 1H), 10.85(s, 1H), 7.48(d, J=8.9 Hz,1H), 6.91(d, J=7.8 Hz, 1H), 6.84(bs, 1H), 4.26-4.23(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.77-3.75(m, 2H), 2.77-2.68(m, 2H), 2.63-2.56(m, 2H), 2.32-2.27(m, 1H), 2.21-2.13(m, 3H), 1.84-1.76(m, 3H), 1.35-1.33(m, 2H).

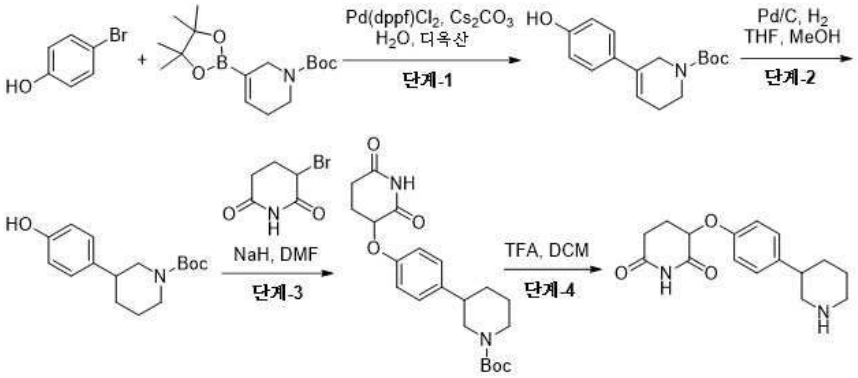
[1143] **3-((5-플루오로-6-(피페리딘-4-일)피리딘-3-일)아미노)피페리딘-2,6-디온**



[1144]

[1145] 이 화합물은 WO2021/127561A1의 706 페이지에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[1146] **3-[4-(3-피페리딜)페녹시]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1147]

[1148] **단계-1:**

[1149] 물(2 mL) 및 디옥산(25 mL) 중 4-브로모페놀(5 g, 28.90 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(8.94 g, 28.90 mmol) 및 탄산세슘(28.25 g, 86.70 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기한 후 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 착체(1.89 g, 2.31 mmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트의 짧은 베드를 통해 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트(2x150 mL)로 희석하고, 물(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 5-(4-하이드록시페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(4.5 g, 14.38 mmol, 49.76% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^-$): *m/z* 274.32 [M - H]$^-$.

[1150] **단계-2:**

[1151] 환저 플라스크에서, THF(10 mL), 메탄올(10 mL) 중 tert-부틸 5-(4-하이드록시페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(2.5 g, 9.08 mmol)의 교반된 용액에 습식 10% 탄소 상 팔라듐(2.50 g, 23.49 mmol)을 첨가하고 반응물을 수소 분위기 하에 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 10% 메탄올 및 디클로로메탄(70 mL)으로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 tert-부

틸 3-(4-하이드록시페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(2.4 g, 7.70 mmol, 84.82% 수율)를 수득하였다. LCMS(ES^-): *m/z* 275.81 $[M - H]^-$.

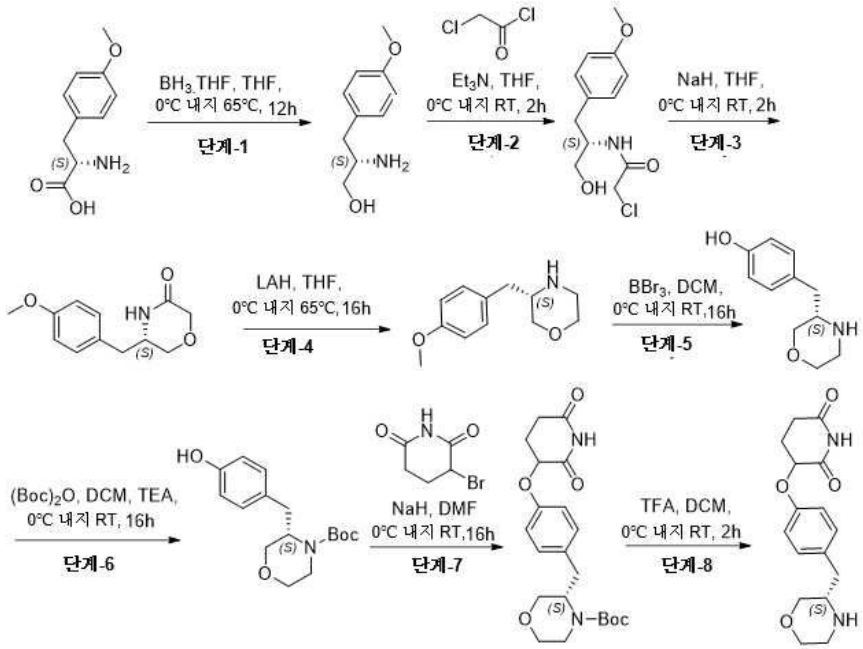
[1152] **단계-3:**

[1153] DMF(50 mL) 중 tert-부틸 3-(4-하이드록시페닐)피페리딘-1-카르복실레이트(2 g, 7.21 mmol)의 교반된 용액에 수소화나트륨(미네랄 오일 중 60% 분산액)(904.25 mg, 21.63 mmol)을 0℃에서 천천히 첨가하였다. 그런 다음 rt에서 1시간 동안 교반한 후 3-브로모피페리딘-2,6-디온(4.15 g, 21.63 mmol)을 0℃에서 천천히 첨가하였다. 반응물을 rt에서 추가 6시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 빙수(15 vol)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 30 vol)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조질 화합물을 역상 컬럼 크로마토그래피(Reveleris C18 80 g, 물/ACN 중 0-60% 0.05% 중탄산암모늄)로 정제하여 tert-부틸 3-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 2.01 mmol, 27.85% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^-): *m/z* 387.37 $[M - H]^-$.

[1154] **단계-4:**

[1155] DCM(3.86 mL) 중 tert-부틸 3-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(0.050 g, 128.71 μmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(14.68 mg, 128.71 μmol, 9.92 μL)을 첨가하고 rt에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 디에틸 에테르로 마쇄하여 3-[4-(3-피페리딜)페녹시]피페리딘-2,6-디온(0.04 g, 94.44 μmol, 73.37% 수율, TFA 염)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 289.3 $[M+H]^+$.

[1156] **3-[4-[[(3S)-모르폴린-3-일]메틸]페녹시]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1157]

[1158] **단계-1:**

[1159] THF(609.8 mL) 중 (S)-2-아미노-3-(4-메톡시페닐)프로판산(40.0 g, 204.9 mmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시키고 보란;테트라하이드로푸란(1 M, 1.02 L)을 적가하였다. 첨가 후, 반응 혼합물을 65℃에서 12시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 0℃에서 메탄올로 희석하였다. 혼합물을 감압 하에 농축하고, 수득된 잔류물을 포화 중탄산나트륨 용액(200 mL)으로 희석하고 DCM 중 10% 메탄올(3 x 250 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 증발시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(200 mL)로 마쇄하여 (S)-2-아미노-3-(4-메톡시페닐)프로판-1-올(18.5 g, 98.07 mmol, 47.86% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 182.34 $[M+H]^+$

[1160] **단계-2:**

[1161] THF(800 mL) 중 (S)-2-아미노-3-(4-메톡시페닐)프로판-1-올(18.5, 102.08 mmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시킨 후 TEA(30.99 g, 606.24 mmol, 42.68 mL) 및 클로로아세틸 클로라이드, 98%(11.53 g, 102.08 mmol, 8.14 mL)를 적가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(100 mL)로 마쇄하여 (S)-2-클로로-N-(1-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)프로판-2-일)아세트아미드(**4**)(26 g, 30.1 mmol, 29.49% 수율)를 주황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^-): *m/z* 256.33 $[M - H]^-$

[1162] **단계-3:**

[1163] THF(700 mL) 중 (S)-2-클로로-N-(1-하이드록시-3-(4-메톡시페닐)프로판-2-일)아세트아미드(18.0 g, 69.85 mmol)의 교반된 용액에 수소화나트륨(미네랄 오일 중 60% 분산액)(4.82 g, 209.54 mmol)을 0℃에서 10분에 걸쳐 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 냉수(100 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물(19 g)을 수득하고, 이를 용리액으로서 pet 에테르 중 50% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피(Davisil-실리카)로 정제하여 (S)-5-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-온(9.5 g, 42.94 mmol, 61.48% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 222.2 $[M+H]^+$

[1164] **단계-4:**

[1165] THF(200 mL) 중 (S)-5-(4-메톡시벤질)모르폴린-3-온(9.5 g, 42.94 mmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시키고 수소화알루미늄리튬(2M, 150.28 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음 65℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 차가운 포화 염화암모늄 수용액(100 mL)으로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물(13 g)을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 마쇄하여 (S)-3-(4-메톡시벤질)모르폴린(9.0 g, 37.38 mmol, 86.05% 수율)을 고무질 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 208.24 $[M+H]^+$

[1166] **단계-5:**

[1167] DCM(250 mL) 중 (S)-3-(4-메톡시벤질)모르폴린(9.0 g, 43.42 mmol)의 교반된 용액에 트리브로모보란(1M, 219.17 mL)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 pH=8이 될 때까지 차가운 포화 중탄산나트륨 수용액(200 mL)으로 0℃에서 급랭시켰다. 염기성 혼합물을 DCM 중 10% 메탄올(3 x 200 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(100 mL)로 마쇄하여 (S)-4-(모르폴린-3-일메틸)페놀(**7**)(9.0 g, 39.3 mmol, 39.30% 수율)을 갈색 고무질 오일로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 194.28 $[M+H]^+$

[1168] **단계-6:**

[1169] DCM(200 mL) 및 TEA(7.07 g, 69.86 mmol, 9.74 mL) 중 (S)-4-(모르폴린-3-일메틸)페놀(9.0 g, 46.57 mmol)의 교반된 용액에 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트(10.16 g, 46.57 mmol, 10.69 mL)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 냉수(100 mL)로 급랭시키고 DCM(3 x 200 mL)으로 추출하였다. 유기 층을 분리하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 오일을 수득하였다. 수득된 조질을 pet 에테르 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피(Davisil-실리카)로 정제하여 tert-부틸 (S)-3-(4-하이드록시벤질)모르폴린-4-카르복실레이트(7.0 g, 23.06 mmol, 49.5% 수율)를 무색 고무질 오일로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 292.70 $[M+H]^+$

[1170] **단계-7:**

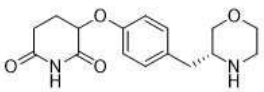
[1171] DMF(25 mL) 중 tert-부틸 (S)-3-(4-하이드록시벤질)모르폴린-4-카르복실레이트(7.0 g, 23.86 mmol)의 교반된 용액에 수소화나트륨(미네랄 오일 중 60% 분산액(1.37 g, 59.65 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 3-브로모피페리딘-2,6-디온(6.87 g, 35.79 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 28℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 차가운 포화 염화암모늄 수용액(100 mL)으로 급랭시키고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 30 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물(10 g)을 수득하고, 이를 용리액으로서 pet 에테르 중 30% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피(Davisil-실리카)로 정제하여 tert-부틸 (3S)-3-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)옥시)벤질)모르폴린-4-카르복실레이트(5.33 g, 13.09 mmol, 54.86%

수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^-): *m/z* 403.31 $[M - H]^-$

[1172] **단계-8:**

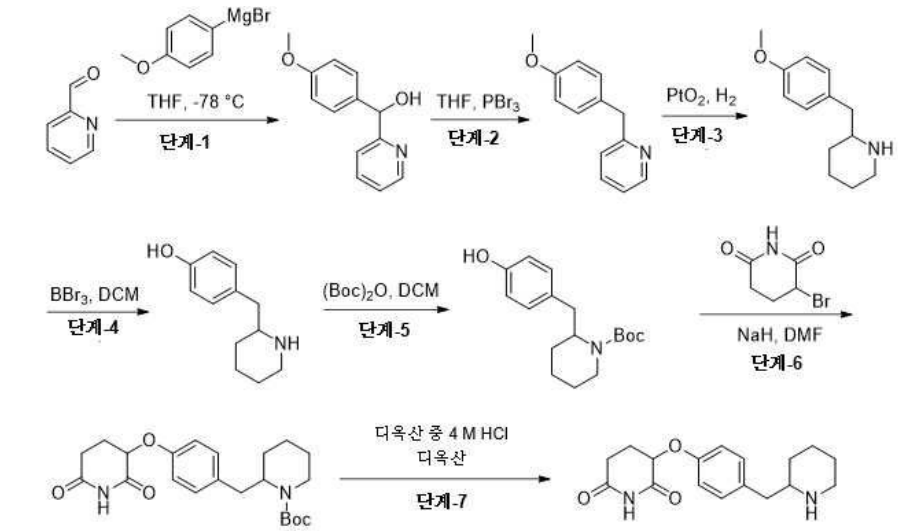
[1173] DCM(20 mL) 중 tert-부틸 (3S)-3-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)옥시)벤질)모르폴린-4-카르복실레이트(1.0 g, 2.47 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오르아세트산, 99%(5.64 g, 49.45 mmol, 3.81 mL)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질 생성물(1 g)을 수득하고, 이를 pet 에테르(50 mL) 및 펜탄(50 mL)으로 마쇄하여 3-[4-[[(3S)-모르폴린-3-일]메틸]페녹시]피페리딘-2,6-디온(0.8 g, 704.22 μmol, 28.48% 수율, HCl 염)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 305.39 $[M+H]^+$

[1174] **3-[4-[[(3R)-모르폴린-3-일]메틸]페녹시]피페리딘-2,6-디온**

[1175] 

[1176] 이 화합물은 실질적으로 (2R)-2-아미노-3-(4-메톡시페닐)프로판산을 출발 물질로서 사용하여, 3-[4-[[(3S)-모르폴린-3-일]메틸]페녹시]피페리딘-2,6-디온의 합성 후 제조하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 305.19 $[M+H]^+$.

[1177] **3-[4-(2-피페리딜메틸)페녹시]피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1178] 

[1179] **단계-1:**

[1180] THF(500 mL) 중 피리딘-2-카르발데하이드(25 g, 233.41 mmol)의 용액에 브로모-(4-메톡시페닐)마그네슘(1 M, 350.11 mL, 350 mmol)을 -78℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 포화 수성 염화암모늄(500 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 급랭시킨 다음, 에틸 아세테이트(2 x 250 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(250 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 혼합물을 진공에서 농축하고 펜탄으로 마쇄하여 (4-메톡시페닐)-(2-피리딜) 메탄올(35 g, 139.66 mmol, 59.84% 수율)을 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 238.18 $[M+Na]^+$

[1181] **단계-2:**

[1182] THF(500 mL) 중 (4-메톡시페닐)-(2-피리딜)메탄올(35 g, 162.60 mmol)의 혼합물에 삼브롬화인(132.05 g, 487.81 mmol, 45.85 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반한 다음, 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 빙수욕에서 냉각시킨 후, 물을 첨가하여 반응물을 급랭시켰다. 포화 탄산나트륨을 첨가하여 혼합물의 pH를 11로 조정한 다음, 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 500 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조질 물질을 100-200 메쉬 실리카 겔(헥산: AcOEt = 3:1) 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-[(4-메톡시페닐)메틸]피리딘(18 g, 65.38 mmol, 40.21% 수

율)을 담황색 오일로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 200.19 $[M+H]^+$.

[1183] **단계-3:**

[1184] 아세트산(180 mL) 중 2-[(4-메톡시페닐)메틸]피리딘(18 g, 90.34 mmol)의 교반된 용액에 이산화백금(2.05 g, 9.03 mmol)을 첨가하고 parr-셰이커에서 30psi로 48시간 동안 수소화하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 세라이트 베드를 에틸 아세테이트(500 mL)로 세척하고 농축하여 조질 화합물 2-[(4-메톡시페닐)메틸]피페리딘(18 g, 75.93 mmol, 84.05% 수율)을 담갈색 오일로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 206.13 $[M+H]^+$.

[1185] **단계-4:**

[1186] DCM(90 mL) 중 2-[(4-메톡시페닐)메틸]피페리딘(9 g, 43.84 mmol)의 교반된 용액에 트리브로모보란(1.0 M, 87.68 mL)을 rt에서 첨가하고 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 반응 혼합물을 메탄올로 0℃에서 급랭시키고 30분 동안 교반하였다. 그런 다음 이를 농축하여 조질을 수득하고, 이를 셀라이트로 슬러리화하고 역상 컬럼 크로마토그래피(물 중 0.1% FA: ACN, 80 g Reveleris C18)로 정제하고 농축하여 4-(2-피페리딜메틸)페놀(4.5 g, 19.29 mmol, 44.01% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 192.33 $[M+H]^+$.

[1187] **단계-5:**

[1188] 메탄올(5 mL) 중 4-(2-피페리딜메틸)페놀(4.5 g, 23.53 mmol)의 교반된 용액에, DCM(40 mL)을 트리에틸아민(11.90 g, 117.64 mmol, 16.40 mL)에 0℃에서 첨가하고 디-tert-부틸 디카르보네이트(6.16 g, 28.23 mmol, 6.48 mL)를 첨가하고 반응물을 rt에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 혼합물을 sat $NaHCO_3$(50 mL)으로 급랭시키고, DCM(100 mL x 2)으로 추출하고 농축하여 조질을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 마쇄하여 tert-부틸 2-[(4-하이드록시페닐)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트(3.2 g)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^-): *m/z* 290.34 $[M-H]^-$.

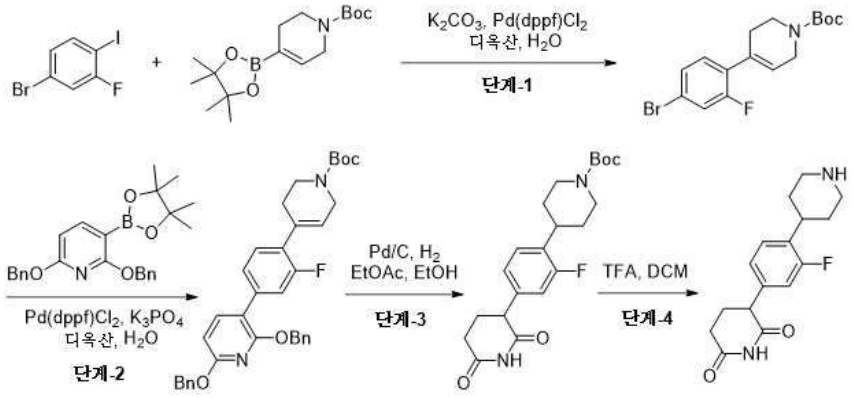
[1189] **단계-6:**

[1190] DMF(30 mL) 중 tert-부틸 2-[(4-하이드록시페닐)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트(5.7 g, 19.56 mmol)의 교반된 용액에, 수소화나트륨(미네랄 오일 중 60% 분산액)(1.12 g, 48.90 mmol)을 0℃에서 천천히 첨가하고 반응물을 실온에서 30-40분 동안 교반하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 3-브로모피페리딘-2,6-디온(5.63 g, 29.34 mmol)을 로트별로 천천히 첨가하고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 빙냉 sat. NH_4Cl 용액으로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2x200ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공 하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 용리액으로서 pet 에테르 중 40% EtOAc를 사용하여 컬럼 크로마토그래피(Davisil-실리카)로 정제하여 tert-부틸 2-[[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]메틸]피페리딘-1-카르복실레이트(5.07 g, 12.25 mmol, 62.63% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 347.32 $[M-{}^tBu+H]^+$

[1191] **단계-7:**

[1192] 디옥산(8 mL) 중 tert-부틸 2-[[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]메틸]피페리딘-1-카르복실레이트(600 mg, 1.49 mmol)의 용액에 디옥산 중 4M HCl(10 mL)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(80 mL)로 마쇄하여 3-[4-(2-피페리딜메틸)페녹시]피페리딘-2,6-디온(450 mg, 1.14 mmol, 76.19% 수율, HCl 염)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^-): *m/z* 303.26 $[M+H]^+$.

[1193] **3-(3-플루오로-4-(피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-2,6-디온**

[1194] 

[1195] **단계-1:**

[1196] 디옥산(918.58 μL) mL) 및 물(367.43 μL) 중 4-브로모-2-플루오로-1-요오도-벤젠(10.0 g, 33.23 mmol) 및 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(10.28 g, 33.23 mmol)의 용액에 탄산칼륨(13.78 g, 99.70 mmol)을 RT에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하고 사이클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철(2.43 g, 3.32 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가 5분 동안 탈기하고 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 Davisil 실리카 및 용리액으로서 pet 에테르 중 7% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(6.5 g, 18.25 mmol, 54.90% 수율)를 무색 반고체로서 수득하였다.

[1197] **단계-2:**

[1198] 디옥산(24 mL) 및 물(6 mL) 중 tert-부틸 4-(4-브로모-2-플루오로-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(3.0 g, 8.42 mmol) 및 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(5.27 g, 12.63 mmol)의 용액에 무수 3염기성 인산칼륨(5.36 g, 25.26 mmol)을 RT에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하고 사이클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철(616.21 mg, 842.15 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가 5분 동안 탈기한 다음 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 Davisil 실리카 및 용리액으로서 pet 에테르 중 5% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-플루오로-페닐]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(2.25 g, 2.76 mmol, 32.72% 수율)를 무색 반고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 567 $[M+H]^+$.

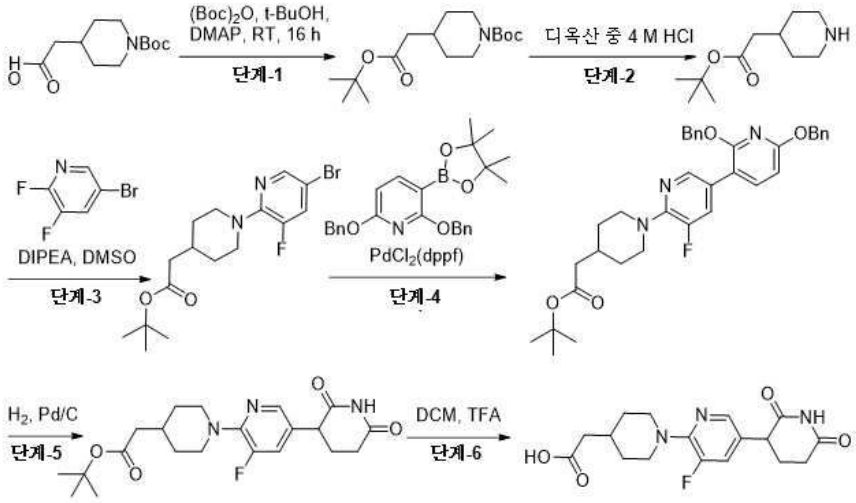
[1199] **단계-3:**

[1200] 에탄올(10 mL) 및 에틸 아세테이트(10 mL) 중 tert-부틸 4-[4-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-플루오로-페닐]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(2 g, 3.53 mmol)의 교반된 용액에 10 % 탄소 상 팔라듐(4 g)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기(풍선) 하에 16시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트(30 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 tert-부틸 4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-플루오로-페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(1.1 g, 2.08 mmol, 59.07% 수율)를 갈색 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 389 $[M-H]^-$

[1201] **단계-4:**

[1202] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-플루오로-페닐]피페리딘-1-카르복실레이트(1 g, 2.56 mmol)의 교반된 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(2.96 g, 25.96 mmol, 2 mL)을 첨가하고 4시간 동안 0-25℃에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질 화합물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 세척하여 3-[3-플루오로-4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-디온(0.9 g, 1.96 mmol, 76.48% 수율, TFA 염)을 회색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 291 $[M+H]^+$.

[1203] **2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜] 아세트산의 합성**



[1204]

[1205] **단계-1:**

[1206] tert-부틸 알코올(500 mL) 중 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜) 아세트산(50 g, 205.51 mmol)의 교반된 용액에 DMAP(2.51 g, 20.55 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트(53.82 g, 246.61 mmol, 56.60 mL)를 0℃에서 N_2 분위기 하에 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 과량의 tert-부틸 알코올을 진공 하에 증발시키고, 잔류물을 물(200 mL)로 희석하고 EtOAc(2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(200 mL), 염수 용액(300 mL)으로 세척하고, 무수 Na2SO4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 조질 화합물을 용리액으로서 pet 에테르 중 0-10% % EtOAc를 사용하여 실리카 겔(100-200 메쉬) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-(2-tert-부톡시-2-옥소-에틸)피페리딘-1-카르복실레이트(35 g, 111.05 mmol, 54.04% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.89(d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.67(s, 2H), 2.12(d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.77(m, 1H), 1.55(m, 2H), 1.38(s, 18 H), 0.99(m, 2H).

[1207] **단계-2:**

[1208] 디옥산(725.25 mL) 중 tert-부틸 4-(2-tert-부톡시-2-옥소-에틸) 피페리딘-1-카르복실레이트(20 g, 66.80 mmol)의 교반된 용액에 디옥산 중 염화수소 용액 4.0 M(83.50 mL)을 0℃에서 15분에 걸쳐 적가하고, 생성된 혼합물을 5시간 동안 0℃에서 교반하였다. 출발 물질이 완료된 후, 과량의 디옥산을 증발시켜 고체 화합물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(50 mL)로 마쇄하여 tert-부틸 2-(4-피페리딜) 아세테이트(12 g, 48.36 mmol, 72.39% 수율, HCl 염)를 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.87(s, 1H), 8.62(s, 1H), 3.21(m, 2H), 2.84(m, 2H), 2.17(m, 2H), 1.92(m, 1H), 1.77(m, 2H), 1.40(m, 10H).

[1209] **단계-3:**

[1210] DMSO(13.15 mL) 중 tert-부틸 2-(4-피페리딜) 아세테이트(3 g, 12.73 mmol, HCl 염) 및 5-브로모-2,3-디플루오로-피리딘(2.47 g, 12.73 mmol)의 교반된 용액에 N, N-디이소프로필에틸아민(8.22 g, 63.63 mmol, 11.08 mL)을 120℃에서 적가하고 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 빙냉수(30 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 용리액으로서 pet-에테르 중 0-15% EtOAc를 사용하여 실리카 겔(100-200 메쉬) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 2-[1-(5-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-4-피페리딜]아세테이트(3 g, 7.67 mmol, 60.31% 수율)를 수득하였다. LCMS(ES$^+$): m/z 373.55 $[M+H]^+$.

[1211] **단계-4:**

[1212] 물(5 mL) 및 디옥산(25 mL)의 혼합물 중 tert-부틸 2-[1-(5-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-4-피페리딜] 아세테이트(3 g, 8.04 mmol) 및 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5-트리메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘(3.24 g, 8.04

mmol)의 교반된 용액에 탄산세슘(7.86 g, 24.11 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 탈기한 후 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 팔라듐(II) 디클로라이드(589.53 mg, 802.96 μmol)를 반응물에 첨가하고 80℃에서 16시간 동안 가열하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 여액을 물(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질을 수득하고, 이를 용리액으로서 헥산 중 5 내지 10%의 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔(100-200 메쉬) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 2-[1-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜]아세테이트(2 g, 3.05 mmol, 37.94% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 584.4 $[M+H]^+$.

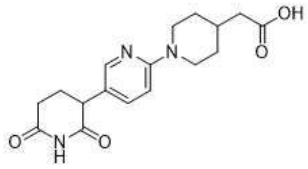
[1213] **단계-5:**

[1214] 에틸 아세테이트(20 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜] 아세테이트(2 g, 3.43 mmol)의 용액에 10% 탄소 상 팔라듐(1.46 g, 13.71 mmol, 50% 습식)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 H_2(풍선 압력)로 수소화하고 실온에서 16시간 동안 격렬하게 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 여액을 농축하고 고진공에서 건조시켜 조질 화합물을 수득하고 이를 디에틸 에테르(10 mL)로 마쇄하여 tert-부틸 2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜] 아세테이트 **8**(800 mg, 1.89 mmol, 55.28% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 406.3 $[M+H]^+$.

[1215] **단계-6:**

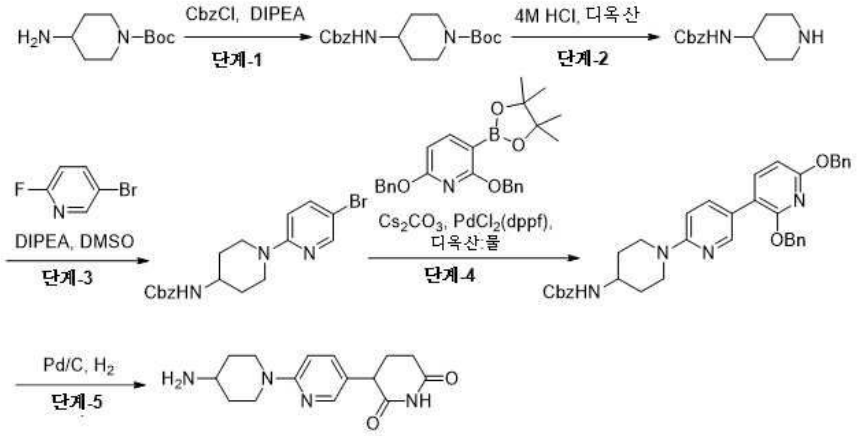
[1216] DCM(1.62 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜] 아세테이트(0.300 g, 739.90 μmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시키고 TFA(843.65 mg, 7.40 mmol, 570.04 μL)를 5분에 걸쳐 첨가한 후 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 톨루엔(10 mL)으로 공동 증류하였다. 조질 생성물을 디에틸 에테르(2 x 10 mL)로 마쇄하여 2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜] 아세트산(0.250 g, 492.95 μmol, 66.62% 수율, TFA 염)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 350.50 $[M+H]^+$.

[1217] **2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]-4-피페리딜]아세트산**

[1218] 

[1219] 이 화합물은 실질적으로 5-브로모-2,3-디플루오로-피리딘 대신 단계-3에서 5-브로모-2-플루오로-피리딘을 사용하여, 2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜] 아세트산의 합성 후 제조하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 332.35 $[M+H]^+$.

[1220] **3-[6-(4-아미노-1-피페리딜)-3-피리딜]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1221]

[1222] **단계-1:**

[1223] DCM(100 mL) 중 tert-부틸 4-아미노피페리딘-1-카르복실레이트(5 g, 24.97 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(9.68 g, 74.90 mmol, 13.05 mL) 벤질 카르보노클로리데이트(5.11 g, 29.96 mmol, 4.26 mL)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 중탄산 나트륨 용액(50 mL)으로 급랭시키고 DCM(2x250 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 100-200 메쉬 실리카 겔 및 용리액으로서 pet 에테르 중 10-100% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-(벤질옥시카르보닐아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(8.5 g, 21.61 mmol, 86.54% 수율)를 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 235.19 $[M+H]^+$.

[1224] **단계-2:**

[1225] 1,4-디옥산(80 mL) 중 tert-부틸 4-(벤질옥시카르보닐아미노)피페리딘-1-카르복실레이트(8.5 g, 25.42 mmol)의 용액에 디옥산 중 4.0 M HCl(85 mL)을 0℃에서 5분에 걸쳐 첨가한 후 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 톨루엔(10 mL) 및 디에틸 에테르(20 x 5 mL)로 공동 증류하여 벤질 N-(4-피페리딜)카르바메이트 **3**(5.5 g, 19.91 mmol, 78.32% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 235.20 $[M+H]^+$.

[1226] **단계-3:**

[1227] DMSO(15 mL) 중 벤질 N-(4-피페리딜)카르바메이트(3.38 g, 12.50 mmol, HCl 염) 및 5-브로모-2-플루오로-피리딘(2 g, 11.36 mmol, 1.17 mL)의 교반된 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(4.41 g, 34.09 mmol, 5.94 mL)을 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 빙냉수(50 mL)로 희석하고 20분 동안 교반하였다. 생성된 고체를 진공 하에 여과하여 벤질 N-[1-(5-브로모-2-피리딜)-4-피페리딜]카르바메이트(3.3 g, 7.86 mmol, 69.20% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 390.52 $[M+H]^+$.

[1228] **단계-4:**

[1229] 디옥산(7.5 mL) 및 물(2.5 mL)의 혼합물 중 N-[1-(5-브로모-2-피리딜)-4-피페리딜]카르바메이트(1 g, 2.56 mmol) 및 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘의 용액에 탄산세슘(2.50 g, 7.69 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하고 $PdCl_2$(dppf) DCM(313.87 mg, 384.35 μmol)을 첨가하고, 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 헥산 중 10-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 벤질 N-[1-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]-4-피페리딜]카르바메이트(1 g, 1.38 mmol, 53.92% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 601.69 $[M+H]^+$.

[1230] **단계-5:**

[1231] 에틸 아세테이트(15 mL), THF(3 mL) 및 에탄올(2 mL)의 혼합물 중 벤질 N-[1-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]-4-피페리딜]카르바메이트(1.25 g, 2.08 mmol)의 교반된 용액에 10% 탄소 상 팔라듐(2.5 g, 23.49

mmol)을 조금씩 첨가하고 생성된 혼합물을 수소 분위기(풍선) 하에 실온에서 16시간 동안 격렬하게 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 농축하고 고진공 하에 건조시켰다. 조질 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 3-[6-(4-아미노-1-피페리딜)-3-피리딜]피페리딘-2,6-디온(0.25 g, 0.86 mmol, 41% 수율)을 수득하였다.

[1232] Prep-HPLC 방법:

[1233] 컬럼: KINETEX C18 5μm(21.2x250mm)

[1234] 이동상(A): H_2O 중 5 mM 아세트산암모늄

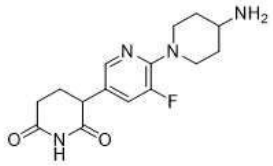
[1235] 이동상(B): 100% 아세토니트릴

[1236] 유속: 18 mL/분

[1237] 구배(시간 %B): 0/2, 3/2, 10/20, 12/20, 12.1/100, 16/100, 16.1/2, 18/2

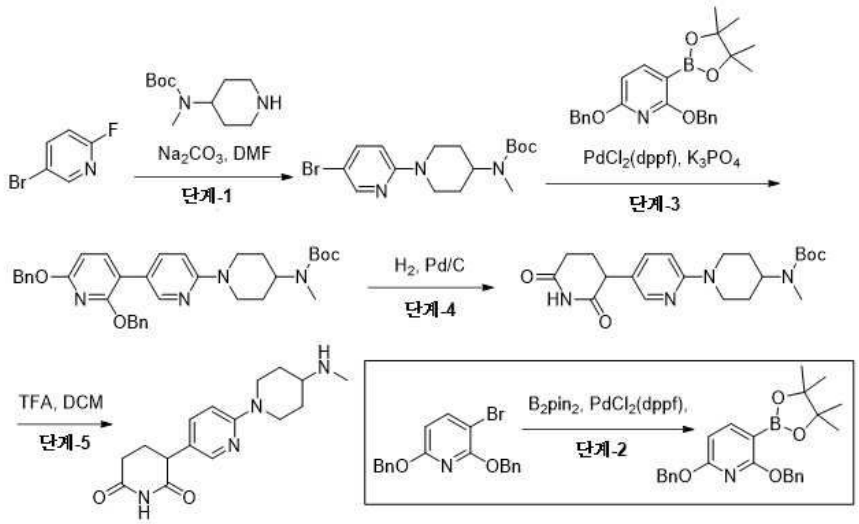
[1238] LCMS(ES^+): *m/z* 289.19 $[M+H]^+$.

[1239] **3-[6-(4-아미노-1-피페리딜)-5-플루오로-3-피리딜]피페리딘-2,6-디온**

[1240] 

[1241] 이 화합물은 실질적으로 5-브로모-2-플루오로-피리딘 대신 단계-3에서 5-브로모-2,3-디플루오로-피리딘을 사용하여, 3-[6-(4-아미노-1-피페리딜)-3-피리딜]피페리딘-2,6-디온의 합성 후 제조하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 307.3 $[M+H]^+$.

[1242] **3-[6-[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]-3-피리딜] 피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1243] 

[1244] **단계-1:**

[1245] 10 mL 마이크로파 바이알을 5-브로모-2-플루오로-피리딘(2 g, 11.36 mmol, 1.17 mL), tert-부틸 N-메틸-N-(4-피페리딜) 카르바메이트(2.56 g, 11.93 mmol), 탄산나트륨(3.01 g, 28.41 mmol) 및 DMF(30.60 mL)로 채웠다. 반응 바이알을 밀봉하고 혼합물을 마이크로파 반응기에서 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 EtOAc 30 mL로 희석하였다. 그런 다음 혼합물을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 생성된 조질을 100-200 실리카 겔 및 용리액으로서 pet 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[1-(5-브로모-2-피리딜)-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(3.2 g, 8.47 mmol, 74.52% 수율)를 밝

은 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 372.38 $[M+H]^+$.

[1246] **단계-2:**

[1247] 1,4 디옥산(151.86 mL) 중 2,6-디벤질옥시-3-브로모-피리딘(15 g, 40.51 mmol)의 교반된 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(15.43 g, 60.77 mmol) 및 아세트산칼륨(9.94 g, 101.29 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 탈기하고 사이클로펜틸(디페닐)포스판 디클로로메탄 디클로로팔라듐 철(3.31 g, 4.05 mmol)을 첨가하고 100℃로 16시간 동안 가열하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(150 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하고 조질 생성물을 실리카 겔(230-400 메쉬) 및 용리액으로서 pet-에테르 중 0-10% EtOAc를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘(9 g, 16.61 mmol, 40.99% 수율)을 담황색 액체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 418.45 $[M+H]^+$.

[1248] **단계-3:**

[1249] 디옥산(5 mL) 및 물(1 mL)의 혼합물 중 tert-부틸 N-[1-(5-브로모-2-피리딜)-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트 **3**(0.5 g, 1.35 mmol) 및 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘 **5**(845.24 mg, 2.03 mmol)의 교반된 용액에 무수 3염기성 인산칼륨(859.88 mg, 4.05 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 아르곤 가스로 10분 동안 탈기하고 사이클로펜틸(디페닐)포스판 디클로로팔라듐 철(98.71 mg, 135.03 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하고 수득된 조질 생성물을 실리카 겔(230-400 메쉬) 및 용리액으로서 pet 에테르 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[1-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.3 g, 413.28 μmol, 30.61% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 581.6 $[M+H]^+$.

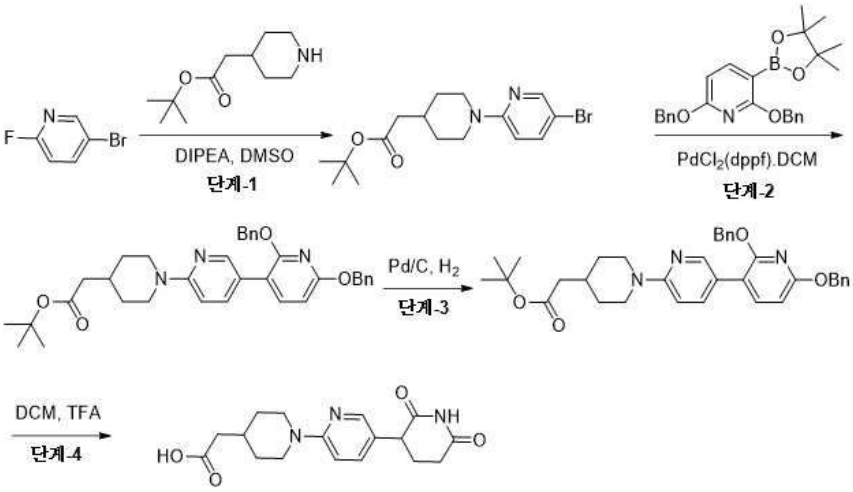
[1250] **단계-4:**

[1251] 에틸 아세테이트(20 mL), THF(5 mL) 및 에탄올(2 mL)의 혼합물 중 tert-부틸 N-[1-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.3 g, 516.60 μmol)의 교반된 용액에 10% 탄소 상 팔라듐(274.89 mg, 2.58 mmol)을 조금씩 첨가하고 생성된 혼합물을 수소 분위기(풍선) 하에 실온에서 16시간 동안 격렬하게 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 및 THF로 세척하였다. 여액을 농축하고 고진공 하에 건조시켰다. 조질 생성물을 실리카 겔(100-200 메쉬) 및 용리액으로서 pet-에테르 중 0-100% EtOAc를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.12 g, 283.72 μmol, 54.92% 수율)를 회갈색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^-$): *m/z* 401.27 $[M-H]^-$.

[1252] **단계-5:**

[1253] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 N-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]-4-피페리딜]-N-메틸-카르바메이트(0.1 g, 248.46 μmol)의 용액에 TFA(95.71 μL, 1.24 mmol)를 0℃에서 1분에 걸쳐 첨가한 후 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 톨루엔(10 mL) 및 디에틸 에테르(10 mL)로 공동 증류하여 3-[6-[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]-3-피리딜] 피페리딘-2,6-디온(70 mg, 199.25 μmol, 80.20% 수율, 포름산 염)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 303.16 $[M+H]^+$.

[1254] **2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]-4-피페리딜]아세트산의 합성**

[1255] 

[1256] **단계-1:**

[1257] DMSO(40 mL) 중 tert-부틸 2-(4-피페리딜) 아세테이트(5 g, 25.09 mmol) 및 5-브로모-2-플루오로-피리딘(4.01 g, 22.81 mmol, 2.35 mL)의 교반된 용액에 N, N-디이소프로필에틸아민(8.84 g, 68.43 mmol, 11.92 mL)을 10분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 혼합물을 120℃로 가열하고 이 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 빙냉수(100 ml)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(100 mL x 4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 차가운 염수(200 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 tert-부틸 2-[1-(5-브로모-2-피리딜)-4-피페리딜] 아세테이트(5.5 g, 14.24 mmol, 62.45% 수율)를 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 355.3 $[M+H]^+$

[1258] **단계-2:**

[1259] 물(2 mL) 및 디옥산(15 mL)의 혼합물 중 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘(7.05 g, 16.89 mmol) 및 tert-부틸 2-[1-(5-브로모-2-피리딜)-4-피페리딜] 아세테이트(5 g, 14.07 mmol)의 교반된 용액에 탄산세슘(13.76 g, 42.22 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하고 $Pd(dppf)Cl_2$(918.74 mg, 1.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃로 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 베드를 통해 여과하였다. 여액을 물(200 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(5 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 용리액으로서 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피(Davisil 실리카)로 정제하여 메틸 2-[1-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]-4-피페리딜]아세테이트(2.4 g, 3.76 mmol, 26.71% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 566.6 $[M+H]^+$

[1260] **단계-3:**

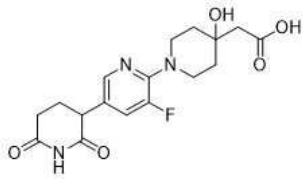
[1261] 에틸 아세테이트(0.5 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]-4-피페리딜] 아세테이트(0.1 g, 176.77 μmol)의 교반된 용액에 질소로 10분 동안 탈기하였다. Pd/C(0.1 g, 176.77 μmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 수소 분위기(풍선) 하에 실온에서 16시간 동안 격렬하게 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, EtOAc(50 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(10 mL)로 마쇄하여 tert-부틸 2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]-4-피페리딜] 아세테이트(0.04 g, 102.20 μmol, 57.82% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 388.58 $[M+H]^+$

[1262] **단계-4:**

[1263] DCM(998.13 μL) 중 tert-부틸 2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]-4-피페리딜] 아세테이트(0.030 g, 77.43 μmol)의 용액을 교반하면서 0℃로 냉각시켰다. 트리플루오로아세트산(8.83 mg, 77.43 μmol, 5.96 μL)을 5분에 걸쳐 적가한 후 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 진공 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 prep-HPLC로 정제하여 2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피

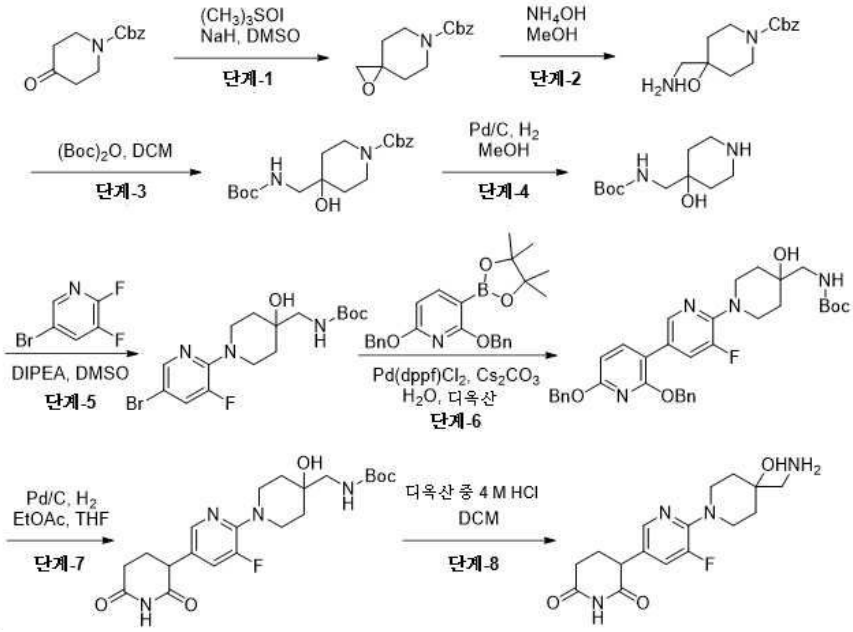
리딜]-4-피페리딜]아세트산(0.009 g, 23.36 μmol, 30.17% 수율)을 갈색 반고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 332.5 [M+H]$^+$.

[1264] **2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-하이드록시-4-피페리딜] 아세트산**

[1265] 

[1266] 이 화합물은 실질적으로 tert-부틸 2-(4-하이드록시-4-피페리딜) 아세테이트 및 5-브로모-2,3-디플루오로-피리딘을 출발 물질로서 사용하여, 2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]-4-피페리딜]아세트산의 합성 후 제조하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 366.11 [M+H]$^+$.

[1267] **3-[6-[4-(아미노메틸)-4-하이드록시-1-피페리딜]-5-플루오로-3-피리딜]피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1268] 

[1269] **단계-1:**

[1270] DMSO(5 mL) 중 수소화나트륨(미네랄 오일 중 60% 분산액)(6.41 g, 278.66 mmol, 4.64 mL) 및 트리메틸술폭소늄 요오다이드, 98+%(51.89 g, 235.79 mmol)의 용액을 10℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 벤질 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(50 g, 74.81 mmol, 34.90% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 248.17 [M+H]$^+$

[1271] **단계-2:**

[1272] DMSO(5 mL) 중 벤질 1-옥사-6-아자스피로[2.5]옥탄-6-카르복실레이트(51 g, 206.24 mmol) 및 수산화암모늄, 28% 용액(550.80 g, 15.71 mol, 612.00 mL)의 용액을 10℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 벤질 4-(아미노메틸)-4-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(51 g, 94.54 mmol, 45.84% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 265.59 [M+H]$^+$

[1273] **단계-3:**

[1274] DCM(77.9 mL) 중 벤질 4-(아미노메틸)-4-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(60 g, 227.00 mmol) 및 디-

tert-부틸 디카르보네이트(49.54 g, 227.00 mmol, 52.09 mL)의 용액을 10℃에서 10분 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물(300 ml)로 희석하고 에틸 아세테이트(4x200)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 벤질 4-[(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸]-4-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(60 g, 74.09 mmol, 32.64% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 265.2 $[M+H]^+$

[1275] **단계-4:**

[1276] 메탄올(10 mL) 중 벤질 4-[(tert-부톡시카르보닐아미노)메틸]-4-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(60 g, 164.64 mmol)의 교반된 용액에 건식 10% 탄소 상 팔라듐, 유형 487(17.52 g, 164.64 mmol)을 첨가하고 RT에서 수소 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, MeOH로 세척하였다. 여액을 감압 하에 증발시켜 조질 tert-부틸 N-[(4-하이드록시-4-피페리딜)메틸]카르바메이트(31 g, 123.84 mmol, 75.22% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 231.25 $[M+H]^+$

[1277] **단계-5:**

[1278] DMSO(47.88 mL) 중 tert-부틸 N-[(4-하이드록시-4-피페리딜)메틸]카르바메이트(6.53 g, 28.35 mmol) 및 5-브로모-2,3-디플루오로-피리딘(5 g, 25.78 mmol)의 교반된 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(9.99 g, 77.33 mmol, 13.47 mL)을 적가하였다. 반응물을 120℃에서 4시간 동안 교반시켰다. 반응이 완료된 후, 이를 빙냉수(100 ml)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(100x4 ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 차가운 염수(200 ml)로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 tert-부틸 N-[[1-(5-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-4-하이드록시-4-피페리딜]메틸]카르바메이트(5.8 g, 13.49 mmol, 52.32% 수율)를 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 203.0 $[M+H]^+$

[1279] **단계-6:**

[1280] 물(2 mL) 및 디옥산(10 mL) 중 tert-부틸 N-[[1-(5-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-4-하이드록시-4-피페리딜]메틸]카르바메이트(5 g, 12.37 mmol) 및 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(7.74 g, 18.55 mmol)의 용액에 탄산세슘(12.09 g, 37.10 mmol)을 RT에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하고 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$(807.37 mg, 989.43 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가 5분 동안 탈기하고 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 여액을 물(200mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(5x100mL)로 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 Davisil 실리카 및 용리액으로서 헥산 중 25% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[[1-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-하이드록시-4-피페리딜]메틸]카르바메이트(4 g, 4.95 mmol, 39.99% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 615.4 $[M+H]^+$

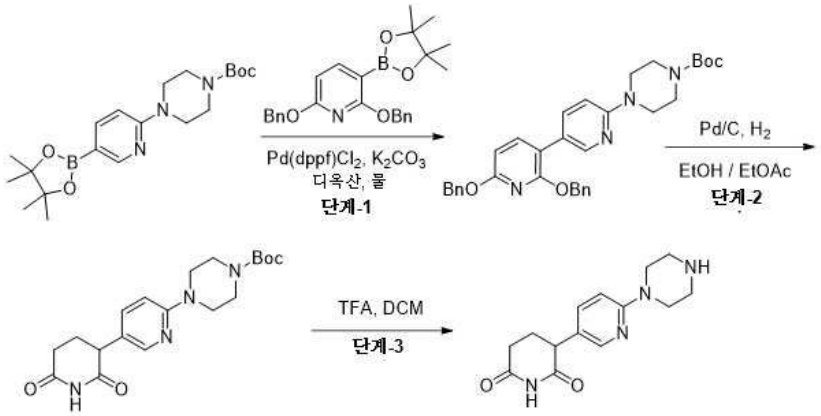
[1281] **단계-7:**

[1282] EtOAc(10 mL) 중 tert-부틸 N-[[1-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-하이드록시-4-피페리딜]메틸]카르바메이트(2 g, 3.25 mmol)의 교반된 용액을 질소로 10분 동안 탈기하였다. 10% 탄소 상 팔라듐(346.25 mg, 3.25 mmol)을 25℃에서 첨가하고 반응물을 이 온도에서 16시간 동안 수소 분위기 하에 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, THF: EtOAc(200 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 조질을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 세척하여 tert-부틸 N-[[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-하이드록시-4-피페리딜]메틸]카르바메이트(0.750 g, 1.62 mmol, 49.64% 수율)를 청색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 437.4 $[M+H]^+$

[1283] **단계-8:**

[1284] DCM(8 mL) 중 tert-부틸 N-[[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-하이드록시-4-피페리딜]메틸]카르바메이트(0.8 g, 1.83 mmol)의 교반된 용액에 디옥산 중 4.0M 염화수소 용액(8 mL)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(50 mL)로 마쇄하고 감압 하에 건조시켜 3-[6-[4-(아미노메틸)-4-하이드록시-1-피페리딜]-5-플루오로-3-피리딜]피페리딘-2,6-디온(0.6 g, 1.51 mmol, 82.54% 수율, HCl 염)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 337.35 $[M+H]^+$

[1285] **3-(6-피페라진-1-일-3-피리딜)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1286] 

[1287] **단계-1**:

[1288] 1,4-디옥산(100 mL) 및 물(25 mL) 중 tert-부틸 4-[5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-피리딜]피페라진-1-카르복실레이트(CAS# 496786-98-2)(5.3 g, 13.61 mmol,) 및 2,6-디벤질옥시-3-브로모-피리딘(4.20 g, 11.35 mmol)의 교반된 용액에 탄산이칼륨(3.14 g, 22.69 mmol)을 첨가하고 질소 가스로 15분 동안 퍼지하였다. 그런 다음 사이클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철(415.07 mg, 567.26 μmol)을 첨가하고 질소 가스로 추가 5분 동안 퍼지하였다. 반응 혼합물을 90℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 베드를 통해 여과하고 여액을 진공에서 농축하였다. 조질 물질을 컬럼 크로마토그래피(230-400 메쉬 실리카 겔, 용리액으로서 15% 에틸 아세테이트/pet 에테르)로 정제하여 tert-부틸 4-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]피페라진-1-카르복실레이트(4.5 g, 6.92 mmol, 61.00% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 553.84 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.37(d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75(dd, J = 8.8 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.27(m, 10H), 6.66(d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.46(d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 5.35(s, 2H), 3.53(bs, 8H), 1.49(s, 9H).

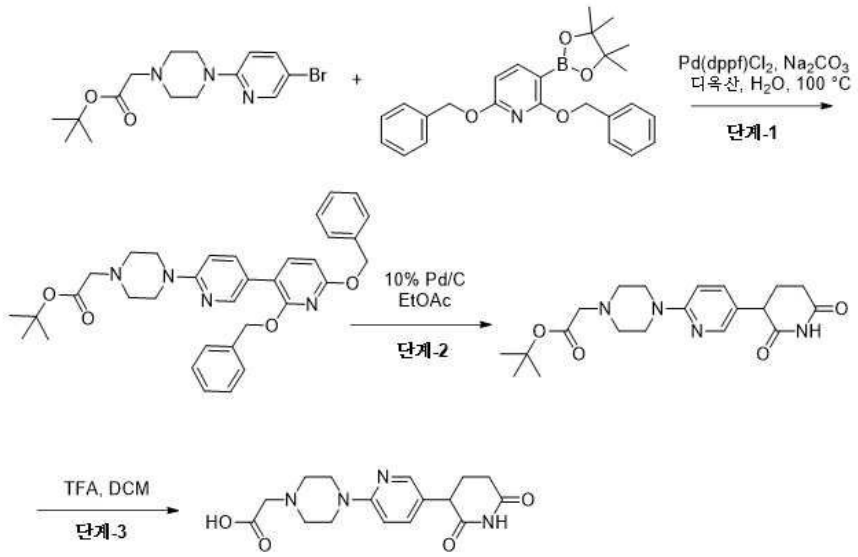
[1289] **단계-2**:

[1290] 에틸 아세테이트(100 mL) 및 에탄올(100 mL) 중 tert-부틸 4-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]피페라진-1-카르복실레이트(4.5 g, 8.14 mmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(4.50 g, 42.29 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 가스(풍선) 하에 실온에서 12시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 베드를 통해 여과하고, 농축하고, 230-400 메쉬 실리카 겔 및 pet 에테르 중 95% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 4-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]피페라진-1-카르복실레이트(2.1 g, 5.33 mmol, 65.44% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 375.45 $[M+H]^+$.

[1291] **단계-3**:

[1292] 불활성 분위기 하에 DCM(20 mL) 중 tert-부틸 4-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]피페라진-1-카르복실레이트(1.5 g, 4.01 mmol)의 교반된 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(22.20 g, 194.70 mmol, 15 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 혼합물을 감압 하에 농축하고 디에틸 에테르(2 x 100mL)로 마쇄하고, 건조시켜 3-(6-피페라진-1-일-3-피리딜)피페리딘-2,6-디온(1.5 g, 3.79 mmol, 94.49% 수율, TFA 염)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 275. $[M+H]^+$.

[1293] **2-[4-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]피페라진-1-일]아세트산의 합성**



[1294]

[1295] **단계-1:**

[1296] 1,4-디옥산(40 mL) 및 물(10 mL) 중 tert-부틸 2-[4-(5-브로모-2-피리딜)피페라진-1-일]아세테이트(3.0 g, 8.42 mmol, WO9322303) 및 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(5.27 g, 12.63 mmol)의 교반된 용액에 탄산나트륨(2.68 g, 25.26 mmol, 1.06 mL)을 첨가하고 아르곤으로 철저히 퍼지하였다. 사이클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로메탄;디클로로팔라듐;철(687.68 mg, 842.09 umol)을 불활성 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 셀라이트의 짧은 패드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(15-20% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 tert-부틸 2-[4-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]피페라진-1-일]아세테이트(3.5 g, 6.11 mmol, 72.51% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 567.0 $[M+H]^+$.

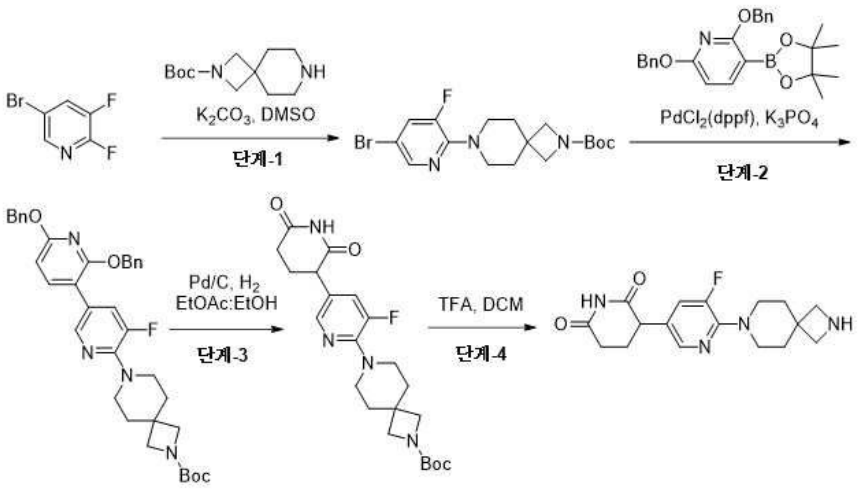
[1297] **단계-2:**

[1298] Tert-부틸 2-[4-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]피페라진-1-일]아세테이트(3.5 g, 6.18 mmol)를 에틸 아세테이트(35 mL)에 용해시키고 용액을 질소 가스로 15분 동안 탈기하였다. 습식 10% 탄소 상 팔라듐(3 g, 28.19 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 수소 분위기(수소 풍선) 하에 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 셀라이트 베드를 에틸 아세테이트로 세척하고 여액을 감압 하에 농축하였다. 실리카겔 크로마토그래피(230-400 메쉬를 사용하여 65%-70% 에틸 아세테이트-헥산)로 정제하여 tert-부틸 2-[4-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]피페라진-1-일]아세테이트(1.2 g, 3.02 mmol, 48.96% 수율, 97.88% 순도)를 적색을 띤 백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80(bs, 1H), 7.95(bs, 1H), 7.39(d, J=8.6 Hz, 1H), 6.79(d, J=8.6 Hz, 1H), 3.76-3.71(m, 1H), 3.47-3.42(m, 4H), 3.15(s, 2H), 2.71-2.62(m, 1H), 2.60-2.50(m, 5H), 2.21-2.13(m, 1H), 1.98-1.96(m, 1H), 1.41(s, 9H).

[1299] **단계-3:**

[1300] DCM(20 mL) 중 tert-부틸 2-[4-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]피페라진-1-일]아세테이트(500 mg, 1.29 mmol)의 교반된 용액에 TFA(146.76 mg, 1.29 mmol, 99.16 μL)를 0℃에서 첨가하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 용매를 제거하여 잔류물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 마쇄하여 고체 침전물을 수득하였다. 디에틸 에테르 층을 붓고 고체를 진공 하에 건조시켜 2-[4-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]피페라진-1-일]아세트산(500 mg, 940.91 μmol, 73.10% 수율, TFA 염)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 333.29 $[M+H]^+$

[1301] **3-[6-(2,7-디아자스피로[3.5] 노난-7-일)-5-플루오로-3-피리딜]피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1302] 

[1303] **단계-1:**

[1304] 환저 플라스크를 5-브로모-2,3-디플루오로-피리딘(1.10 g, 5.68 mmol), tert-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(1.17 g, 5.17 mmol), K_2CO_3(2.14 g, 15.50 mmol) 및 DMSO(10 mL)로 채웠다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 16시간 동안 가열하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 조질 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고 EtOAc 30 mL로 희석하였다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하고 조질 생성물을 수득하고, 이를 100-200 실리카 겔 및 pet 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 7-(5-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(1.0 g, 2.45 mmol, 47.39% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES+): m/z 401.72 $[M+H]^+$

[1305] **단계-2:**

[1306] 디옥산(2 mL) 및 물(1 mL)의 혼합물 중 tert-부틸 7-(5-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(500 mg, 1.25 mmol) 및 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(4.1 g, 10.04 mmol)의 교반된 용액에 탄산삼칼륨(361.52 mg, 2.62 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하고 사이클로펜틸(디페닐)포스판 디클로로팔라듐 철(91.40 mg, 124.91 μmol)을 첨가하였다. 그런 다음 반응물을 교반하면서 16시간 동안 90℃에서 가열하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트(20 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔(230-400 메쉬) 및 용리액으로서 pet 에테르 중 10% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 7-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(200 mg, 311.11 μmol, 24.91% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 611.52 $[M+H]^+$

[1307] **단계-3:**

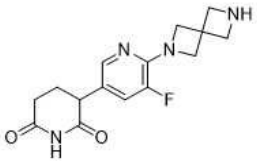
[1308] 에틸 아세테이트(18 mL) 및 에탄올(2 mL) 중 tert-부틸 7-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(1 g, 1.64 mmol)의 교반된 용액에 10% 탄소 상 팔라듐 (2.31 g, 9.82 mmol)를 조금씩 첨가하고 생성된 혼합물을 수소 분위기(풍선) 하에 실온에서 16시간 동안 격렬하게 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 베드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 및 THF로 세척하였다. 여액을 농축하고 톨루엔(10 mL)으로 공동 증류한 다음 디에틸 에테르(10 mL)로 마쇄하여 tert-부틸 7-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(600 mg, 1.37 mmol, 83.73% 수율)를 회색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^-): *m/z* 431.51 $[M-H]^-$

[1309] **단계-4:**

[1310] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 7-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(1 g, 2.31 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고 TFA(2.64 g, 23.12 mmol, 1.78 mL)를 5분에 걸

쳐 첨가하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 톨루엔(10 mL)으로 공동 증류한 다음 디에틸 에테르(10 mL)로 마쇄하여 3-[6-(2,7-디아자스피로[3.5] 노난-7-일)-5-플루오로-3-피리딜]피페리딘-2,6-디온(1 g, 2.21 mmol, 95.66% 수율, TFA 염)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 333.20 $[M+H]^+$

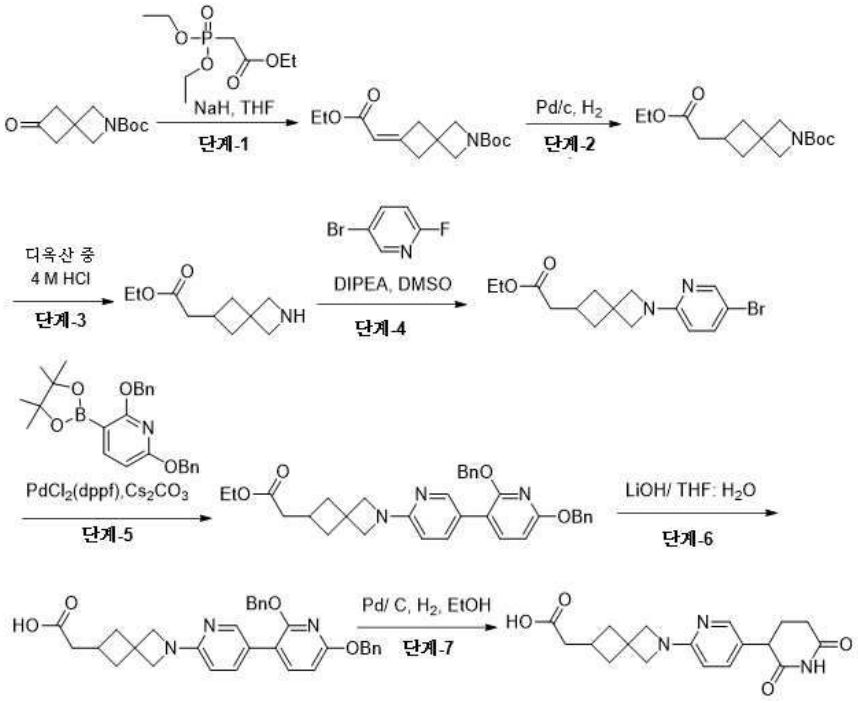
[1311] **3-[6-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)-5-플루오로-3-피리딜]피페리딘-2,6-디온**



[1312]

[1313] 이 화합물은 실질적으로 단계-1에서 tert-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트 대신 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트를 사용하여, 3-[6-(2,7-디아자스피로[3.5] 노난-7-일)-5-플루오로-3-피리딜]피페리딘-2,6-디온의 합성 후 제조하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 305.47 $[M+H]^+$.

[1314] **2-[2-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아세트산의 합성**



[1315]

[1316] **단계-1:**

[1317] 에틸 2-디에톡시포스포릴아세테이트(7.96 g, 35.50 mmol, 7.07 mL)의 교반된 용액에 THF(50 mL) 중 미네랄 오일 중 수소화나트륨(오일 분산액 중) 60% 분산액(2.36 g, 59.17 mmol)을 첨가하고 0℃로 냉각시켰다. tert-부틸 6-옥소-2-아자스피로 [3.3] 헵탄-2-카르복실레이트(5 g, 23.67 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시켰다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 NaCl의 포화 수용액(50 mL)으로 급랭시키고 EtOAc(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, 용리액으로서 Pet 에테르 중 10-20 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸-6-(2-에톡시-2-옥소-에틸리덴)-2-아자스피로 [3.3] 헵탄-2-카르복실레이트(1.5 g, 5.27 mmol, 22.27% 수율)를 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 282.36 $[M+H]^+$.

[1318] **단계-2:**

[1319] 100 mL 환저 플라스크에서, 에탄올(50 mL) 중 tert-부틸 6-(2-에톡시-2-옥소-에틸리덴)-2-아자스피로 [3.3] 헵탄-2-카르복실레이트(4.5 g, 15.99 mmol)의 용액에 건식 10% 탄소 상 팔라듐, 유형 487(2.87 g, 26.99 mmol)을 첨가하고 반응물을 수소 분위기(풍선) 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반

응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 tert-부틸 6-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-아자스피로 [3.3] 헵탄-2-카르복실레이트(3.5 g, 12.35 mmol, 77.22% 수율)를 검으로서 수득하였다.

[1320] **단계-3:**

[1321] DCM(20 mL) 중 tert-부틸 6-(2-에톡시-2-옥소-에틸)-2-아자스피로 [3.3] 헵탄-2-카르복실레이트(3.5 g, 12.35 mmol)의 교반된 용액에 디옥산 중 4.0 M 염화수소 용액(16.00 g, 438.84 mmol, 20.00 mL)을 실온에서 첨가하고 반응물을 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 용매를 감압 하에 제거하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(20 mL)로 마쇄하여 에틸 2-(2-아자스피로 [3.3] 헵탄-6-일) 아세테이트(2.5 g, 11.38 mmol, 92.12% 수율)를 검으로서 수득하였다.

[1322] **단계-4:**

[1323] DMSO(10 mL) 중 5-브로모-2-플루오로-피리딘(2.20 g, 12.52 mmol, 1.29 mL), N, N-디이소프로필에틸아민(7.35 g, 56.89 mmol, 9.91 mL)의 교반된 용액에 에틸 2-(2-아자스피로 [3.3] 헵탄-6-일) 아세테이트(2.5 g, 11.38 mmol)를 첨가하고 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 출발 물질이 완전히 소모된 후, 반응 혼합물을 빙냉수(20 mL)로 급랭시키고 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 SiO_2, 용리액으로서 Pet 에테르 중 10-20% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 에틸 2-[2-(5-브로모-2-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아세테이트(2 g, 5.20 mmol, 45.70% 수율)를 회백색 고무질 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 340.62 $[M+H]^+$.

[1324] **단계-5:**

[1325] 밀봉된 튜브에서 디옥산(16 mL) 및 물(4 mL)의 혼합물 중 에틸 2-[2-(5-브로모-2-피리딜)-2-아자스피로 [3.3] 헵탄-6-일] 아세테이트(2 g, 5.90 mmol)의 교반된 용액에 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일) 피리딘(3.20 g, 7.66 mmol) 및 탄산세슘(5.76 g, 17.69 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 착체(259 mg, 354 μmol)를 첨가하고 생성된 혼합물을 100℃로 가열하고 6시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 이어서 반응물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트의 짧은 베드를 통해 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(230-400 메쉬 실리카 겔, 용리액으로서 헥산 중 10-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 2-[2-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아세테이트(2.9 g, 3.94 mmol, 66.76% 수율)를 고무질 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 550.79 $[M+H]^+$.

[1326] **단계-6:**

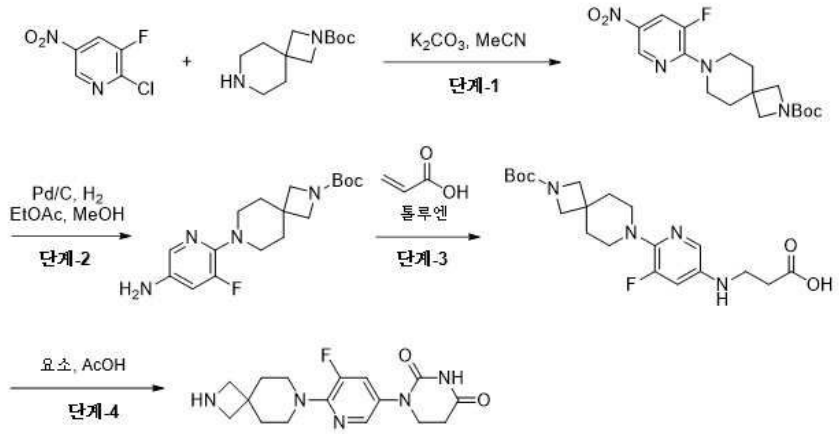
[1327] THF(10 mL), 메탄올(6 mL) 및 물(4 mL)의 혼합물 중 에틸 2-[2-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]-2-아자스피로 [3.3] 헵탄-6-일] 아세테이트(2.9 g, 5.28 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬 일수화물(664.14 mg, 15.83 mmol, 0.44 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질을 수득하였다. 조질을 물로 희석하고 2N HCl로 산성화하여 침전물을 수득하였다. 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 2-[2-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]-2-아자스피로 [3.3] 헵탄-6-일] 아세트산(2.1 g, 2.99 mmol, 56.61% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 522.44 $[M+H]^+$.

[1328] **단계-7:**

[1329] 환저 플라스크에서, THF(2.5 mL), 에틸 아세테이트(2.5 mL) 및 에탄올(10 mL) 중 2-[2-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]-2-아자스피로 [3.3] 헵탄-6-일] 아세트산 10(0.5 g, 0.958 mmol)의 교반된 용액에 10% 탄소 상 팔라듐 (0.5 g, 4.69 mmol)을 첨가하고 반응물을 실온에서 H_2 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 덩어리를 셀라이트 베드를 통해 여과하고 THF(50 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하고 디에틸 에테르(10 mL)로 마쇄하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 Prep-HPLC로 정제하여 2-[2-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]-2-아자스피로 [3.3] 헵탄-6-일] 아세트산(0.023 g, 0.067 mmol, 21.50% 수

율)을 담분홍색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.77(s, 1H), 7.88(d, *J*=2Hz, 1H), 7.34(dd, *J*=2.4, 8.4Hz, 1H), 6.31(d, *J*=8.2Hz, 1H), 3.92(s, 2H), 3.80(s, 2H), 3.73-3.69(m, 1H), 2.71-2.62(m, 1H), 2.49-2.41(m, 2H), 2.34-2.29(m, 4H), 2.20-2.11(m, 1H), 1.97-1.86(m, 3H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 344.33 $[M+H]^+$.

[1330] **1-[6-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-5-플루오로-3-피리딜]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온의 합성**



[1331]

[1332] **단계-1:**

[1333] ACN(3 mL) 중 2-클로로-3-플루오로-5-니트로-피리딘(0.100 g, 566.47 μmol), tert-부틸 2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(163.74 mg, 623.11 μmol, HCl 염), 탄산칼륨(313.16 mg, 2.27 mmol)의 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수 및 에틸 아세테이트로 추출하고 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 조질 화합물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 7-(3-플루오로-5-니트로-2-피리딜)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(0.125 g, 313.88 μmol, 55.41% 수율)를 밝은 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 367.32 $[M+H]^+$.

[1334] **단계-2:**

[1335] 에틸 아세테이트(5 mL) 및 에탄올(5 mL) 중 tert-부틸 7-(3-플루오로-5-니트로-2-피리딜)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(2 g, 5.46 mmol)의 교반된 용액에 10 % 탄소 상 팔라듐(1.00 g)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기(풍선) 하에 16시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 이를 셀라이트 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트(15 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 tert-부틸 7-(5-아미노-3-플루오로-2-피리딜)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(1.75 g, 4.63 mmol, 84.82% 수율)를 갈색 반고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 337.64 $[M+H]^+$.

[1336] **단계-3:**

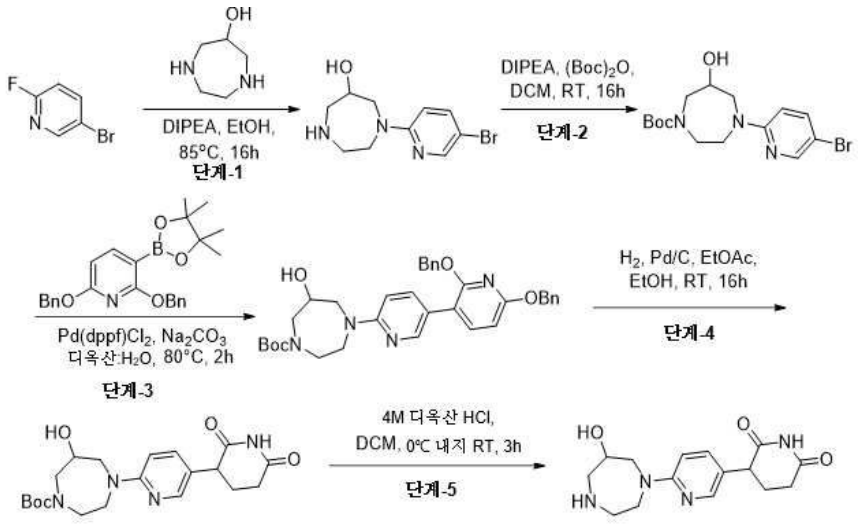
[1337] 톨루엔(100 mL) 중 tert-부틸 7-(5-아미노-3-플루오로-2-피리딜)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(13 g, 38.64 mmol) 및 아크릴산(2.78 g, 38.64 mmol, 2.65 mL)의 용액을 110℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 용액이 염기성이 될 때까지 수성 $NaHCO_3$을 첨가하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 세척하고, 수성 층을 수성 2N HCl로 산성화하고 DCM: 메탄올(10%)로 추출하였다. 그런 다음 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 3-[[6-(2-tert-부톡시카르보닐-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-5-플루오로-3-피리딜]아미노]프로판산(1.2 g, 2.47 mmol, 6.39% 수율)을 갈색 액체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 409 $[M+H]^+$.

[1338] **단계-4:**

[1339] 아세트산(25 mL) 중 3-[[6-(2-tert-부톡시카르보닐-2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-5-플루오로-3-피리딜]아미노]프로판산(1.5 g, 3.67 mmol), 요소(1.10 g, 18.36 mmol, 826.06 μL)의 용액을 90 내지 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$으로 급랭시키고 냉수 및 DCM: 메탄올(10 %)로 추출하였

다. 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물에 2 N HCl 및 THF(15 mL)를 첨가하고 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 그런 다음 이를 농축하고 THF 및 디에틸 에테르로 세척하여 1-[6-(2,7-디아자스피로[3.5]노난-7-일)-5-플루오로-3-피리딜]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(0.750 g, 1.52 mmol, 41.42% 수율, HCl 염)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 334.38 $[M+H]^+$.

[1340] **3-(6-(6-하이드록시-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**

[1341] 

[1342] **단계-1:**

[1343] 에탄올(150 mL) 중 5-브로모-2-플루오로-피리딘(9 g, 51.14 mmol, 5.26 mL)의 교반된 용액에 1,4-디아제판-6-올(3.96 g, 34.09 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 그런 다음 N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민(19.83 g, 153.41 mmol, 26.72 mL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 질소 분위기 하에 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 냉수(50 mL)로 희석하고 수성 층을 에틸 아세테이트(2x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 생성된 조질(12 g)을 pet 에테르(50 mL) 및 펜탄(50 mL)으로 마쇄하여 1-(5-브로모-2-피리딜)-1,4-디아제판-6-올(5 g, 9.19 mmol, 26.94% 수율)을 갈색 반고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 274.34 $[M+H]^+$.

[1344] **단계-2:**

[1345] DCM(180 mL) 중 1-(5-브로모-2-피리딜)-1,4-디아제판-6-올(9 g, 35.07 mmol)의 교반 용액을 0℃로 질소 분위기 하에 냉각시켰다. N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민(5.35 g, 41.36 mmol, 7.20 mL) 및 tert-부톡시카르보닐 tert-부틸 카르보네이트(7.22 g, 33.07 mmol, 7.60 mL)를 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 냉수(500 mL)로 희석하고 수성 층을 DCM(2 x 250 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질 화합물(17 g)을 컬럼 크로마토그래피(230-400 메쉬 실리카 겔, 이동상으로서 pet 에테르 중 50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-(5-브로모-2-피리딜)-6-하이드록시-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(8.7 g, 16.36 mmol, 49.47% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 374.40 $[M+H]^+$.

[1346] **단계-3:**

[1347] 디옥산(80 mL) 중 tert-부틸 4-(5-브로모-2-피리딜)-6-하이드록시-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(5 g, 13.43 mmol) 및 2,6-디벤질옥시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(8.41 g, 20.15 mmol)의 교반된 용액에 물(20 mL) 중 탄산나트륨(4.27 g, 40.29 mmol)을 첨가하고 혼합물을 아르곤으로 15분 동안 퍼지하였다. 그런 다음 사이클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철(982.80 mg, 1.34 mmol)을 첨가하고 아르곤으로 추가 5분 동안 퍼지한 후 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고, 감압 하에 농축하였다. 수득된 조질 생성물을 냉수(80 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 80 m

L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질 화합물(5 g)을 역상 컬럼(물 중 0.1% FA 중 25 내지 35 % ACN)으로 정제하고 펜탄으로 마쇄하여 tert-부틸 4-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]-6-하이드록시-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(2 g, 2.77 mmol, 20.65% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 583.48 $[M+H]^+$.

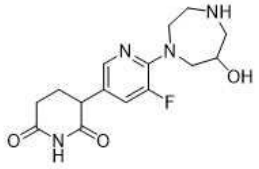
[1348] **단계-4:**

[1349] 에틸 아세테이트(10 mL) 및 에탄올(10 mL) 중 tert-부틸 4-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]-6-하이드록시-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(1.6 g, 2.75 mmol)의 교반된 용액에 10% 탄소 상 팔라듐(1 g, 9.40 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 28℃에서 16시간 동안 수소 분위기 하에 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트(150 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축하였다. 조질 화합물(1.5 g)을 디에틸 에테르(50 mL) 및 펜탄(50 mL)으로 마쇄하여 tert-부틸 4-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]-6-하이드록시-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(265 mg, 625.71 μmol, 22.79% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^-): *m/z* 402.90 $[M-H]^-$

[1350] **단계-5:**

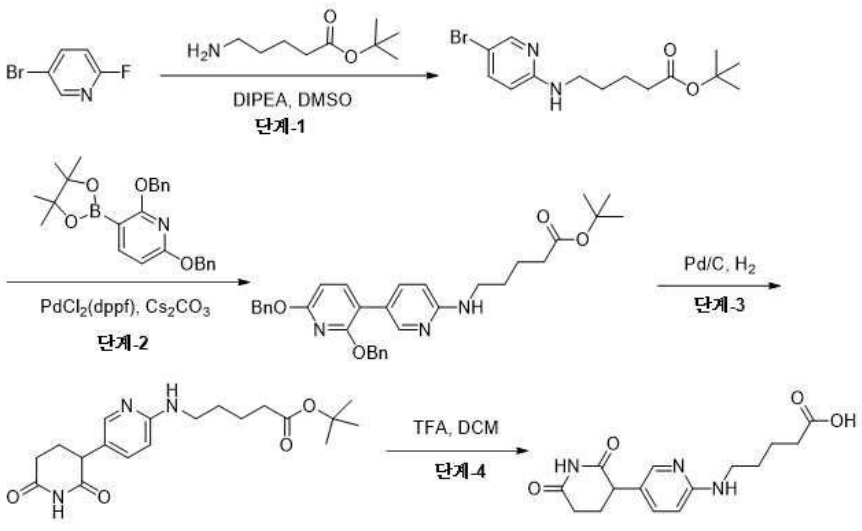
[1351] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 4-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]-6-하이드록시-1,4-디아제판-1-카르복실레이트(250 mg, 618.11 μmol)의 교반된 용액에 디옥산 중 4M HCl(4M, 1 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 조질 화합물(0.25 g)을 디에틸 에테르(10 mL) 및 펜탄(10 mL)으로 마쇄하고 침전물을 여과하고 건조시켜 3-(6-(6-하이드록시-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온(205 mg, 571.98 μmol, 92.54% 수율, HCl 염)을 보라색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^-): *m/z* 302.78 $[M-H]^-$

[1352] **3-[5-플루오로-6-(6-하이드록시-1,4-디아제판-1-일)-3-피리딜]피페리딘-2,6-디온**

[1353] 

[1354] 이 화합물은 실질적으로 단계-1에서 5-브로모-2-플루오로-피리딘 대신 5-브로모-2,3-디플루오로-피리딘을 사용하여, 3-(6-(6-하이드록시-1,4-디아제판-1-일)피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온의 합성 후 제조하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 323.40 $[M+H]^+$.

[1355] **5-[[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]아미노]펜탄산의 합성**

[1356] 

[1357] **단계-1:**

[1358] DMSO(30 mL) 중 5-브로모-2-플루오로-피리딘(3.8 g, 21.59 mmol, 2.22 mL), DIPEA(13.95 g, 107.96 mmol, 18.8 mL)의 교반된 용액에 tert-부틸 5-아미노펜타노에이트(4.49 g, 25.91 mmol)를 천천히 첨가하고 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 빙냉수로 급랭시키고 EtOAc(2 x 100 mL)로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(230-400 메쉬 SiO_2, Pet 에테르 중 10-20% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 5-[(5-브로모-2-피리딜)아미노]펜타노에이트(1.5 g, 4.14 mmol, 19.16% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 330.16 $[M+H]^+$.

[1359] **단계-2:**

[1360] 밀봉된 튜브에서, 디옥산(40 mL) 및 물(10 mL) 중 tert-부틸 5-[(5-브로모-2-피리딜)아미노]펜타노에이트(4.8 g, 14.58 mmol)의 교반된 용액에 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(8.52 g, 20.41 mmol) 및 탄산세슘(14.25 g, 43.74 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기한 후 디클로로메탄과의 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II) 착체(714.37 mg, 874.76 μmol)를 첨가하고 100℃에서 20시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 이어서 반응물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트의 짧은 베드를 통해 여과하였다. 여액을 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석하고, 물로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 실리카 겔(230-400 메쉬) 및 용리액으로서 헥산 중 10-20% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 5-[[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]아미노]펜타노에이트(5.4 g, 7.54 mmol, 51.71% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 540.46 $[M+H]^+$.

[1361] **단계-3:**

[1362] 에틸 아세테이트(2.25 mL), THF(2.25 mL) 및 에탄올(0.5 mL) 중 tert-부틸 5-[[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-2-피리딜]아미노]펜타노에이트(0.2 g, 0.37 mmol)의 교반된 용액에 10% 탄소 상 팔라듐(0.2 g, 1.88 mmol)을 조금씩 첨가하고 생성된 혼합물을 수소 분위기(풍선) 하에 실온에서 16시간 동안 격렬하게 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 농축하고 고진공 하에 건조시켰다. 조질 생성물을 230-400 메쉬 실리카 겔 및 헥산 중 100% 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 5-[[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]아미노]펜타노에이트(0.03 g, 81.90 μmol, 22.10% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 362.39 $[M+H]^+$.

[1363] **단계-4:**

[1364] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 5-[[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]아미노]펜타노에이트(0.1 g, 276.68 μmol)의 용액에 TFA(1 mL, 12.98 mmol)를 0℃에서 5분에 걸쳐 첨가한 다음 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 톨루엔(10 mL) 및 디에틸 에테르(20 x 5 mL)로 공동 증류하였다. 조질 생성물을 Prep-HPLC로 정제하여 5-[[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]아미노]펜탄산(0.02 g, 55.70 μmol, 20.13 % 수율)을 분홍색 고체로서 수득하였다.

[1365] Prep HPLC 조건:

[1366] 컬럼/치수: X-BRIDGEC8(19 * 250 MM)

[1367] 이동상 A: 물 중 5mM 중탄산암모늄

[1368] 이동상 B: 100% 아세토니트릴

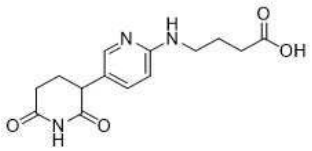
[1369] 구배(시간/%B): 0/5, 2/5, 14.6/26, 14.70/98, 17.5/98, 17.9/5, 20/5

[1370] 유속: 17 mL/분

[1371] 용해도: 아세토니트릴 + THF + 물.

[1372] LCMS(ES^+): *m/z* 306.31 $[M+H]^+$.

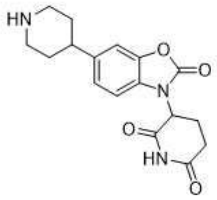
[1373] **4-[[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]아미노]부탄산**



[1374]

[1375] 이 화합물은 실질적으로 단계-1에서 tert-부틸 5-아미노펜타노에이트 대신 tert-부틸 4-아미노부타노에이트를 사용하여, 5-[[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]아미노]펜탄산의 합성 후 제조하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 292 $[M+H]^+$.

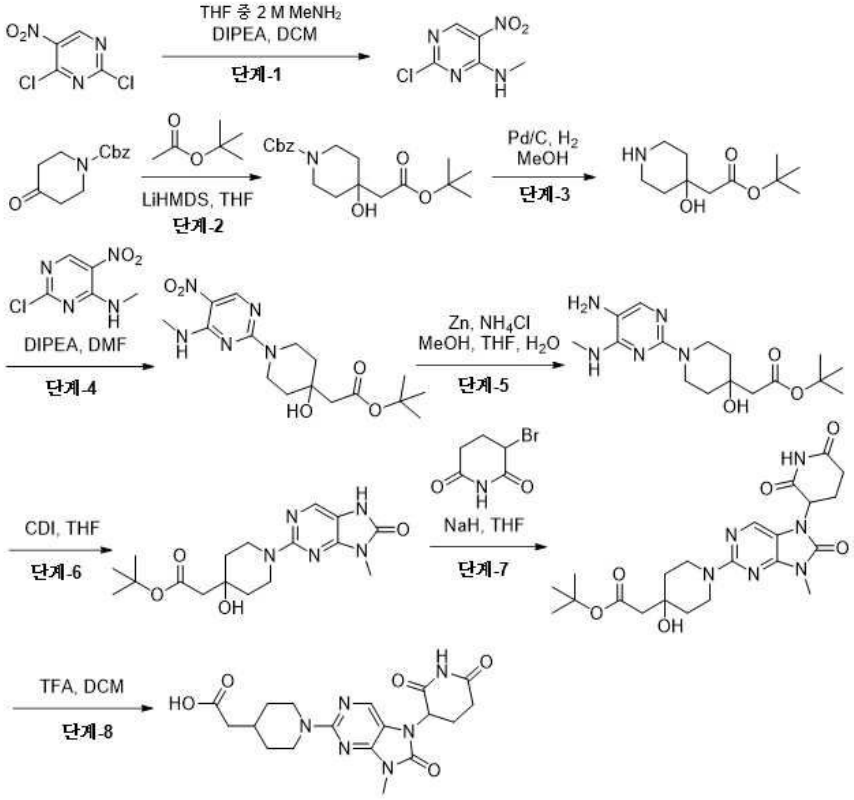
[1376] **(3-[2-옥소-6-(4-피페리딜)-1,3-벤족사졸-3-일]피페리딘-2,6-디온**



[1377]

[1378] 이 화합물은 WO2021127586A1의 190-191 페이지에 기재된 방법에 따라 제조하였다.

[1379] **2-[1-[7-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-9-메틸-8-옥소-퓨린-2-일]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산의 합성**



[1380]

[1381] **단계-1:**

[1382] DCM(500 mL) 중 2,4-디클로로-5-니트로-피리미딘(50 g, 257.76 mmol)의 용액을 0℃로 아르곤 분위기 하에 냉각시켰다. THF 중 2M 메틸 아민(2 M, 141 mL) 및 DIPEA(39.98 g, 309.32 mmol, 53.88 mL)를 첨가하고 반응물을 6시간 동안 rt에서 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 물(500 mL)로 급랭시키고 EtOAc(500 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액(200mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 pet 에테르로 마쇄하고, 여과하고 건조시켜 2-클로로-N-메

틸-5-니트로-피리미딘-4-아민(40 g, 195.15 mmol, 75.71% 수율)을 주황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^-): *m/z* 186.95 $[M - H]^-$.

[1383] **단계-2:**

[1384] 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드(1 M, 171.48 mL)의 용액을 -78℃로 냉각시킨 후 THF(200 mL) 중 tert-부틸 아세테이트(11.95 g, 102.89 mmol, 13.85 mL)를 첨가하였다. -78℃에서 1시간 동안 교반한 후, THF(200 mL) 중 벤질 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(20 g, 85.74 mmol, 17.06 mL)의 용액을 첨가하고 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고 rt로 1시간 동안 가온시켰다. 반응 혼합물을 NH_4Cl의 포화 수용액(100 mL)으로 급랭시키고 EtOAc(3x100mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(0-10 % 에틸 아세테이트/Pet 에테르)로 정제하여 벤질 4-(2-tert-부톡시-2-옥소-에틸)-4-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(17 g, 37.97 mmol, 44.28% 수율)를 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 292.31 $[M-56]^+$

[1385] **단계-3:**

[1386] 메탄올(160 mL) 중 벤질 4-(2-tert-부톡시-2-옥소-에틸)-4-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(16 g, 45.79 mmol)의 교반된 용액을 질소 가스로 10분 동안 탈기하였다. 10% 탄소 상 팔라듐(16 g, 45.79 mmol)을 첨가하고 반응물을 RT에서 수소 분위기(풍선) 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고, 메탄올(100 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 tert-부틸 2-(4-하이드록시-4-피페리딜)아세테이트(6.5 g, 29.81 mmol, 65.10% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 216.21 $[M+H]^+$

[1387] **단계-4:**

[1388] DMF(60 mL) 중 2-클로로-N-메틸-5-니트로-피리미딘-4-아민(10 g, 53.03 mmol) 및 tert-부틸 2-(4-하이드록시-4-피페리딜)아세테이트(11.42 g, 45.35 mmol, HCl 염)의 교반된 용액에 DIPEA(20.56 g, 159.09 mmol, 27.71 mL)를 첨가하고 반응물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 빙냉수(200 mL)로 급랭시켰다. 고체를 여과하고 과량의 물로 세척하고 건조시켜 tert-부틸 2-[4-하이드록시-1-[4-(메틸아미노)-5-니트로-피리미딘-2-일]-4-피페리딜]아세테이트(20 g, 50.63 mmol, 95.47% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^-): *m/z* 366.37 $[M - H]^-$.

[1389] **단계-5:**

[1390] 메탄올(200 mL) 및 THF(600 mL) 중 tert-부틸 2-[4-하이드록시-1-[4-(메틸아미노)-5-니트로-피리미딘-2-일]-4-피페리딜]아세테이트(20 g, 54.44 mmol)의 교반된 용액에 물(200 mL) 중 염화암모늄(58.24 g, 1.09 mol)을 0℃에서 첨가하였다. 그런 다음 아연(35.60 g, 544.37 mmol)을 조금씩 첨가하고 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 DCM(200 mL)으로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하고, 물(200 mL)로 급랭시킨 다음 DCM(200 mL x 2)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액(100 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 tert-부틸 2-[1-[5-아미노-4-(메틸아미노)피리미딘-2-일]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(15 g, 31.80 mmol, 58.42% 수율)를 흑색 검으로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 338.53 $[M+H]^+$.

[1391] **단계-6:**

[1392] THF(200 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[5-아미노-4-(메틸아미노)피리미딘-2-일]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(15 g, 44.46 mmol)의 용액을 0℃로 아르곤 분위기 하에 냉각시키고 1,1'-카르보닐디이미다졸(18.02 g, 111.14 mmol)을 조금씩 첨가하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물(300 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2x300 mL)로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 염수 용액(200 mL)으로 세척하고 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조질을 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, 용리액으로서 pet 에테르 중 0-80% EtOAc)로 정제하여 tert-부틸 2-[4-하이드록시-1-(9-메틸-8-옥소-7H-퓨린-2-일)-4-피페리딜]아세테이트(7.6 g, 20.29 mmol, 45.63% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 364.58 $[M+H]^+$.

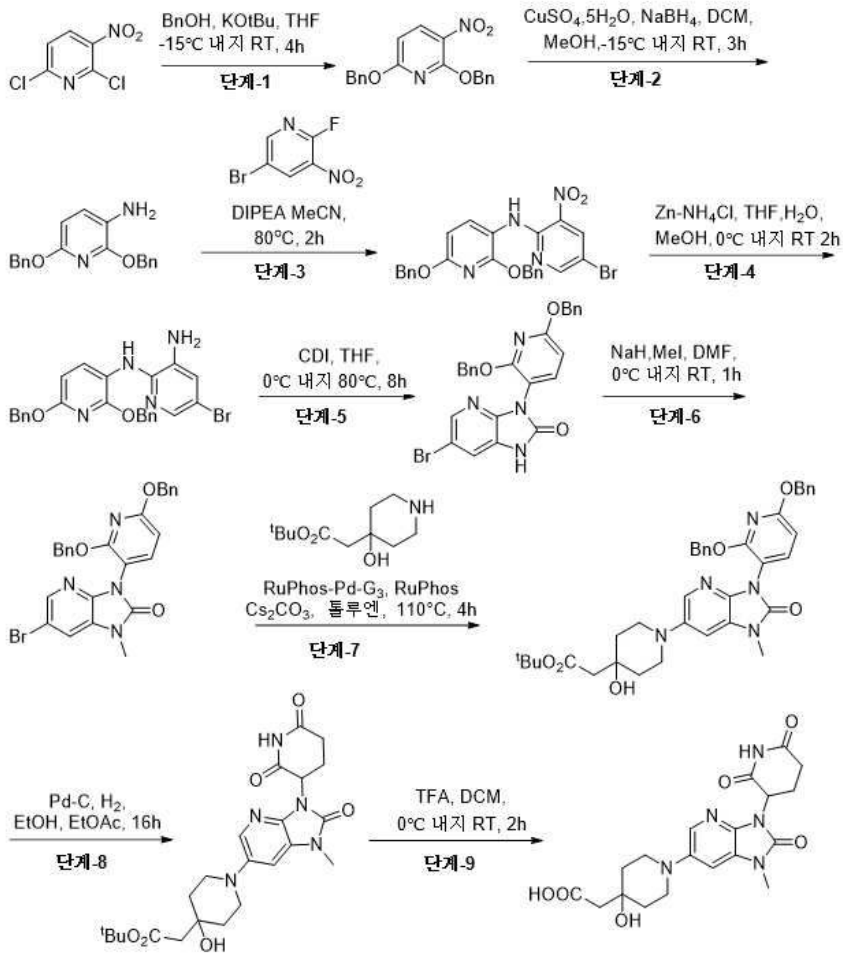
[1393] **단계-7:**

[1394] 0℃ 아르곤 atm 하에 THF(200 mL) 중 tert-부틸 2-[4-하이드록시-1-(9-메틸-8-옥소-7H-퓨린-2-일)-4-피페리딜]아세테이트(6.0 g, 16.51 mmol)의 교반된 용액에 NaH(3.17 g, 132.08 mmol)를 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음 3-브로모피페리딘-2,6-디온(15.85 g, 82.55 mmol)을 첨가하고 반응물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 염화암모늄 용액(200 mL)으로 급랭시키고 EtOAc(200 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액(200 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 마쇄하고, 여과하고, 건조시켜 tert-부틸 2-[1-[7-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-9-메틸-8-옥소-퓨린-2-일]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(3.0 g, 6.01 mmol, 36.38% 수율)를 잿빛 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 475.66 $[M+H]^+$.

[1395] **단계-8:**

[1396] DCM(4.00 mL) 중 tert-부틸 2-[1-[7-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-9-메틸-8-옥소-퓨린-2-일]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세테이트(0.20 g, 421.49 μmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(4 M, 2 mL)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 생성된 조질을 디에틸 에테르(50 mL)로 마쇄하고 감압 하에 건조시켜 2-[1-[7-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-9-메틸-8-옥소-퓨린-2-일]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산(0.18 g, 317.79 μmol, 75.40% 수율, TFA 염)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 419.20 $[M+H]^+$.

[1397] **2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세트산의 합성**



[1398]

[1399] **단계-1:**

[1400] THF(250 mL) 중 벤질 알코올(75.65 g, 699.53 mmol)의 교반된 용액을 -15℃로 냉각시키고 칼륨 tert-부톡사이드(70 g, 621.80 mmol)를 나누어 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 THF(250 mL) 중 6-디클로로-3-니트로피리딘(50.0 g, 259.08 mmol)의 용액에 -15℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 -15℃에서 2시간 동안 교반한 다음 냉수(1 L)에 붓고 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고 물(1 L)로 세척한 다음 디에틸 에테르(400 mL) 및 펜탄(200 mL)으로 마쇄하여 2,6-비스(벤질옥시)-3-니트로피리딘(**2**)(150 g, 423.68 mmol, 81.76% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^-): *m/z* 335.18 $[M - H]^-$.

[1401] **단계-2:**

[1402] DCM(1.0 L) 중 2,6-비스(벤질옥시)-3-니트로피리딘(120 g, 356.78 mmol)의 교반된 용액에 메탄올(1L) 중 구리(II) 술페이트 오수화물(17.82 g, 71.26 mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 -10℃로 냉각시키고 나트륨 보로하이드라이드(53.99 g, 1.43 mmol)를 조금씩 -10℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반한 다음 냉수(1 L)로 희석하고 셀라이트 베드를 통해 여과하였다. 여액을 DCM(2 x 1L)으로 추출하였다. 분리된 유기 층을 물(2 x 500 mL) 및 염수(500 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하고 pet 에테르(500 mL)로 마쇄하여 2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-아민(70.0 g, 62.12% 수율)을 흑색 고무질 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 307.25 $[M+H]^+$.

[1403] **단계-3:**

[1404] ACN(8 mL) 중 2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-아민(0.25 g, 816.04 μmol)의 교반된 용액에 DIPEA(0.26 g, 2.04 mmol)를 실온에서 첨가하고 10분 동안 교반한 다음 5-브로모-2-플로우로-3-니트로피리딘(0.19 g, 897.44 μmol)을 조금씩 첨가하였다. 첨가 후 반응 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 냉수(30 mL)에 붓고 10분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고 물(10 mL)로 세척하고 디에틸 에테르(10 mL)로 마쇄하여 1-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-5-브로모-1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온(0.32 g, 531.72 μmol, 65.16% 수율)을 담적색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 507.24 $[M+H]^+$.

[1405] **단계-4:**

[1406] 메탄올(1 mL), THF(3 mL) 및 물(1 mL) 중 1-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-5-브로모-1,3-디하이드로-2H-벤조[d]이미다졸-2-온(0.1g, 197.11 μmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시키고 아연 가루(0.129 g, 1.97 mmol)를 조금씩 첨가한 후 염화암모늄(0.21 g, 3.94 mmol)을 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 이를 에틸 아세테이트(10 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 증발시킨 다음 냉수(10 mL)에 용해시키고 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하고 염수(3 x 10 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하였다. pet 에테르(10 mL)로 마쇄하여 N2-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-5-브로모피리딘-2,3-디아민(0.07 g, 124.65 μmol, 63.24% 수율)을 담적색 고무질 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 478.31 $[M+H]^+$.

[1407] **단계-5:**

[1408] THF(200 mL) 중 N2-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-5-브로모피리딘-2,3-디아민(20.0 g, 41.9 mmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시키고 CDI(27.17 g, 167.59 mol)를 조금씩 첨가하고 반응 혼합물을 80℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 냉수(300 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 200 mL)로 추출하였다. 분리된 유기 층을 물(200 mL) 및 염수(100 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 디에틸 에테르(3 x 100 mL)로 마쇄하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온(19.0 g, 82.44% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 505.21 $[M+H]^+$.

[1409] **단계-6:**

[1410] DMF(5 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온(0.5 g, 993.35 μmol)의 교반된 용액에 수소화나트륨(미네랄 오일 중 60% 분산액)(46.7 mg, 1.99 mmol)을 조금씩 첨가하고 반응 혼합물을 0℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 메틸 요오다이드(92.76 μL, 1.49 mmol)를 0℃에서 적가하고 반응 혼합물을 28℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 차가운 염화암모늄 수용액(30 mL)으로 급랭시키고 30분 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과 제거하고 냉수(30 mL)로 세척하였다. 수득된 침전물을 감압 하에 건조시킨 다음 디에틸 에테르(10 mL)로 마쇄하여 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로

모-1-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온(0.3 g, 53.28% 수율)을 담갈색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 517.41 $[M+H]^+$.

[1411] **단계-7:**

[1412] 톨루엔(1 mL) 중 3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-6-브로모-1-메틸-1,3-디하이드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온(0.1 g, 193.28 μmol) 및 tert-부틸 2-(4-하이드록시피페리딘-4-일)아세테이트(85 mg, 394.82 mmol)의 교반된 용액에 탄산세슘(126 mg, 386.57 μmol)을 28℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에 10분 동안 탈기한 후, RuPhos(20 mg, 42.86 μmol) 및 RuPhos-Pd-G3(10 mg, 11.96 μmol)을 첨가하였다. 첨가 후, 반응물을 다시 아르곤 분위기 하에 10분 동안 탈기하고 110℃에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 셀라이트 베드를 에틸 아세테이트(20 mL)로 세척하였다. 여액을 물(30 mL) 및 염수 용액(10 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 증발시켰다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(230-400 메쉬, 용리액으로서 pet 에테르 중 0-40 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 2-(1-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세테이트(10 mg, 11.3 μmol, 5.85% 수율)를 갈색 고무질 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 652.57 $[M+H]^+$.

[1413] **단계-8:**

[1414] 에탄올(10 mL) 및 에틸 아세테이트(3 mL) 중 tert-부틸 2-(1-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세테이트(0.19 g, 291.52 μmol)의 교반된 용액을 parr 셰이커 용기에 첨가하였다. 10% 탄소 상 팔라듐(50% 습식 기준, 0.19 g)을 첨가하고 반응 혼합물을 70 Psi 수소 압력에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 에탄올(10 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하고 디에틸 에테르(5 mL) 및 펜탄(5 mL)으로 마쇄하여 tert-부틸 2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세테이트(0.12 g, 148.86 μmol, 51.06% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 474.49 $[M+H]^+$.

[1415] **단계-9:**

[1416] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세테이트(0.12 g, 253.42 μmol)의 교반된 용액에 트리플로우로아세트산(1 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반한 다음 감압 하에 농축하였다. prep-HPLC로 정제하여 2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세트산(29.5 mg, 55.18 μmol, 21.77% 수율, TFA 염)을 주황색 고무질 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 418.25 $[M+H]^+$. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.02(bs, 1H), 11.08(s, 1H), 7.68(bs, 1H), 7.40(bs, 1H), 5.34 - 5,29(m, 1H), 3.39(bs, 5H), 3.38 - 3.27(m, 2H), 2.97 - 2.73(m, 2H), 2.68 - 2.655(m, 2H), 2.48(s, 2H), 2.17 - 2.08(bs, 1H), 1.99 - 1.89(bs, 2H), 1.77 - 1.29(bs, 2H).

[1417] **Prep-HPLC 조건:**

[1418] 컬럼/치수: Sunfire C18(19*300, 7um)

[1419] 이동상 A: 물 중 0.05% TFA

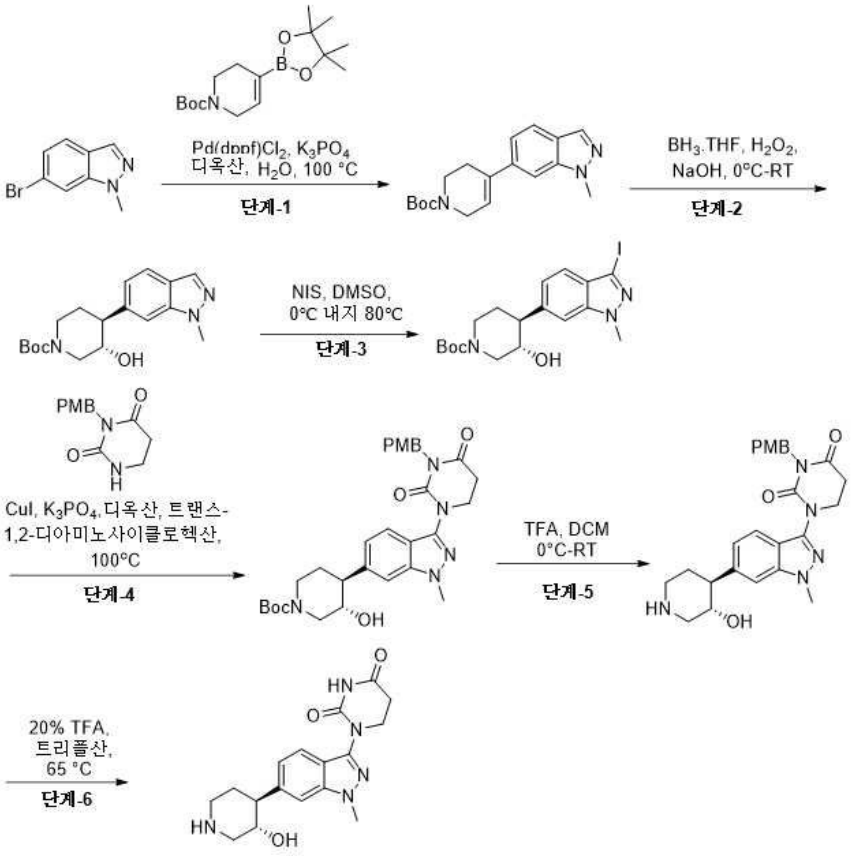
[1420] 이동상 B: 아세토니트릴

[1421] 구배(시간/%B): 0/5,3/5,10/20.10.1/100,13/100,13.1/5,13.5/5

[1422] 유속: 17 mL/분.

[1423] 용해도: THF+물+CAN

[1424] **1-(6-((3S,4S)-3-하이드록시피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일) 디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 합성**



[1425]

[1426] **단계-1:**

[1427] 디옥산(100 mL) 및 물(40 mL) 중 6-브로모-1-메틸-인다졸(10 g, 47.38 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(17.58 g, 56.86 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 무수 3염기성 인산칼륨(30.17 g, 142.14 mmol)을 RT에서 질소 가스 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 탈기한 후, $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$(3.87 g, 4.74 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 물(100 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 X 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 메쉬 100-200, pet 에테르 중 20-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(8 g, 17.83 mmol, 37.62% 수율)를 갈색 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 314.27 $[M+H]^+$.

[1428] **단계-2:**

[1429] THF(20 mL) 중 tert-부틸 4-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(8 g, 25.53 mmol)의 교반된 용액에 THF 중 보란 테트라하이드로푸란 착체 용액 1.0 M(1 M, 63.82 mL)을 -10℃에서 적가하고 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 -10℃로 냉각시키고 35% 과산화수소(3.47 g, 102.11 mmol, 3.16 mL) 이어서 수산화나트륨(1 M, 51.05 mL)으로 급랭시키고 다시 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 aq. 포화 아황산나트륨(100 mL) 용액으로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, pet 에테르 중 10-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸(3S,4S)-3-하이드록시-4-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트(6 g, 17.28 mmol, 67.68% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 332.37 $[M+H]^+$.

[1430] **단계-3:**

[1431] DMSO(60 mL) 중 tert-부틸(3S,4S)-3-하이드록시-4-(1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트(6 g, 18.1 mmol)의 교반된 용액에 N-요오도숙신이미드(6.11 g, 27.16 mmol)를 조금씩 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼

합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉수(100 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 X 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카, 100-200, pet 에테르 중 20-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸(3S,4R)-3-하이드록시-4-(3-요오도-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트(6.5 g, 12.93 mmol, 71.44% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 458.19 $[M+H]^+$.

[1432] **단계-4:**

[1433] 디옥산(60 mL) 중 tert-부틸(3S,4R)-3-하이드록시-4-(3-요오도-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트(6 g, 13.12 mmol) 및 3-(4-메톡시벤질)디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(4.61 g, 19.68 mmol)의 교반된 용액에 3염기성 인산칼륨(5.57 g, 26.24 mmol) 및 구리(I) 요오다이드(1.25 g, 6.56 mmol)를 첨가하고 트랜스-1,2-디아미노사이클로헥산(749.1 mg, 6.56 mmol)을 RT에서 질소 가스 하에 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하고 100℃에서 6시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 감압 하에 증발시켰다. 물질을 물(100 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시키고 실리카 겔(100-200 메쉬, 용리액으로서 pet-에테르 중 30-50% 에틸 아세테이트) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸(3S,4S)-3-하이드록시-4-(3-(3-(4-메톡시벤질)-2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-카르복실레이트(5.5 g, 8.07 mmol, 61.54% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 564.52 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.48(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.24(d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.03(d, *J*= 8.8 Hz, 1H), 6.87(d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 4.84(s, 3H), 4.15(bs, 1H), 3.95(bs, 1), 3.93(s, 3H), 3.90(t, *J*= 6.8 Hz, 1H), 3.89-3.86(m, 1H). 3.72(s, 3H), 3.62 - 3.57(m, 1H), 2.94(t, *J*= 6.8 Hz, 2H), 2.86 - 2.56(bs, 3H), 1.75 - 1.63(m, 2H), 1.43(s. 9H).

[1434] **단계-5:**

[1435] DCM(20 mL) 중 tert-부틸(3S, 4S)-3-하이드록시-4-[3-[3-[(4-메톡시페닐)메틸]-2,4-디옥소-헥사하이드로피리미딘-1-일]-1-메틸-인다졸-6-일]피페리딘-1-카르복실레이트(1.5 g, 2.66 mmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시키고 트리플루오로아세트산, 99%(910.33 mg, 7.98 mmol, 615.09 µL)를 적가한 다음 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 디에틸 에테르(25 mL)로 마쇄하여 3-[(4-메톡시페닐)메틸]-1-[1-메틸-6-[(3S,4S)-3-하이드록시-4-피페리딜]인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(0.055 g, 94.89 µmol, 3.57% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 464.34 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.81 - 8.73(bs, 1H), 8.64 - 8.52(bs, 1H), 7.55(d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.24(d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.0(d, *J*= 8.4 Hz, 1H), 6.88(d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 5.27(bs, 1H), 4.85(s, 2H), 4.01 - 3.86(m, 6H), 3.73(s, 3H), 3.39(bs, 2H), 3.04 - 2.82(m, 3H), 2.76 - 2.64(m, 2H), 1.94(bs, 2H).

[1436] **단계-6:**

[1437] TFA(4.70 mL) 중 3-[(4-메톡시페닐)메틸]-1-[1-메틸-6-[(3S,4S)-3-하이드록시-4-피페리딜]인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(0.5 g, 0.865 mmol, TFA 염)의 교반된 용액에 트리플루오로메탄술폰산(649.63 mg, 4.33 mmol, 380.34 µL)을 적가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 증발시키고 디에틸 에테르(10 mL) 및 펜탄(15 mL)으로 마쇄하였다. 조질 물질을 prep-HPLC로 정제하여 1-(6-((3S,4S)-3-하이드록시피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일) 디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(22 mg, 48.05 µmol, 5.55% 수율, TFA 염)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 344.36 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.56(s, 1H), 8.76(brs, 1H), 8.55(brs, 1H), 7.61(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.00(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.27(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.98 - 3.90(m, 6H), 3.40 - 3.39(m, 2H), 3.0 - 2.97(m, 1H), 2.84 - 2.71(m, 4H), 1.94 - 1.86(m, 2H).

[1438] Prep-HPLC 정제:

[1439] 컬럼/치수: X-BRIDGE C18(19*250*5um)

[1440] 이동상 A: 물 중 0.1%TFA

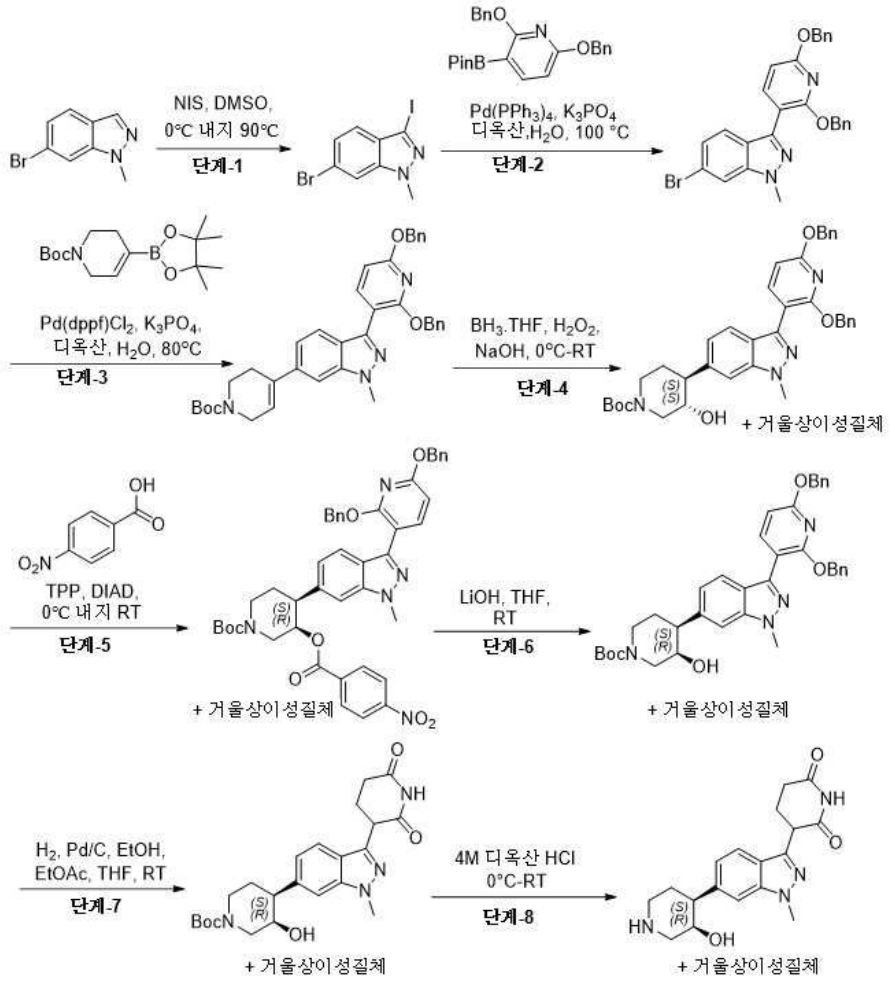
[1441] 이동상 B: 100% ACN(org)

[1442] 구배(시간/%B): 0/5,3/5,7/25,10/25,10.1/100,14/100,14.1/5,18/5

[1443] 유속: 18ml/분.

[1444] 용해도: 아세토니트릴 + THF + 물

[1445] **3-(6-((3R,4S)-3-하이드록시피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1446]

[1447] **단계-1:**

[1448] DMSO(200 mL) 중 6-브로모-1-메틸-인다졸(20 g, 94.76 mmol)의 교반된 용액에 N-요오도숙신이미드(25.58 g, 113.71 mmol)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉 포화 나트륨 티오술페이트(200 mL) 용액으로 급랭시켰다. 고체 침전물을 여과하고 건조시켜 6-브로모-3-요오도-1-메틸-인다졸(30 g, 58.56 mmol, 61.79% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 337.15 $[M+H]^+$.

[1449] **단계-2:**

[1450] 디옥산(320 mL) 및 물(80 mL) 중 6-브로모-3-요오도-1-메틸-인다졸(15 g, 44.52 mmol)의 교반된 용액에 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(18.58 g, 44.52 mmol) 및 3염기성 인산칼륨(28.35 g, 133.55 mmol)을 RT에서 질소 가스 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(0)(5.14 g, 4.45 mmol)을 첨가하고 TLC 및 LCMS로 모니터링하면서 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조질을 물(250 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(250 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 증발시켰다. 조질 물질을 실리카 겔

(230-400 메쉬, 용리액으로서 pet-에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(7 g, 11.89 mmol, 26.71% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 500.18 $[M+H]^+$.

[1451] **단계-3:**

[1452] 디옥산(40 mL) 및 물(10 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(4.5 g, 8.99 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(4.17 g, 13.49 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 무수 3염기성 인산칼륨(1.91 g, 8.99 mmol)을 RT에서 질소 가스 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기한 다음 $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$(734.41 mg, 0.899 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고, 물(150 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 X 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, pet 에테르 중 20-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(4.5 g, 4.89 mmol, 54.35% 수율)를 갈색 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 603.43 $[M+H]^+$.

[1453] **단계-4:**

[1454] THF(40 mL) 중 tert-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(4.50 g, 7.47 mmol)의 교반된 용액에 THF 중 보란 테트라하이드로푸란 착체 용액 1.0 M(1 M, 18.67 mL)을 0℃에서 적가하고 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 35% 과산화수소(1.02 g, 29.86 mmol, 923.36 µL) 이어서 수산화나트륨(1 M, 14.93 mL)으로 급랭시키고 다시 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 aq. 포화 아황산나트륨(50 mL) 용액으로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, pet 에테르 중 10-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 (3S)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(3.2 g, 4.02 mmol, 53.86% 수율)를 점착성 무색 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 621.49 $[M+H]^+$.

[1455] **단계-5:**

[1456] THF(50 mL) 중 tert-부틸 (3S)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(4.50 g, 7.47 mmol) 및 4-니트로벤조산(1.62 g, 9.67 mmol)의 교반된 용액에 트리페닐포스핀(3.38 g, 12.89 mmol)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 10분 동안 교반한 후, 디이소프로필 아조디카르복실레이트(2.61 g, 12.89 mmol, 2.54 mL)를 0℃에서 적가하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(100 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 X 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피 실리카(100-200, pet 에테르 중 20-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 (3R)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-(4-니트로벤조일)옥시-피페리딘-1-카르복실레이트(1.6 g, 1.94 mmol, 60.25% 수율)를 담황색 고무질 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 770.2 $[M+H]^+$.

[1457] **단계-6:**

[1458] 물(4 mL), THF(12 mL) 중 tert-부틸 (3R)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-(4-니트로벤조일)옥시-피페리딘-1-카르복실레이트(1.6 g, 2.08 mmol)의 교반된 용액에 수산화리튬(149.32 mg, 6.24 mmol)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 X 80 mL)로 추출하였다. 유기 층을 중탄산나트륨 수용액(50 mL)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하였다. 조질 물질을 디에틸 에테르(100 mL)로 마쇄하여 tert-부틸 (3R,4S)-4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 1.80 mmol, 86.39% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 621.32 $[M+H]^+$.

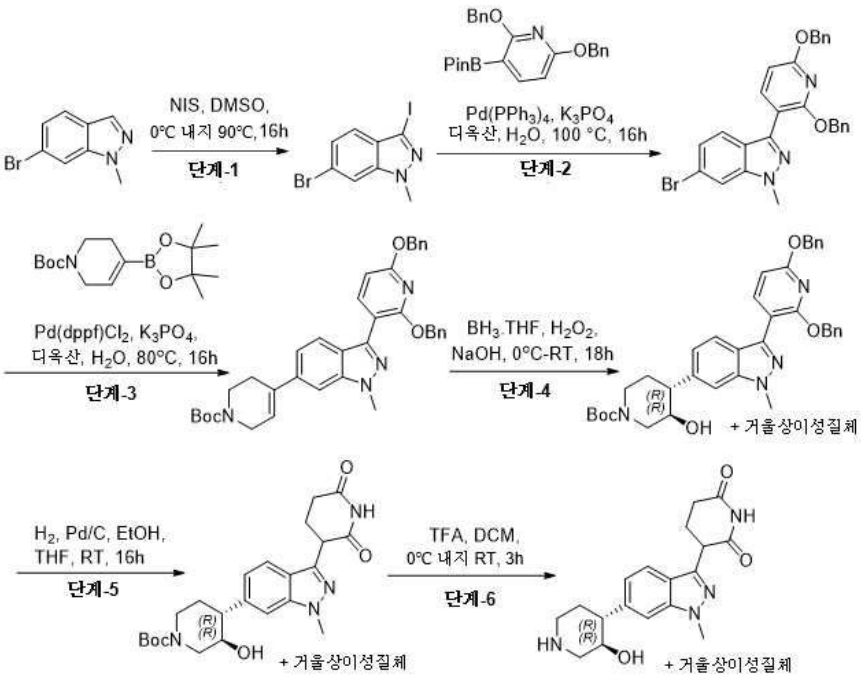
[1459] **단계-7:**

[1460] THF(3 mL), EtOAc(3 mL) 및 에탄올(1.5 mL) 중 tert-부틸 (3R,4S)-4-(3-(2,6-비스(벤질옥시)피리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(0.1 g, 0.161 mmol)의 교반된 용액에 10% 탄소 상 팔라듐(0.1g, 0.939 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 수소 주머니 압력 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 DCM(50 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 수집하고 감압 하에 증발시켰다. 조질 물질을 디에틸 에테르(100 mL)로 마쇄하여 tert-부틸 (3R,4S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(35 mg, 78.79 μmol, 48.91% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 443.33 $[M+H]^+$.

[1461] **단계-8:**

[1462] DCM(15 mL) 중 tert-부틸 (3R,4S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(0.05 g, 0.112 mmol)의 교반된 용액에 디옥산 중 4.0 M HCl(4 M, 0.5 ml, 333.33 μL)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고 조질 물질을 디에틸 에테르(15 mL) 및 펜탄(10 mL)으로 마쇄하여 3-[1-메틸-6-[(3R,4S)-3-하이드록시-4-피페리딜]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(38 mg, 99.87 μmol, 88.39% 수율, HCl 염)을 회백색 고체로서 수득하였다. 생성물은 *R,S* 및 *S,R* 거울상이성질체의 혼합물이었으며, 입체화학은 임의로 할당하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 343.33 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.85(s, 1H), 8.93(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.64(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.09(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.40(br s, 1H), 4.36 - 4.32(m, 1H), 4.11(s, 1H), 3.98(s, 3H), 3.48 - 3.38(m, 1H), 3.21 - 3.20(m, 2H), 3.13 - 3.03(m, 2H), 2.73 - 2.58(m, 2H), 2.50 - 2.36(m, 2H), 2.19 - 2.16(m, 1H), 1.82 - 1.79(m, 1H).

[1463] **3-[1-메틸-6-[(3R,4R)-3-하이드록시-4-피페리딜]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온의 합성**



[1464]

[1465] **단계-1:**

[1466] DMSO(200 mL) 중 6-브로모-1-메틸-인다졸(20 g, 94.76 mmol)의 교반된 용액에 N-요오도숙신이미드(25.58 g, 113.71 mmol)를 0℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 빙냉 포화 나트륨 티오술페이트(200 mL) 용액으로 급랭시켰다. 반응 혼합물 중 고체 침전물을 감압 하에 여과하고 건조시켜 6-브로모-3-요오도-1-메틸-인다졸(30 g, 58.56 mmol, 61.79% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 337.15 $[M+H]^+$.

[1467] **단계-2:**

[1468] 디옥산(320 mL) 및 물(80 mL) 중 6-브로모-3-요오도-1-메틸-인다졸(15 g, 44.52 mmol)의 교반된 용액에

2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(18.58 g, 44.52 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(5.14 g, 4.45 mmol)을 RT에서 질소 가스 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 탈기한 후, 3염기성 인산칼륨을 첨가하고(28.35 g, 133.55 mmol) 반응물을 가열 시 100℃에서 16시간 동안 유지하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 감압 하에 증발시켰다. 수득된 조질을 물(50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 증발시켜 조질을 수득하였다. 조질을 실리카 겔(230-400 메쉬, 용리액으로서 pet-에테르 중 0-30% EtOAc) 상에서 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(7 g, 11.89 mmol, 26.71% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 502.19 $[M+H]^+$.

[1469] **단계-3:**

[1470] 디옥산(40 mL) 및 물(10 mL) 중 6-브로모-3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸(4.5 g, 8.99 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(4.17 g, 13.49 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 무수 3염기성 인산칼륨(1.91 g, 8.99 mmol)을 RT에서 질소 가스 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하였다. 탈기한 후 $PdCl_2(dppf)CH_2Cl_2$(734.41 mg, 899.31 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(2 X 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질을 수득하였다. 조질 화합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 메쉬 100-200, pet 에테르 중 20-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(4.5 g, 4.89 mmol, 54.35% 수율)를 갈색 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 603.43 $[M+H]^+$.

[1471] **단계-4:**

[1472] THF(40 mL) 중 tert-부틸 4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(4.50 g, 7.47 mmol)의 교반된 용액에 THF 중 보란 테트라하이드로푸란 착체 용액 1.0 M(1 M, 18.67 mL)을 0℃에서 적가하고 반응 혼합물을 RT에서 1시간 동안 교반하였다. 그 후 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 과산화수소 35%(1.02 g, 29.86 mmol, 923.36 μL) 이어서 수산화나트륨(1 M, 14.93 mL)으로 급랭시키고 다시 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 반응 혼합물을 aq. 포화 아황산나트륨(50 mL) 용액으로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질을 수득하였다. 조질 화합물을 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, pet 에테르 중 10-20% 에틸 아세테이트)로 정제하여 원하는 생성물 tert-부틸 (3R,4R)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(3.2 g, 4.02 mmol, 53.86% 수율)을 점착성 무색 액체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 621.49 $[M+H]^+$.

[1473] **단계-5:**

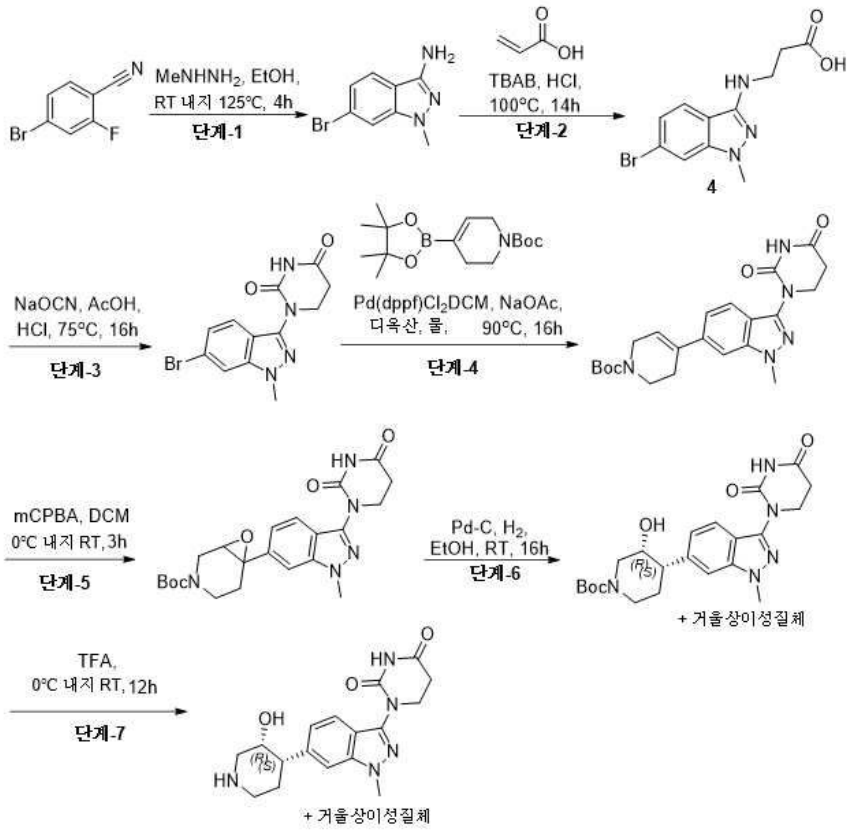
[1474] THF(30 mL) 및 에탄올(30 mL) 중 tert-부틸 (3R,4R)-4-[3-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(3.2 g, 5.16 mmol)의 교반된 용액에 10% 탄소 상 팔라듐(3.29 g, 30.93 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 수소 주머니 압력 하에 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 에틸 아세테이트(50 mL)로 세척하였다. 유기 층을 수집하고 감압 하에 증발시켜 조질 생성물을 수득하였다. 생성된 조질을 디에틸 에테르(30 mL)로 마쇄하여 tert-부틸 (3R,4R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(2.5 g, 5.62 mmol, 108.93% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.78(s, 1H), 7.58(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46(s, 1H), 7.03(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.83(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.28(m, 1H), 4.17(bs, 2H), 3.96(s, 3H), 3.52(bs, 1H), 2.86 - 2.53(bs, 4H), 2.88 - 2.68(m, 1H), 2.21 - 2.09(m, 1H), 1.82 - 1.08(m, 2H), 1.43(s. 9H). LCMS(ES^+): *m/z* 443.46 $[M+H]^+$

[1475] **단계-6:**

[1476] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 (3R,4R)-4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(0.80 g, 1.81 mmol)의 교반 용액을 0℃로 냉각시켰다. TFA(618.42 mg, 5.42 mmol, 417.85

μL)를 적가하고 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켜 조질 화합물을 수득하고 이를 디에틸 에테르로 마쇄하여 3-[1-메틸-6-[(3R,4R)-3-하이드록시-4-피페리딜]인다졸-3-일]피페리딘-2,6-디온(700 mg, 1.53 mmol, 84.49% 수율, TFA 염)을 백색 고체로서 수득하였다. 생성물은 *R,R* 및 *S,S* 거울상이성질체의 혼합물이었고, 입체화학은 임의로 할당하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.83(s, 1H), 8.74 - 8.71(bs, 1H), 8.56 - 8.50(bs, 1H), 7.58(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.37(s, 1H), 7.00(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.42(bs, 1H), 4.38 - 4.31(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.82(bs, 2H), 3.48 - 3.22(bs, 2H), 3.07 - 2.91(m, 1H), 2.82 - 2.54(m, 3H), 2.42 - 2.39(m, 1H), 2.23 - 2.11(m, 1H), 1.92(bs, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 343.37 [M+H]$^+$

[1477] **1-(6-((3R,4S)-3-하이드록시피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 합성**



[1478]

[1479] **단계-1:**

[1480] EtOH(500 mL) 중 4-브로모-2-플루오로-벤조니트릴(25.0 g, 125 mmol)의 교반된 용액에 물 중 85% 메틸 하이드라진(65 mL)을 -28℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 125℃에서 1L 오토클레이브에서 4시간 동안 추가로 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 냉수(2 L)로 희석하고 30분 동안 교반하였다. 침전물을 여과하고 냉수(1 L)로 세척하고 잘 건조시켜 6-브로모-1-메틸-1H-인다졸-3-아민(21.0 g, 67.71% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^-$): *m/z* 226.9 [M - H]$^-$

[1481] **단계-2:**

[1482] 수성 HCl(2M)(1.2 L) 중 6-브로모-1-메틸-1H-인다졸-3-아민(120.0 g, 530.8 mmol)의 교반된 용액에 테트라부틸암모늄 브로마이드(17.11 g, 53.08 mmol)를 28℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 교반하고 아크릴산(45.9 g, 636.96 mmol, 43.67 mL)을 55℃에서 적가하였다. LCMS 및 TLC에 의해 진행을 모니터링하면서 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 냉수(2.5 L)로 희석하고 30분 동안 교반하였다. 수성 층을 중탄산나트륨 수용액(1L)을 사용하여 염기성화하고 1시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고 냉수(1 L)로 세척하고 잘 건조시켜 3-((6-브로모-1-메틸-1H-인다졸-3-일)아미노) 프로판산(85.0 g, 48.28% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 297.57 [M+H]$^+$

[1483] **단계-3:**

[1484] AcOH(700 mL) 중 3-((6-브로모-1-메틸-1H-인다졸-3-일)아미노)프로판산(50.0 g, 167.71 mmol)의 교반된 용액에 시안산나트륨(21.8 g, 335.42 mmol)을 28℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 12시간 동안 교반하였다. 수성 HCl(4 M, 500 mL)을 적가하고 반응물을 75℃에서 4시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 1시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고 잘 건조시켜 1-(6-브로모-1-메틸-1H-인다졸-3-일)디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(26.0 g, 47.5% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 323.32 $[M+H]^+$

[1485] **단계-4:**

[1486] 1,4 디옥산(196 mL) 및 물(49 mL) 중 1-(6-브로모-1-메틸-1H-인다졸-3-일)디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(**5**)(10.0 g, 30.95 mmol) tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(14.35 g, 46.42 mmol)의 교반된 용액에 첨가하였다. 무수 아세트산나트륨(6.35 g, 77.36 mmol)을 28℃에서 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에 10분 동안 탈기하고 $Pd(dppf)Cl_2$ DCM(1.26 g, 1.55 mmol)을 첨가하고 다시 아르곤 분위기 하에 10분 동안 탈기하였다. 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트를 통해 여과하였다. 셀라이트 베드를 에틸 아세테이트(300 mL)로 세척하였다. 여액을 증발시켜 조질을 수득하고 이를 물(200 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 수집하고 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 증발시켜 조질을 수득하였다. 조질을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 100-200 메쉬(용리액으로서 pet 에테르 중 0-90 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(10.0 g, 58.69% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 426.39 $[M+H]^+$

[1487] **단계-5:**

[1488] DCM(80 mL) 중 tert-부틸 4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트(2.0 g, 4.7 mmol)의 교반된 용액에 m-CPBA(1.62 g, 9.40 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(60 mL)으로 희석하고 DCM(2 x 30 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 수집하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 증발시켜 조질을 수득하였다. 조질을 디에틸 에테르(60 mL)로 마쇄하여 tert-부틸 6-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-7-옥사-3-아자비사이클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트(1.08 g, 39.39% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 442.43 $[M+H]^+$

[1489] **단계-6:**

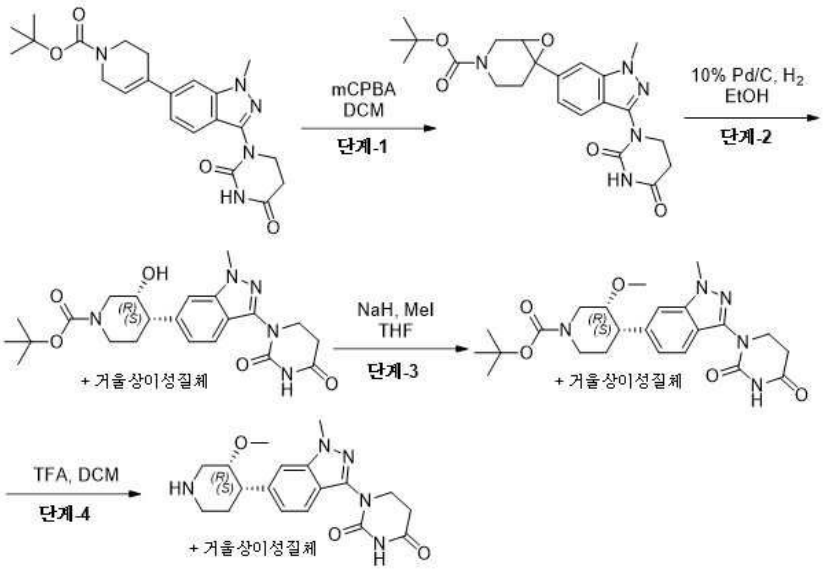
[1490] 에탄올(200 mL) 중 tert-부틸 6-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-7-옥사-3-아자비사이클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트(5.0 g, 11.33 mmol)의 교반된 용액에 10% 탄소 상 팔라듐 50% 습식 기준(5.0 g, 11.33 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 DCM 중 10% MeOH(100 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고 이를 디에틸 에테르(25 mL) 및 펜탄(25 mL)으로 마쇄하여 tert-부틸 (3R,4S)-4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(3.9 g, 66.08% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^-): *m/z* 442.14 $[M-H]^-$

[1491] **단계-7:**

[1492] DCM(30 mL) 중 tert-부틸 (3R,4S)-4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(2.0 g, 4.51 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오르아세트산(1.74 g, 22.55 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 28℃에서 12시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 조질 화합물을 디에틸 에테르(30 mL)로 마쇄하고 침전된 고체를 여과하고 건조시켜 1-(6-((3R,4S)-3-하이드록시피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(1.91 g, 49.47% 수율, TFA 염)을 회백색 고체로서 수득하였다. 생성물은 *R,S* 및 *S,R* 거울

상이성질체의 혼합물이었고, 입체화학은 임의로 할당하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.55(s, 1H), 8.72(bs, 1H), 8.30(bs, 1H), 7.58(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.08(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.41(bs, 1H), 4.13(bs, 1H), 3.99 - 3.88(m, 5H), 3.38 - 3.06(m, 5H), 2.74(t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.45 - 2.31(m, 1H), 1.84(d, *J* = 8.8 Hz, 1H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 343.92 [M+H]$^+$

[1493] **1-[1-메틸-6-[(3R,4S)-3-메톡시-4-피페리딜]인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온의 합성**



[1494]

[1495] **단계-1:**

[1496] DCM(20 mL) 중 tert-부틸 4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(2 g, 4.70 mmol)의 교반된 용액에 메타-클로로퍼옥시벤조산(1.22 g, 7.05 mmol)을 0℃에서 첨가하고 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(50 vol)으로 희석하고, 포화 $NaHCO_3$ 비술파이트(30 vol), 포화 탄산칼륨(30 vol)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 물질을 수득하였다. 조질 물질을 역상 컬럼 크로마토그래피(Reveleris C18, 40g, A: 물 중 아세트산암모늄, B: ACN, 0-70% 구배)로 정제하여 tert-부틸 6-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-7-옥사-3-아자비사이클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트(1 g, 1.90 mmol, 40.41% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 442.26 [M+H]$^+$.

[1497] **단계-2:**

[1498] 에탄올(10 mL) 중 tert-부틸 6-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-7-옥사-3-아자비사이클로[4.1.0]헵탄-3-카르복실레이트(1 g, 2.27 mmol)의 교반된 용액을 질소로 2분 동안 탈기하였다. 혼합물에 10% 탄소 상 팔라듐, 50% 습식(500.00 mg, 4.70 mmol)을 첨가하고 RT에서 수소 주머니 하에 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1:1 MeOH:DCM(100 vol)으로 희석하고, 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 감압 하에 농축하여 조질을 수득하였다. 조질을 역상 컬럼 크로마토그래피(Reveleris C18, 40g, 0-50% A: 물 중 0.1% 아세트산암모늄, B:ACN)로 정제하여 tert-부틸 (3R,4S)-4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(0.55 g, 1.19 mmol, 52.59% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 444.62 [M+H]$^+$.

[1499] **단계-3:**

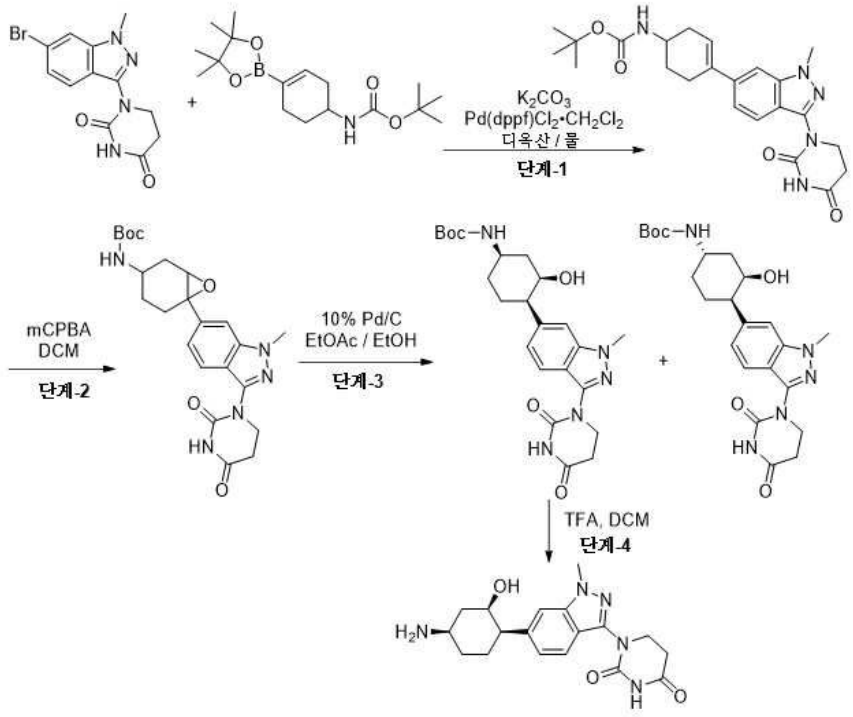
[1500] THF(5 mL) 중 tert-부틸 (3R,4S)-4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-하이드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(300 mg, 676.45 μmol)의 교반된 용액에 수소화나트륨 미네랄 오일 중 60% 분산액(81.17 mg, 2.03 mmol)을 첨가한 다음, 반응물을 1시간 동안 RT에서 교반하고, 다시 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 다음 요오도메탄(211.23 mg, 1.49 mmol, 92.65 μL)을 반응 혼합물에 첨가하고 RT에서 4시간 동안 계속 교반하였다. SM이 소모되면 TLC에 의해 확인한 다음, 반응 혼합물을 포화 염화암모늄 용액으로 급랭시키고

에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수 용액으로 추가로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고 230-400 실리카 메쉬(5-10% MeOH-DCM)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 tert-부틸 (3R,4S)-4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메톡시-피페리딘-1-카르복실레이트(40 mg, 76.94 μmol, 11.37% 수율)를 무색 액체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 480.55 $[M+Na]^+$.

[1501] **단계-4:**

[1502] DCM(3 mL) 중 tert-부틸 (3R,4S)-4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-메톡시-피페리딘-1-카르복실레이트(40 mg, 87.43 μmol)의 교반된 용액에 TFA(0.5 mL)를 0℃에서 첨가하고 생성된 현탁액을 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(5 mL x 2)로 마쇄하여 1-[1-메틸-6-[(3R,4S)-3-메톡시-4-피페리딜]인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(40 mg, 72.12 μmol, 82.49% 수율, TFA 염)을 수득하였다. 생성물은 *R,S* 및 *S,R* 거울상이성질체의 혼합물이었고, 입체화학은 임의로 할당하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 358.17 $[M+H]^+$.

[1503] **tert-부틸 1-[1-메틸-6-[(1R,2R,4R)-4-아미노-2-하이드록시-사이클로헥실]인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온의 합성**



[1504]

[1505] **단계-1:**

[1506] 디옥산(8 mL) 및 물(2 mL) 중 1-(6-브로모-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(1 g, 3.09 mmol) 및 tert-부틸 N-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)사이클로헥스-3-엔-1-일]카르바메이트(1.00 g, 3.09 mmol)의 용액에 탄산칼륨(과립형)(1.28 g, 9.27 mmol)을 RT에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분 동안 탈기하고 Pd(dppf)Cl_2(22.61 mg, 30.90 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가 5분 동안 탈기하고 이를 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 물(50 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액(50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 물질을 수득하고, 이를 Davisil 실리카 및 용리액으로서 5% EA:pet 에테르를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 tert-부틸 N-[4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]사이클로헥스-3-엔-1-일]카르바메이트(0.9 g, 1.99 mmol, 64.35% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 440.40 $[M+H]^+$.

[1507] **단계-2:**

[1508] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 N-[4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]사이클로헥스-3-

엔-1-일]카르바메이트(0.1 g, 227.53 μmol,)의 용액에 mCPBA(78.53 mg, 455.06 μmol을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 물(30 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(Davisil 실리카, 용리액으로서 50% EA: pet 에테르)로 정제하여 tert-부틸 N-[6-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-7-옥사비사이클로[4.1.0]헵탄-3-일]카르바메이트(0.06 g, 84.16 μmol, 36.99% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 456.39 $[M+H]^+$.

[1509] **단계-3:**

[1510] 실온에서 에틸 아세테이트(50 mL) 중 tert-부틸 N-[6-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-7-옥사비사이클로[4.1.0]헵탄-3-일]카르바메이트(5.4 g, 11.85 mmol)의 용액에 10% Pd/C, 50% wt. 기준(5.4 g, 131.72 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 수소 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 감압 하에 농축하여 조질 물질을 수득하고, 이를 물 중 0.1% 포름산 및 ACN을 사용하여 역상으로 정제하여 tert-부틸 N-[(1R,3R,4R)-4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-하이드록시-사이클로헥실]카르바메이트(피크 1, 1 g, 1.69 mmol, 14.26% 수율) 및 tert-부틸 N-[(1S,3R,4R)-4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-하이드록시-사이클로헥실]카르바메이트(피크 2, 0.5 g, 927.28 μmol, 7.82% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

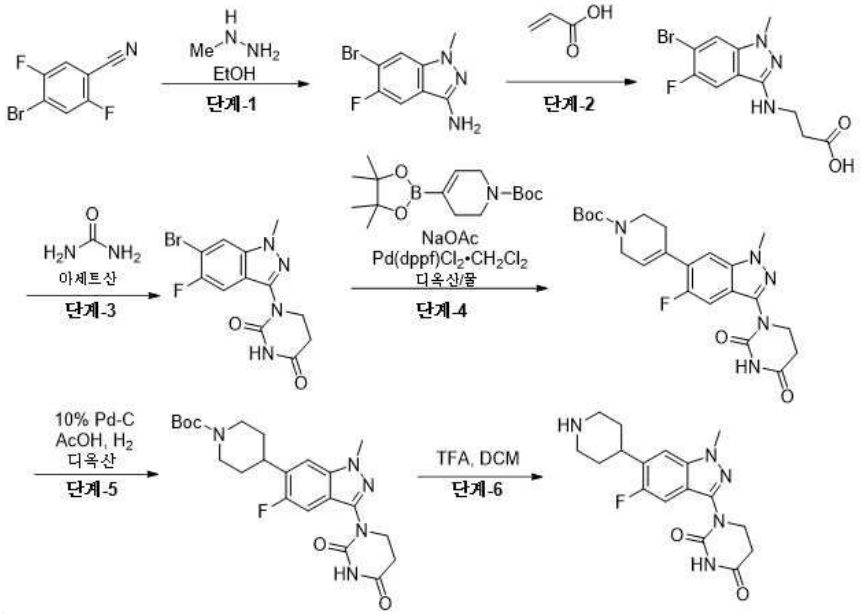
[1511] 피크 1: LCMS(ES$^+$): *m/z* 458.35 $[M+H]^+$.

[1512] 피크 2: LCMS(ES$^+$): *m/z* 458.20 $[M+H]^+$.

[1513] **단계-4:**

[1514] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 N-[(1R,3R,4R)-4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-3-하이드록시-사이클로헥실]카르바메이트(550 mg, 1.20 mmol)의 교반된 용액에 TFA(1.71 g, 15.03 mmol, 1.16 mL)를 0℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT로 가온시키고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 물질을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(40 mL)로 마쇄하여 1-[1-메틸-6-[(1R,2R,4R)-4-아미노-2-하이드록시-사이클로헥실]인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(600 mg, 1.13 mmol, 94.37% 수율, TFA 염)을 회백색 고체로서 수득하였다. 생성물의 입체화학은 임의로 할당하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 358.14 $[M+H]^+$.

[1515] **1-(5-플루오로-1-메틸-6-(피페리딘-4-일)-1H-인다졸-3-일)디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 합성**



[1516]

[1517] **단계-1:**

[1518] 에탄올(10 mL) 중 4-브로모-2,5-디플루오로-벤조니트릴(50 g, 229.36 mmol)의 용액에 메틸 하이드라진(12.68

g, 275.23 mmol)을 실온에서 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 가열하였다. 출발 물질이 소모된 후, 반응 혼합물을 빙냉수(500 mL)에 붓고, 침전물을 여과하고 진공 하에 건조시켜 조질 화합물을 수득하고, 이를 n-펜탄으로 마쇄하여 6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-아민(44 g, 167.66 mmol, 73.10% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 244.21 [M+H]$^+$.

[1519] **단계-2:**

[1520] 염산, 36% w/w aq. soln.(2 M, 256.08 mL) 중 6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-아민(25 g, 102.43 mmol)의 교반된 현탁액에 테트라부틸암모늄 브로마이드(3.30 g, 10.24 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물에 아크릴산(9.60 g, 133.16 mmol, 9.13 mL)을 이 온도에서 10분에 걸쳐 첨가하고 반응물을 추가 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 pH 6-7로 중성화하고 침전물을 여과하고 진공 하에 건조시켜 3-[(6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일) 아미노] 프로판산(24 g, 50.11 mmol, 48.92% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[1521] **단계-3:**

[1522] 아세트산(240 mL) 중 3-[(6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일) 아미노] 프로판산(24 g, 75.92 mmol)의 교반된 용액에 시안산나트륨(9.87 g, 151.84 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 75℃에서 12시간 동안 가열한 다음, 염화수소 수용액(4 M, 226.34 mL)을 반응 혼합물에 75℃에서 15분에 걸쳐 첨가하고 반응물을 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 격렬하게 교반하면서 0-5℃로 천천히 냉각시켰다. 침전된 고체를 여과하여 조질 물질을 수득하고, 이를 pet 에테르(100 mL)로 마쇄하여 1-(6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일) 헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(10 g, 27.54 mmol, 36.28% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 342.7 [M+H]$^+$.

[1523] **단계-4:**

[1524] 디옥산(10 mL) 중 1-(6-브로모-5-플루오로-1-메틸-인다졸-3-일)헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(500 mg, 1.47 mmol)의 교반된 용액에 tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트 6(679.81 mg, 2.20 mmol) 및 아세트산나트륨(360.71 mg, 4.40 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 탈기하고 $PdCl_2$(dppf)(107.25 mg, 146.57 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 가열하고 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하였다. 여액을 물 및 염수 용액으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 조질 물질을 수득하고 이를 용리액으로서 Pet-에테르 중 50-60%의 EtOAc를 사용하여 컬럼 크로마토그래피(Davisil 실리카)로 정제하여 tert-부틸 4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트 7(300 mg, 608 μmol, 41.5% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 444.53 [M+H]$^+$.

[1525] **단계-5:**

[1526] 에틸 아세테이트(10 mL) 및 THF(10 mL) 중 tert-부틸 4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-카르복실레이트(1.0 g, 2.25 mmol)의 교반된 용액에 PtO_2(153.62 mg, 676.48 μmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 수소 분위기(풍선) 하에 실온에서 16시간 동안 격렬하게 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트(100 mL)로 세척하였다. 여액을 농축하고 고진공 하에 건조시켜 조질 물질을 수득하고 이를 디에틸 에테르(10 mL)로 마쇄하여 tert-부틸4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일] 피페리딘 -1- 카르복실레이트(800 mg, 1.59 mmol, 70.42% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^-$): *m/z* 444.34 [M - H]$^-$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.53(s, 1H), 7.59(d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.37(d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 4.13(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.99(s, 1H), 3.90(t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.06(t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.87(s, 1H), 2.75(t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.81(d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.64(m, 1H), 1.43(s, 1H).

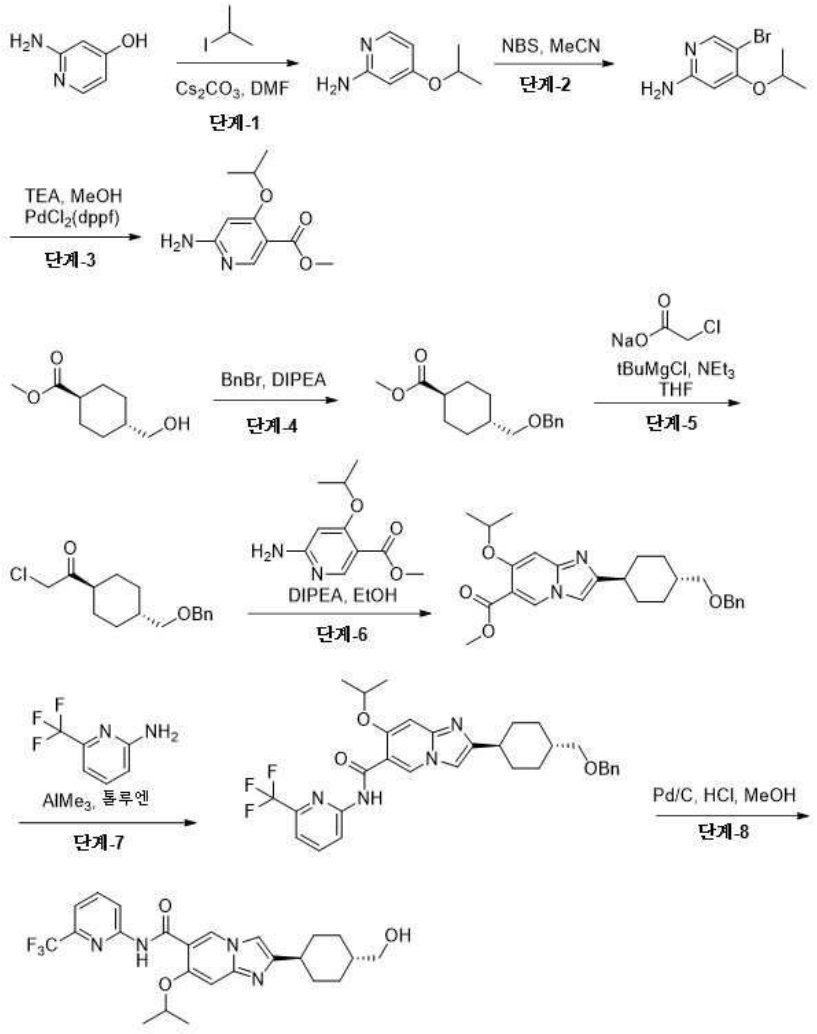
[1527] **단계-6:**

[1528] DCM(2.5 mL) 중 tert-부틸 4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일] 피페

리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 112.24 μmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시키고 TFA(12.80 mg, 112.24 μmol, 8.65 μL)를 5분에 걸쳐 첨가한 다음 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 톨루엔(10 mL)으로 공동 증류하고 디에틸 에테르(10 mL)로 마쇄하여 1-[5-플루오로-1-메틸-6-(4-피페리딜) 인다졸-3-일] 헥사하이드로피리미딘-2,4-디온(40 mg, 81.47 μmol, 72.59% 수율, TFA 염)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 346.80 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.55(s, 1H), 8.64(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.32(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.45(q, 1H), 4.01(s, 1H), 3.90(t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.15(m, 1H), 2.75(t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.95(m, 1H).

[1529] **F. 대표적인 화합물의 합성**

[1530] **2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드의 합성**



[1531]

[1532] **단계-1:**

[1533] DMF(400 mL) 중 2-아미노피리딘-4-올(38 g, 345.10 mmol)의 교반된 용액에 탄산세슘(134.93 g, 414.12 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 30분 후, 2-요오도프로판(50.17 g, 295.15 mmol, 29.51 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물(10 V)에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 10 V)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 4-이소프로폭시피리딘-2-아민(34 g, 187.66 mmol, 54.38% 수율)을 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 153.38 $[M+H]^+$

[1534] **단계-2:**

[1535] 아세토니트릴(400 mL) 중 4-이소프로폭시피리딘-2-아민(34 g, 223.40 mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고 30분

후 NBS(43.74 g, 245.74 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 확인된 바와 같이 반응 완료 시, 반응 혼합물을 물(10 V)에 붓고, 에틸 아세테이트(2 x 10 V)로 추출하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 70% EA/Pet 에테르)로 정제하여 5-브로모-4-이소프로폭시-피리딘-2-아민(22 g, 91.39 mmol, 40.91% 수율)을 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 231.09 $[M+H]^+$

[1536] **단계-3:**

[1537] 메탄올(100 mL) 중 5-브로모-4-이소프로폭시-피리딘-2-아민(5 g, 21.64 mmol)의 교반된 용액에 TEA(10.95 g, 108.18 mmol, 15.08 mL)를 실온에서 첨가하고 아르곤 가스로 30분 동안 퍼지하였다. 이어서 여기에 $PdCl_2$(dppf)(1.90 g, 2.60 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 400 psi 일산화탄소 압력으로 오토클레이브에 넣고 100℃에서 48시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 중성 알루미나(50% 에틸 아세테이트/Pet 에테르)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 6-아미노-4-이소프로폭시-피리딘-3-카르복실레이트(3.25 g, 13.76 mmol, 63.59% 수율)를 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 211.24 $[M+H]^+$

[1538] **단계-4:**

[1539] 밀봉된 튜브에서, 메틸 4-(하이드록시메틸)사이클로헥산카르복실레이트(37.5 g, 217.74 mmol), DIPEA(61.22 g, 473.65 mmol, 82.50 mL) 및 브로모메틸벤젠(64.80 g, 378.87 mmol, 45.00 mL)의 용액을 130℃에서 8시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 이를 물로 급랭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 조질 화합물을 수득하였다. 그런 다음 이를 컬럼 크로마토그램(pet 에테르 중 0 내지 15 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 4-(벤질옥시메틸) 사이클로헥산카르복실레이트(35 g, 133.41 mmol, 61.27% 수율)를 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34(m, 5H), 4.49(s, 2H), 3.66(s, 2H), 3.28(d, *J* = 6.36 Hz, 2H), 2.24(m, 1H), 1.99(t, *J* = 6.42 Hz, 2H), 1.90(q, *J* = 5.18 Hz, 2H), 1.62(m, 2H), 1.43(m, 2H), 1.00(m, 2H).

[1540] **단계-5:**

[1541] THF(1.28 L) 중 메틸 4-(벤질옥시메틸)사이클로헥산카르복실레이트(40 g, 152.47 mmol)의 교반된 용액에 나트륨 클로로아세테이트, 98%(71.04 g, 609.89 mmol) 및 TEA(61.71 g, 609.89 mmol, 85.01 mL)를 25℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 -10 내지 -5℃에서 냉각시킨 후, THF 중 2.0 M tert-부틸 염화마그네슘 용액(609.89 mmol)을 -10 내지 -5℃에서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 이 온도에서 교반한 다음 25℃까지 가온시키고 추가 5시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응물을 차가운 포화 염화암모늄 용액으로 급랭시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하여 생성물 1-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-2-클로로-에탄온(35 g, 124.65 mmol, 81.75% 수율)을 황색 액체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.34(m, 5H). 4.49(s, 2H), 4.32(s, 1H), 4.16(s, 2H), 3.29(d, *J* = 6.27 Hz, 2H), 2.61(q, *J* = 8.11 Hz, 1H), 1.93(d, *J* = 11.27 Hz, 3H), 1.41(m, 1H), 1.64(m, 2H), 1.05(m, 2H).

[1542] **단계-6:**

[1543] 에탄올(8 mL) 중 1-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-2-클로로-에탄온(11.22 g, 39.96 mmol)의 교반된 용액에 메틸 6-아미노-4-이소프로폭시-피리딘-3-카르복실레이트(6 g, 28.54 mmol) 및 DIPEA(55.33 g, 428.10 mmol, 74.57 mL)를 실온에서 첨가하고 100℃에서 밀봉된 튜브에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 10 V 물에 첨가하고, 에틸 아세테이트(2 x 10 V)로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(중성 알루미나, 30% EA/Pet 에테르)로 정제하여 메틸 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트(7 g, 14.43 mmol, 50.57% 수율)를 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 437.52 $[M+H]^+$

[1544] **단계-7:**

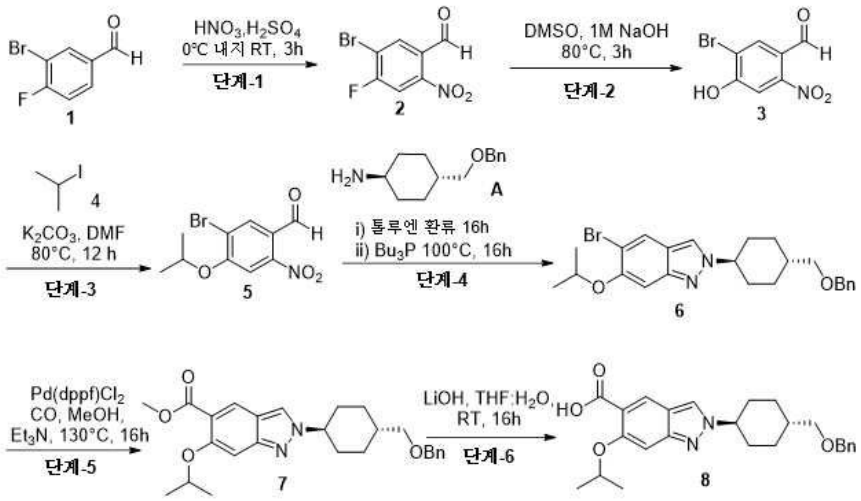
[1545] 톨루엔(50 mL) 중 메틸 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레

이트(3 g, 6.87 mmol)의 교반된 용액에 트리메틸알루미늄(990.83 mg, 13.74 mmol)을 0℃에서 첨가하고 반응물을 110℃에서 8시간 동안 가열하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 10 V 물 및 $NaHCO_3$ 용액(2 V)에 첨가한 다음 셀라이트를 통해 여과하고, 이를 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기 층을 분리하고 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x 10 V)로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 40% EA/Pet 에테르)로 정제하여 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(2.0 g, 3.11 mmol, 45.20% 수율)를 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 567.85 $[M+H]^+$

[1546] **단계-8:**

[1547] 메탄올(50 mL) 중 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(4 g, 7.06 mmol)의 용액에 팔라듐 /C(4 g, 7.06 mmol) 및 HCl(1.29 g, 35.30 mmol, 1.61 mL)을 실온에서 첨가하고 반응 혼합물을 수소 분위기(풍선) 하에 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 감압 하에 농축하였다. 조질을 aq. $NaHCO_3$ 용액(5 V)으로 염기성화하고 에틸 아세테이트(2 x 10 V)로 추출하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(3.2 g, 4.77 mmol, 67.54% 수율)를 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 477.42 $[M+H]^+$

[1548] **2-((1r,4r)-4-((벤질옥시)메틸)사이클로헥실)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복실산의 합성**



[1549]

[1550] **단계-1:**

[1551] 3-브로모-4-플루오로-벤즈알데하이드 **1**(500 g, 2.46 mol)을 기계적 교반기가 장착된 5 Lit 3-목 RBF에 채웠다. 황산(3 L)을 RT에서 한번에 첨가하고 0℃로 냉각시켰다. 발연 질산, 95%(500 mL)를 1시간에 걸쳐 적가하였고 그 동안 반응 혼합물은 걸쭉한 점성 갈색 액체로 천천히 변하였다. 반응물을 RT에서 2시간에 걸쳐 교반시켰다. 반응 혼합물을 냉수(10 L)에 천천히 붓고 3시간 동안 격렬하게 교반하였다. 침전된 고체를 여과 제거하고 조질 화합물을 다시 물(10 L)에 현탁하고, 격렬하게 교반하고, 여과하고 진공 하에 건조시켜 조질 생성물(580 g)을 수득하였다. 조질 화합물(580 g)을 pet 에테르(4 L)에 현탁하고, 격렬하게 교반하고, 여과 제거하였다. 동일한 운동을 pet 에테르(2 x 1 L)로 2회 이상 반복하고 여과하여 5-브로모-4-플루오로-2-니트로-벤즈알데하이드 **2**(372 g, 61% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38(s, 1H), 8.22(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.91(d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

[1552] **단계-2:**

[1553] DMSO(2.5 L) 중 5-브로모-4-플루오로-2-니트로-벤즈알데하이드(**2**)(250 g, 1.01 mol)의 교반된 용액에 수성 1N 수산화나트륨(2 L)을 RT에서 첨가하고 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 냉수(7 L)로 천천히 급랭시켰다. 비극성 불순물이 완전히 제거될 때까지 수성 층을 에틸 아세테이트(2 x

2 L)로 추출하였다. 수성 층을 2 M HCl 수용액(5 L)(P[H]~2-3)으로 산성화하고 생성물을 MTBE(2 x 2 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물(500 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 5-브로모-4-하이드록시-2-니트로-벤즈알데하이드 **3**(212 g, 85% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 12.39(bs, 1H), 10.03(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.52(s, 1H).

[1554] **단계-3:**

[1555] DMF(1.5 L) 중 5-브로모-4-하이드록시-2-니트로-벤즈알데하이드 **3**(210 g, 853.61 mmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(236 g, 1.71 mol)을 RT에서 첨가한 후 이소프로필 요오다이드 **4**(170 mL, 1.71 mol)를 첨가하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 빙냉수(5 L)에 붓고 격렬하게 1시간 동안 교반하였다. 침전된 고체를 여과하고 건조시켜 (262 g) 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 디에틸 에테르(100 mL)에 현탁하고, 10℃로 냉각시키고 슬러리를 즉시 여과하여 5-브로모-4-이소프로폭시-2-니트로-벤즈알데하이드(102 g)를 제1 작물로서 수득하였다. 여액을 감압 하에 농축하고 조질 화합물(128 g)을 다시 디에틸 에테르(50 mL)에 현탁하고, 10℃로 냉각시키고 슬러리를 즉시 여과하여 5-브로모-4-이소프로폭시-2-니트로-벤즈알데하이드(68 g)를 제2 작물로서 수득하였다. 두 작물을 함께 혼합하여 5-브로모-4-이소프로폭시-2-니트로-벤즈알데하이드 **5**(170 g, 69% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 286.05 [M+H]$^+$. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.30(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.51(s, 1H), 4.81 - 4.73(m, 1H), 1.48(d, *J* = 6 Hz, 6H).

[1556] **단계-4:**

[1557] 톨루엔(1 L) 중 5-브로모-4-이소프로폭시-2-니트로-벤즈알데하이드 **5**(100 g, 347.11 mmol)의 교반된 용액에 (1r, 4r) 4-(벤질옥시메틸)사이클로헥산아민 **A**(76 g, 347.11 mmol) 및 4Å 분자체(100 g, 347.11 mmol)를 RT에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 130℃에서 16시간 동안 가열하였다. TLC에 의해 쉬프 염기 형성을 확인한 후, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 트리부틸 포스핀(147 g, 728.93 mmol, 0.18 L)을 적가하고 반응물을 130℃(외부 욕 온도)에서 추가 16시간 동안 가열하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트(500 mL)를 사용하여 세척하였다. 여액을 물(500 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 조질 화합물을 실리카 겔(100-200 메쉬, 용리액으로서 pet 에테르 중 0-10% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-((1*r*,4*r*)-2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-5-브로모-6-이소프로폭시-인다졸 **6**(80 g, 173.85 mmol, 50.09% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 457.97 [M+H]$^+$

[1558] **단계-5:**

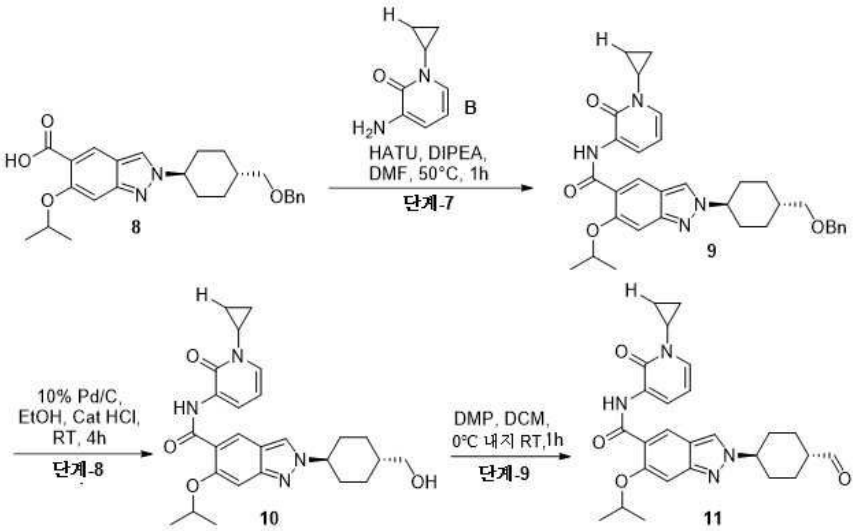
[1559] 메탄올(600 mL) 중 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-5-브로모-6-이소프로폭시-인다졸 **6**(80 g, 174.90 mmol)의 교반된 용액을 트리에틸아민(88 g, 874.50 mmol, 0.122 L)에 RT에서 오토클레이브에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 가스로 10분 동안 퍼지에 의해 탈기하고 Pd(dppf)Cl_2(6.4 g, 8.75 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 130℃에서 일산화탄소(300 PSI) 분위기 하에 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트 패드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트(100 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 생성된 조질을 이동상으로서 pet 에테르 중 45% -60% 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔(100-200 메쉬)로 정제하여 메틸 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실레이트 **7**(65 g, 133.78 mmol, 76.49% 수율)을 담갈색 점성 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 437.37 [M+H]$^+$

[1560] **단계-6:**

[1561] 메탄올(377 mL) 중 메틸 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실레이트 **7**(50 g, 114.54 mmol)의 교반된 용액에 물(377 mL) 중 수산화리튬, 일수화물 용액(19 g, 458.15 mmol, 12.73 mL)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 후, 반응 혼합물을 고진공 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 생성된 조질을 1N HCl을 사용하여 ~pH 2까지 산성화하고 에틸 아세테이트(2 x 1 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 고진공 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 생성된 조질을 디에틸 에테르(200 mL)로 마쇄하고, 고진공 하에 건조시켜 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실산 **8**(38 g, 87.61 mmol, 76.49% 수율)을 회백색 고체로서 수득하

였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 423.48 $[M+H]^+$

[1562] **2-((1r,4r)-4-((벤질옥시)메틸)사이클로헥실)-N-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드의 합성**



[1563]

[1564] **단계-7:**

[1565] DMF(110 mL) 중 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실산 **8**(11 g, 26.03 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(10.09 g, 78.09 mmol, 13.60 mL)를 첨가한 후 3-아미노-1-사이클로프로필-피리딘-2-온 **B**(4.69 g, 31.24 mmol) 및 HATU(14.85 g, 39.05 mmol)를 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 냉수(300 mL)로 천천히 급랭시키고 수성 층을 에틸 아세테이트(3 x 300 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물(15 g)을 수득하였다. 생성된 조질(15 g)을 실리카 겔(100-200 메쉬, 이동상으로서 pet 에테르 중 80% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-((1r,4r)-4-((벤질옥시)메틸)사이클로헥실)-N-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드 **9**(9 g, 14.28 mmol, 62.32% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 555.48 $[M+H]^+$

[1566] **단계-8:**

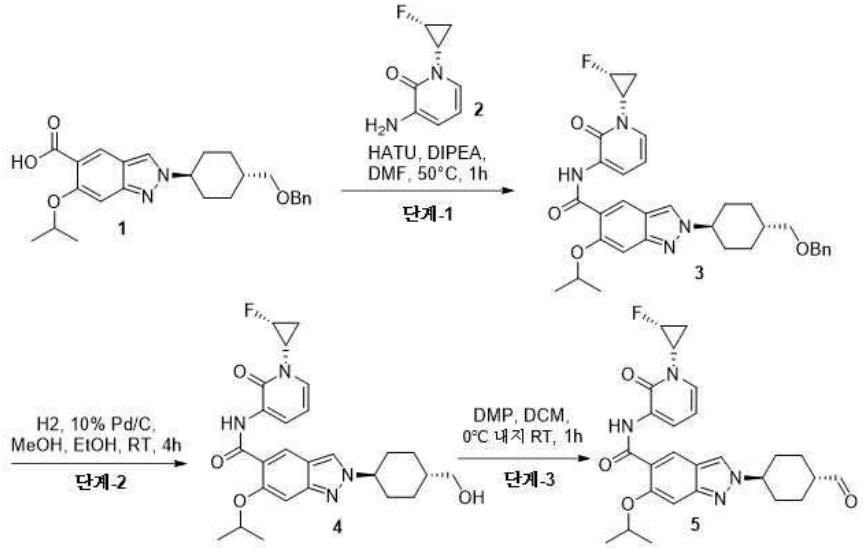
[1567] 메탄올(99.63 mL) 및 에탄올(99.63 mL) 중 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-N-(1-사이클로프로필-2-옥소-3-피리딜)-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복사미드 **9**(9 g, 16.23 mmol)의 교반된 용액에 10% 탄소 상 팔라듐 50% 습식 기준(9 g, 16.23 mmol) 및 염산, 36% w/w 수용액(591.60 mg, 16.23 mmol, 739.50 µL)을 첨가하고 반응 혼합물을 28℃에서 4시간 동안 수소 분위기 하에 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 DCM 중 10% 메탄올(500 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 중탄산나트륨의 포화 용액(250 mL)으로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물(10 g)을 수득하였다. 조질 화합물(10 g)을 디에틸 에테르(500 mL)에 현탁하고, 격렬하게 1시간 동안 교반하고 침전된 고체를 여과하고 건조시켜 N-(1-사이클로프로필-2-옥소-3-피리딜)-2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복사미드 **10**(6.8 g, 12.59 mmol, 77.58% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 465.41 $[M+H]^+$

[1568] **단계-9:**

[1569] DCM(70 mL) 중 N-(1-사이클로프로필-2-옥소-3-피리딜)-2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복사미드 **10**(6.8 g, 14.64 mmol)의 교반된 용액에 데스-마틴 페리오디난(15.52 g, 36.59 mmol)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 28℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 DCM(500 mL)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 중탄산나트륨(250 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물(8 g)을 수득하였다. 생성된 조질 생성물을 실리카 겔(100-200 메쉬, 이동상으로서 pet 에테르 중 40% 에틸 아세테이트)로 정제하고, 원하는 분획을 감압 하에 농축하여 N-(1-사이클로프로필-2-옥소-3-피리딜)-2-(4-포름일사이클로헥실)-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복사미

드 **11**(5 g, 6.16 mmol, 73 % 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 463.36 [M+H]$^+$

[1570] **N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-2-((1r,4S)-4-포름일사이클로헥실)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드의 합성**



[1571]

[1572] **단계-1:**

[1573] DMF(10 mL) 중 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실산 **1**(1 g, 2.37 mmol))의 교반된 용액에 DIPEA(305.89 mg, 2.37 mmol, 412.25 μL)를 첨가한 후 (1R)-3-아미노-1-[(2S)-2-플루오로사이클로프로필]피리딘-2-온 **2**(801.46 mg, 2.84 mmol, TFA 염) 및 HATU(899.92 mg, 2.37 mmol)를 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 RT로 냉각시키고 냉수(150 mL)로 천천히 급랭시키고 수성 층을 에틸 아세테이트(3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물(1.5 g)을 수득하였다. 생성된 조질(1.5 g)을 실리카 겔(100-200 메쉬, 이동상으로서 pet 에테르 중 25% 에틸 아세테이트)로 정제하여, 원하는 분획을 감압 하에 농축하여 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-6-이소프로폭시-N-[(1R)-2-옥소-1-[(2S)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]인다졸-5-카르복사미드 **3**(0.8 g, 377.18 μmol, 15.94% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 573.55 [M+H]$^+$

[1574] **단계-2:**

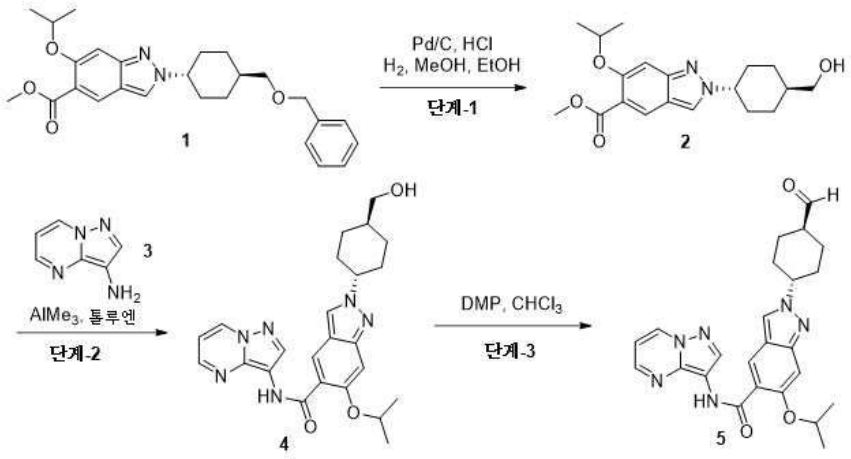
[1575] 메탄올(4 mL) 및 에탄올(4 mL) 중 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-6-이소프로폭시-N-[(1R)-2-옥소-1-[(2S)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]인다졸-5-카르복사미드 **3**(0.8 g, 1.40 mmol)의 교반된 용액에 10% 탄소 상 팔라듐 50% 습식 기준(0.8 g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 28℃에서 4시간 동안 수소 분위기 하에 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트(100 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축하여 조질 생성물(0.7 g)을 수득하였다. 조질 화합물(0.7 g)을 디에틸 에테르(10 mL)에 현탁하고, 격렬하게 10분 동안 교반하고 침전된 고체를 여과하고 건조시켜 2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-6-이소프로폭시-N-[(1R)-2-옥소-1-[(2S)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]인다졸-5-카르복사미드 **4**(0.4 g, 770.91 μmol, 55.18% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 483.41 [M+H]$^+$

[1576] **단계-3:**

[1577] DCM(35 mL) 중 2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-6-이소프로폭시-N-[(1R)-2-옥소-1-[(2S)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]인다졸-5-카르복사미드 **4**(3.5 g, 7.25 mmol)의 교반된 용액에 데스-마틴 페리오디난(7.69 g, 18.13 mmol)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 28℃에서 1시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 DCM(500 mL)으로 세척하였다. 합한 유기 층을 포화 수성 중탄산나트륨(300 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물(4 g)을 수득하였다. 생성된 조질 생성물을 실리카 겔(100-200 메쉬, 이동상으로서 pet 에테르 중 60% 에틸 아세테이트)로 정제하고, 원하는 분획을 감압 하에 농축하여 N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-2-

((1r,4S)-4-포름일사이클로헥실)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드 **5**(2.3 g, 4.79 mmol, 65.99 % 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 481.57 $[M+H]^+$

[1578] **2-((1r,4r)-4-포름일사이클로헥실)-6-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2H-인다졸-5-카르복사미드의 합성**



[1579]

[1580] **단계-1:**

[1581] 메탄올(10 mL) 및 에탄올(10 mL) 중 메틸 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실레이트 **1**(500 mg, 1.15 mmol)의 교반된 용액에 활성 탄소 상 팔라듐, 10 wt. %, (500 mg, 1.15 mmol) 및 염화수소(41.76 mg, 1.15 mmol, 0.6 mL)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기(풍선 압력) 하에 4시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 이를 셀라이트 베드를 통해 여과하고 메탄올(200 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 무색 겔을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트(200 mL)에 용해시켰다. 유기 층을 $NaHCO_3$ 용액(100 mL)으로 세척하고, 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔(100-200 메쉬) 및 용리액으로서 Pet. 에테르 중 0-60% EtOAc를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실레이트 **2**(330 mg, 781.13 μmol, 68.20% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 347.54(M+H)$^+$

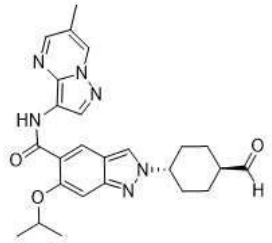
[1582] **단계-2:**

[1583] 톨루엔(5 mL) 중 메틸 2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실레이트 **2**(320 mg, 923.73 μmol)의 교반된 용액에 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 **3**(185.86 mg, 1.39 mmol) 및 톨루엔 중 트리메틸알루미늄 용액 2.0 M(66.59 mg, 923.73 μmol, 1 mL)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 NH_4Cl(100 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3x150 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 조질 화합물을 (실리카 겔 메쉬 100-200, 및 pet 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트 - 에틸 아세테이트로 용리된 생성물) 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-6-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-인다졸-5-카르복사미드 **4**(280 mg, 555.61 μmol, 60.15% 수율)를 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 449.66 $[M+H]^+$

[1584] **단계-3:**

[1585] 2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-6-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-인다졸-5-카르복사미드(270 mg, 601.98 μmol) 및 클로로포름(10 mL)의 용액에 데스-마틴 페리오디난(510.65 mg, 1.20 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 $NaHCO_3$(50 mL)으로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x150 mL)로 추출하고, 유기 층을 진공에서 농축하여 2-(4-포름일사이클로헥실)-6-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-인다졸-5-카르복사미드 **5**(250 mg, 526.32 μmol, 87.43% 수율)를 고무질 오일로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 447.64 $[M+H]^+$

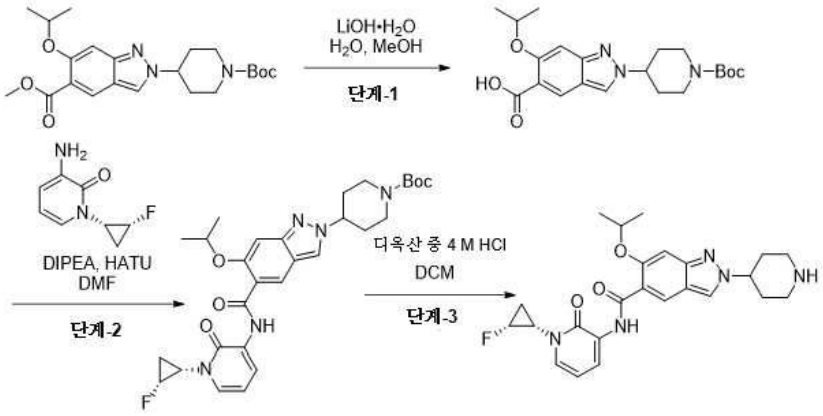
[1586] **2-(4-포름일사이클로헥실)-6-이소프로폭시-N-(6-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)인다졸-5-카르복사미드**



[1587]

[1588] 합성은 6-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민을 단계-2에서 사용한 것을 제외하고, 2-((1r,4r)-4-포름일사이클로헥실)-6-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2H-인다졸-5-카르복사미드의 합성과 동일하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 461.59 $[M+H]^+$

[1589] **N-[1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-2-옥소-3-피리딜]-6-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)인다졸-5-카르복사미드의 합성**



[1590]

[1591] **단계-1:**

[1592] 물(40 mL) 중 메틸 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실레이트(20 g, 47.90 mmol)의 교반된 용액에 메탄올(160 mL) 중 수산화리튬 일수화물의 용액, 98%(8.04 g, 191.62 mmol)를 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 고진공 하에 농축하고 잔류물을 1.5N HCl로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 고진공 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 마쇄하여 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실산(19 g, 46.53 mmol, 97.12% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 404.38 $[M+H]^+$

[1593] **단계-2:**

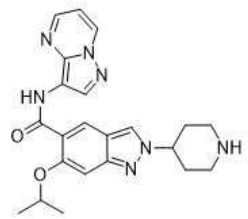
[1594] DMF(50 mL) 중 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실산(5 g, 12.39 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(4.80 g, 37.18 mmol, 6.48 mL) 이어서 3-아미노-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]피리딘-2-온(2.54 g, 12.39 mmol, HCl 염) 및 HATU(7.07 g, 18.59 mmol)를 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 물(250 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(150 x 3 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 분리하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, 이동상으로서 pet 에테르 중 80% 에틸 아세테이트)로 정제하여 tert-부틸 4-[6-이소프로폭시-5-[[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]카르바모일]인다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(3.8 g, 6.45 mmol, 52.06% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 554.78 $[M+H]^+$

[1595] **단계-3:**

[1596] DCM(5 mL) 중 tert-부틸 4-[5-[[1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-2-옥소-3-피리딜]카르바모일]-6-이소프로폭시-인다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(0.2 g, 361.26 μmol)의 교반된 용액에 1,4-디옥산 중 4.0M

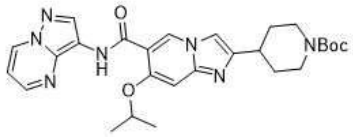
염화수소(2 mL)를 0℃에서 첨가하고 반응물을 2시간 동안 25℃에서 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 용매를 감압 하에 제거하여 조질 화합물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(5 mL)로 마쇄하였다. 디에틸 에테르 층을 따라내고 생성물을 감압 하에 건조시켜 N-[1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-2-옥소-3-피리딜]-6-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)인다졸-5-카르복사미드(0.18 g, 351.10 μmol, 97.19% 수율, HCl 염)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 454.47 $[M+H]^+$

[1597] **6-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-인다졸-5-카르복사미드**

[1598] 

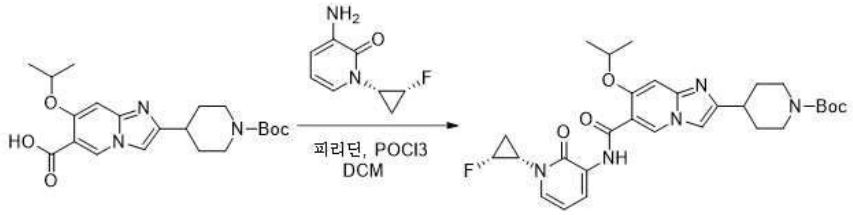
[1599] 합성은 단계-2에서 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민을 사용한 것을 제외하고, N-[1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-2-옥소-3-피리딜]-6-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)인다졸-5-카르복사미드의 합성과 동일하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 421.39 $[M+H]^+$

[1600] **Tert-부틸 4-[7-이소프로폭시-6-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카르바모일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트**

[1601] 

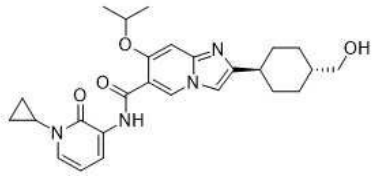
[1602] 합성은 단계-2에서 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민을 사용한 것을 제외하고, tert-부틸 4-(7-이소프로폭시-6-(피라졸로[1,5-a] 피리미딘-3-일카르바모일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성과 동일하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 520.51 $[M+H]^+$.

[1603] **tert-부틸 4-[7-이소프로폭시-6-[[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]카르바모일]이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성**

[1604] 

[1605] DCM(60 mL) 중 3-아미노-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]피리딘-2-온(2 g, 9.77 mmol, HCl 염), 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산(4.34 g, 10.75 mmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시킨 후 피리딘(19.33 g, 244.34 mmol, 19.76 mL) 및 포스포릴 트리클로라이드(4.50 g, 29.32 mmol, 2.74 mL)를 이 온도에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 물로 희석하고 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 플래시 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, DCM 중 2-3% MeOH)로 정제하여 tert-부틸 4-[7-이소프로폭시-6-[[2-옥소-1-[rac-(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]카르바모일]이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(3.6 g, 4.63 mmol, 47.36% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 554.48 $[M+H]^+$

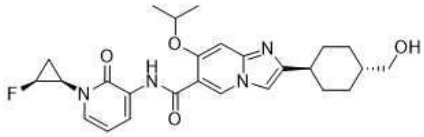
[1606] **N-(1-사이클로프로필-2-옥소-3-피리딜)-2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드**



[1607]

[1608] 합성은 단계-4에서 3-아미노-1-사이클로프로필-피리딘-2-온을 사용한 것을 제외하고, 6-(디플루오로메틸)-N-[2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]피리딘-2-카르복사미드의 합성과 동일하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 465.43 $[M+H]^+$

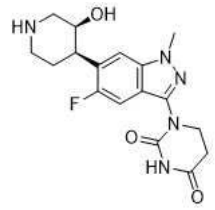
[1609] **2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[2-옥소-1-[(1R,2S)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드**



[1610]

[1611] 합성은 단계-4에서 3-아미노-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]피리딘-2-온을 사용한 것을 제외하고, 6-(디플루오로메틸)-N-[2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]피리딘-2-카르복사미드의 합성과 동일하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 483.68 $[M+H]^+$

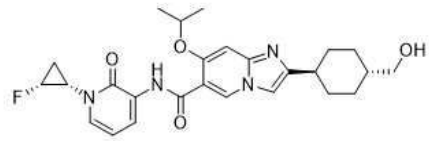
[1612] **1-[5-플루오로-1-메틸-6-[(3S,4R)-3-하이드록시-4-피페리딜]인다졸-3-일]헥사하이드로피리미딘-2,4-디온**



[1613]

[1614] 이 화합물은 4-브로모-2,5-디플루오로-벤조니트릴을 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, 1-(6-((3R,4S)-3-하이드록시피페리딘-4-일)-1-메틸-1H-인다졸-3-일)디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온의 합성에 따라 제조하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 362.30 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.56(s, 1H), 7.46(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.41(d, J = 11.2 Hz, 1H) , 5.49(d, J =4.4 Hz, 1H), 4.08(s, 1H), 4.00(s, 3H) 3.90 (t, 2H), 3.39(s, 1H), 3.27-3.11(m, 4H) 2.77(m, 2H), 2.42(m, 1H), 1.76(d, J = 11.2 Hz, 1H).

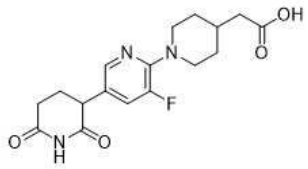
[1615] **2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드**



[1616]

[1617] 이 화합물은 실질적으로 단계-4에서 6-(디플루오로메틸)피리딘-2-아민 대신 3-아미노-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]피리딘-2-온을 사용하여, 6-(디플루오로메틸)-N-[2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]피리딘-2-카르복사미드의 합성에 따라 제조하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 483.48 $[M+H]^+$

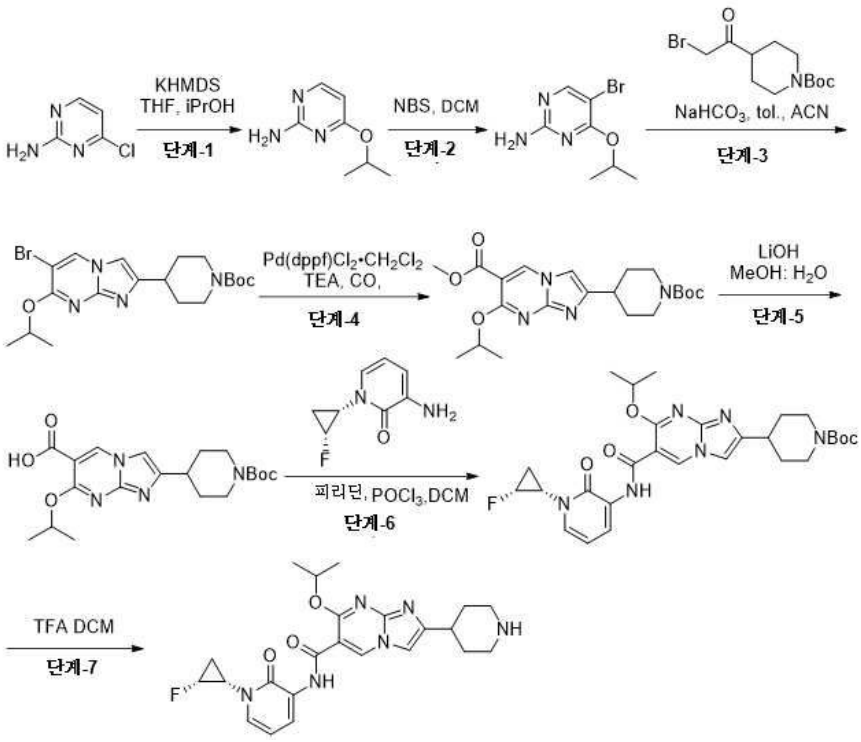
[1618] **2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜]아세트산**



[1619]

[1620] 이 화합물은 실질적으로 5-브로모-2,3-디플루오로-피리딘을 출발 물질로서 사용한 것을 제외하고, 2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]-4-피페리딜]아세트산의 합성에 따라 제조하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 350.22 $[M+H]^+$

[1621] **7-이소프로폭시-N-[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]-2-(4-피페리딜)이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복사미드의 합성**



[1622]

[1623] **단계-1:**

[1624] THF 중 4-클로로피리미딘-2-아민(70 g, 540.34 mmol)의 교반된 용액에 THF 중 KHMDS(1 M, 2.16 L)를 0℃에서 첨가한 후 프로판-2-올(162.36 g, 2.70 mol, 206.83 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 8시간 동안 교반시켰다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 염화암모늄 용액(1 L)으로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x 1 L)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 4-이소프로폭시피리미딘-2-아민(70 g, 411.28 mmol, 76.11% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[1625] **단계-2:**

[1626] 온도를 <5℃로 유지하면서 DCM(700 mL) 중 4-이소프로폭시피리딘-2-아민(70 g, 457 mol)의 교반된 용액에 NBS(65 g, 365 mol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 냉수(500 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 DCM 및 pet 에테르(1:5)로 마쇄하여 5-브로모-4-이소프로폭시-피리미딘-2-아민(70 g, 274.48 mmol, 60.06% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 233.69 $[M+H]^+$

[1627] **단계-3:**

[1628] 에탄올(140 mL) 중 5-브로모-4-이소프로폭시-피리미딘-2-아민(15 g, 64.63 mmol) 및 tert-부틸 4-(2-브로모아세틸) 피페리딘-1-카르복실레이트(39.58 g, 129.27 mmol)의 교반된 용액을 질소 가스로 10분 동안 퍼지하였다. 생성된 반응 혼합물을 강철 봄베에서 60℃로 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(50 mL)로 마쇄하여 메틸 tert-부틸 4-(6-브로모-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트(16 g, 35.69 mmol, 55% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 439.22 $[M+H]^+$

[1629] **단계-4:**

[1630] 오토클레이브에서 MeOH(160 mL) 중 tert-부틸 4-(6-브로모-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a] 피리미딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트(16 g, 36.42 mmol)의 교반된 용액을 N_2 가스로 10분 동안 퍼지한 후 Pd(dppf)Cl_2(2.66 g, 3.64 mmol), 무수 아세트산나트륨(5.97 g, 72.84 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 CO 가스(300 psi) 하에 36시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트(100 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔(100-200 메쉬) 및 용리액으로서 Pet 에테르 중 30 내지 60% EtOAc를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a] 피리미딘-6-카르복실레이트(8 g, 17.59 mmol, 48.29% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 419.64 $[M+H]^+$

[1631] **단계-5:**

[1632] 메탄올(25 mL), THF(40 mL) 및 물(25 mL)의 혼합물 중 메틸 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a] 피리미딘-6-카르복실레이트(5 g, 11.95 mmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시킨 후 수산화리튬 일수화물(2.51 g, 59.74 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반시켰다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 잔류물을 수득하고 이를 물(20 mL)로 희석하고 시트르산 용액으로 산성화하여 침전물을 수득하고, 이를 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복실산(4 g, 8.60 mmol, 72.01% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 405.33 $[M+H]^+$

[1633] **단계-6:**

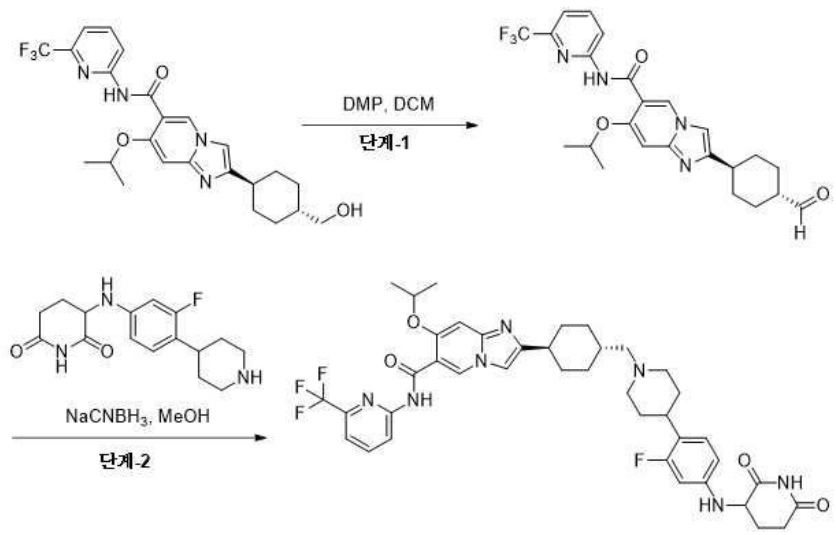
[1634] DCM(19.43 mL) 중 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복실산(2 g, 4.94 mmol) ,3-아미노-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]피리딘-2-온(1.62 g, 7.91 mmol, HCl 염)의 교반된 용액에 피리딘(9.78 g, 123.62 mmol, 10.00 mL)을 첨가하고 5분 동안 교반하였다. 그런 다음 포스포릴 클로라이드(2.27 g, 14.83 mmol, 1.39 mL)를 0℃에서 첨가하고 1시간 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 물(20 ML)로 희석하고 DCM(30 mLx2)으로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 tert-부틸 4-[7-이소프로폭시-6-[[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]카르바모일]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(2 g, 3.43 mmol, 69.28% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 555.58 $[M+H]^+$

[1635] **단계-7:**

[1636] DCM(19.94 mL) 중 tert-부틸 4-[7-이소프로폭시-6-[[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]카르바모일]이미다조[1,2-a]피리미딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(2 g, 3.61 mmol)의 교반된 용액에 트리플루오로아세트산(411.17 mg, 3.61 mmol, 277.82 µL)을 0℃에서 천천히 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 7-이소프로폭시-N-[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]-2-(4-피페리딜)이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복사미드(1.9 g, 3.24 mmol, 89.90% 수율, TFA 염)를 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 455.34 $[M+H]^+$

[1637] **실시예 1**

[1638] **2-[4-[[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-플루오로-페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드의 합성**



[1639]

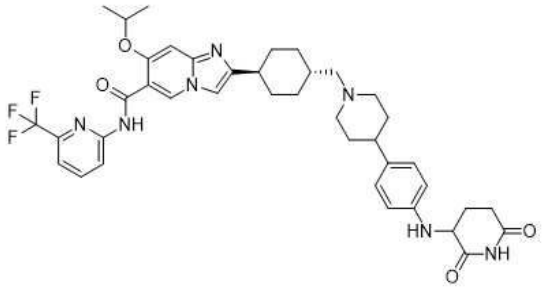
[1640] **단계-1**:

[1641] DCM(50 mL) 중 2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(1.50 g, 3.15 mmol)의 교반된 용액에 데스-마틴 페리오디난(4.01 g, 9.44 mmol)을 0-5℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃까지 가온시키고 추가 3시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LCMS/TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 후, 반응물을 차가운 포화 중탄산나트륨 용액으로 급랭시키고, DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 조질 화합물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200 메쉬, pet 에테르 중 0-50% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-(4-포름일사이클로헥실)-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(0.6 g, 1.10 mmol, 34.95% 수율)를 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 475.41 $[M+H]^+$.

[1642] **단계-2**:

[1643] 메탄올(3 mL) 중 2-(4-포름일사이클로헥실)-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(0.07 g, 147.53 μmol) 및 3-[3-플루오로-4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(74.24 mg, 177.04 μmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(14.93 mg, 147.53 μmol, 20.56 μL)을 첨가하였다. 15분 동안 교반한 후, 촉매 아세트산(2.21 mg, 36.88 μmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 60℃에서 4시간 동안 가열하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고 나트륨 시아노보로하이드라이드(18.54 mg, 295.06 μmol)를 첨가하였다. TLC에 의해 입증된 바와 같이 출발 물질이 완전 소모될 때까지 반응물을 실온에서 유지하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고 prep-HPLC를 사용하여 정제하였다. 그런 다음 수집된 분획을 감압 하에 농축하고 동결건조시켜 2-[4-[[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-플루오로-페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드 포름산 염(22 mg, 25.23 μmol, 17.10% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR(401 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98(s, 1H), 10.78(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.49(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.18(q, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.67(d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.11(s, 1H), 7.00(t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 6.44(q, *J* = 5.5 Hz, 2H), 5.99(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 4.30(m, 1H), 3.32(s, 2H), 2.95(s, 2H), 2.66(m, 1H), 2.50(m, 2H), 2.11(m, 2H), 2.02(m, 4H), 1.89(m, 4H), 1.64(m, 5H), 1.44(m, 6H), 1.04(t, *J* = 12.5 Hz, 1H). LC-MS(ES^+): *m/z* 302.33 $[M+H]^+$.

[1644] **실시예 2.** 실시예 2의 화합물을 실질적으로 실시예 1의 합성에 따라 제조하였다

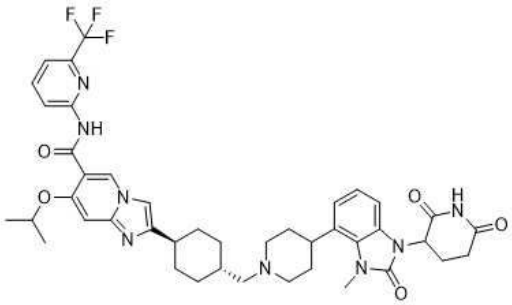


[1645]

[1646] 2-[4-[[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1647] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98(s, 1H), 10.77(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.49(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.67(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 6.96(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.62-6.53(t, *J* = 17.7 Hz, 2H), 5.65(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.96(q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.26(m, 1H), 3.31(d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.99(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.67(m, 3H), 2.35(m, 2H), 2.30(t, *J* = 21.8 Hz, 1H), 2.24(t, *J* = 21.8 Hz, 2H), 2.08(m, 5H), 1.87(m, Hz, 3H), 1.66(m, 5H), 1.44(m, 7H), 1.04(d, *J* = 13.0 Hz, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 746.38 $[M+H]^+$.

[1648] **실시예 3** 실시예 3의 화합물을 실질적으로 실시예 1의 합성에 따라 제조하였다

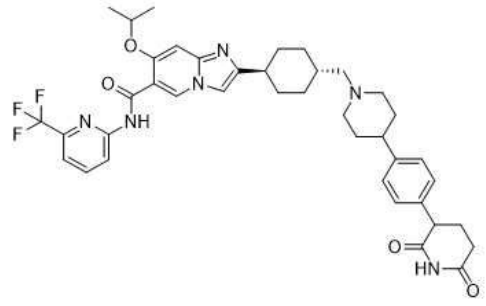


[1649]

[1650] 2-[4-[[4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-4-일]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1651] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.46(m, 4H), 8.17(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67(d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.11(s,1H) 7.05(m, 3H), 5.37(q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.95(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 2.98(d, *J* = 11.0 Hz, 3H), 2.50(m, 4H), 2.08-2.07(m, 2H) 2.00(m, 7H), 1.77(m, 4H), 1.44(m, 8H), 1.23(m, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 801.41 $[M+H]^+$.

[1652] **실시예 4** 실시예 4의 화합물을 실질적으로 실시예 1의 합성에 따라 제조하였다

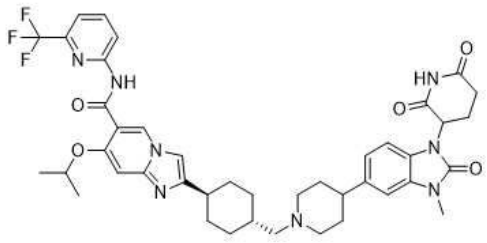


[1653]

[1654] 2-[4-[[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드.

[1655] ^{1}H NMR(401 MHz, DMSO-d_6) δ 11.04(s, 1H), 10.83(s, 1H), 9.13(s, 1H),), 8.94(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.69(d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.32-7.10(m, 2H), 6.97(s, 1H), 4.96(s, 1H), 3.83(s, 1H), 3.62(s, 2H), 3.03(m, 7H), 2.13-2.03(m, 14H), 1.47(m, 7H), 1.22(m, 3H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 729.16 [M+H]$^+$.

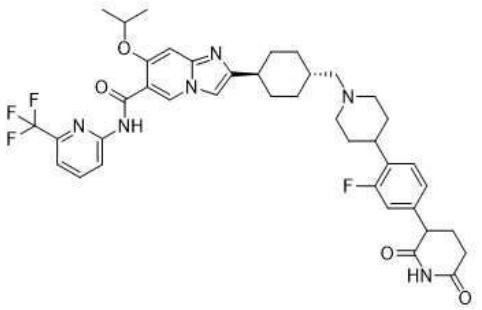
[1656] **실시예 5** 실시예 5의 화합물을 실질적으로 실시예 1의 합성에 따라 제조하였다

[1657] 

[1658] 2-[4-[[4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1659] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09(s, 1H), 10.98(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.49(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.17(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11(s,1H) 7.05(t, *J* = 26.4 Hz, 2H), 5.37(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.95(t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 2.93-2.64(m, 6H), 2.63(m, 4H), 2.32-2.00(m, 7H), 1.90-1.79(m, 1H) 1.44-1.43(m, 8H), 1.23 -1.19(m, 5H), 0.86-0.84(m, 2H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 801.12 [M+H]$^+$.

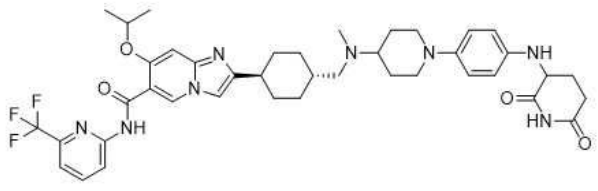
[1660] **실시예 6** 실시예 6의 화합물을 실질적으로 실시예 1의 합성에 따라 제조하였다

[1661] 

[1662] 2-[4-[[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-플루오로-페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1663] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ10.86(s, 1H), 9.12(s, 1H), 9.04(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.90(s, 1H), 7.72(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31(s, 1H), 7.10(d, *J* = 9.6 Hz, 3H), 6.98(s, 1H), 4.97(s, 1H), 3.91(m, 1H), 3.63(m, 2H), 3.16-3.03(m, 5H), 2.67(d, *J* = 45.4 Hz, 1H), 2.08(m, 11H), 1.53(m, 8H), 1.38(m, 3H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 749.32 [M+H]$^+$.

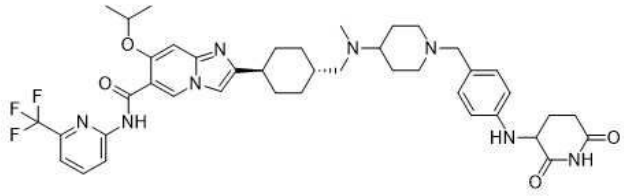
[1664] **실시예 7** 실시예 7의 화합물을 실질적으로 실시예 1의 합성에 따라 제조하였다

[1665] 

[1666] 2-[4-[[[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1667] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98(s, 1H), 9.61(d, *J* = 17.1 Hz, 2H), 9.11(s, 1H), 8.48(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.19(q, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.68(d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.10(m, 10H), 6.78(d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.61(d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.96(q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.20(s, 1H), 3.62- 3.57(m, 4H), 3.10(t, *J* = 27.7 Hz, 2H), 2.94 - 2.84(m, 3H), 1.92(m, 6H), 1.44(m, 7H), 1.25- 0.85(m, 3H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 775.37 [M+H]$^+$.

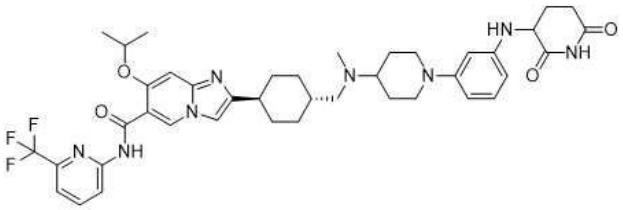
[1668] **실시예 8** 실시예 8의 화합물을 실질적으로 실시예 1의 합성에 따라 제조하였다

[1669] 

[1670] 2-[4-[[[1-[[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]메틸]-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1671] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11(s, 1H), 10.82(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.18(t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75(t, *J* = 23.1 Hz, 1H), 7.10(m, *J* = 25.5 Hz, 7H), 6.73(d, *J* = 7.8 Hz, 3H), 6.24(s, 1H), 4.97(s, 1H), 4.37(s, 1H), 4.14(s, 2H), 2.79(q, *J* = 44.3 Hz, 4H), 2.06(m, 16H), 1.45(m, 11H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 789.19 [M+H]$^+$.

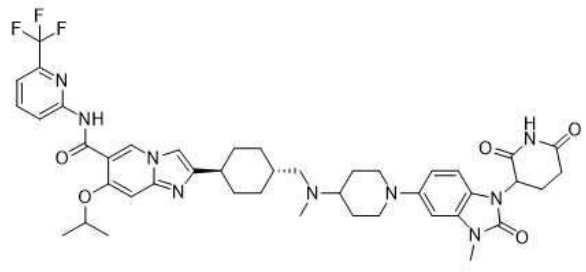
[1672] **실시예 9** 실시예 9의 화합물을 실질적으로 실시예 1의 합성에 따라 제조하였다

[1673] 

[1674] 2-[4-[[[1-[3-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1675] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.75(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 9.09(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.49(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.29(s, 2H), 8.17(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.67(t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.12(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 6.90(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 6.18-6.10(m, 3H), 5.60(t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.95(t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.28(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.66(d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 2.50(m, 5H), 2.32(m, 1H) 2.21(m, 5H), 2.06(d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 1.89(m, 3H), 1.72(m, 3H), 1.43(m, 8H), 1.00-0.84(m, 4H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 775.20 [M+H]$^+$.

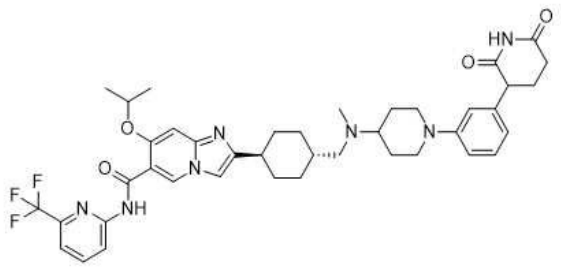
[1676] **실시예 10** 실시예 10의 화합물을 실질적으로 실시예 1의 합성에 따라 제조하였다

[1677] 

[1678] 2-[4-[[[1-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1679] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.41(t, *J* = 21.5 Hz, 1H), 8.34(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.14(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41(q, *J* = 34.5 Hz, 1H), 7.02(t, *J* = 13.9 Hz, 1H), 6.87(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.73(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.62(d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.25(q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.94(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.73(d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 3.47(d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 3.32(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.15(m, 3H), 2.92(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.73(m, 2H), 2.54(m, 8H), 2.00(m, 1H), 2.84(m, 2H), 1.76(m, 2H), 1.561.61(m, 8H), 1.38-1.44(m, 2H), 0.96(m, 2H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 830.14 [M+H]$^+$.

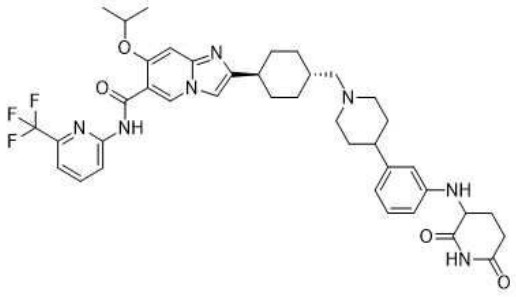
[1680] **실시예 11** 실시예 11의 화합물을 실질적으로 실시예 1의 합성에 따라 제조하였다

[1681] 

[1682] 2-[4-[[[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1683] 1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.99(s, 1H), 10.80(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 9.12(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.48(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.16(q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.68(t, *J* = 3.7 Hz, 2H), 7.14(q, *J* = 11.0 Hz, 2H), 6.84(q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.64(d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 4.95(m, 1H), 3.85(s, 3H), 2.50(m, 9H), 1.97(m, 12H), 1.51(m, 8H), 1.44(m, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 760.16 [M+H]$^+$.

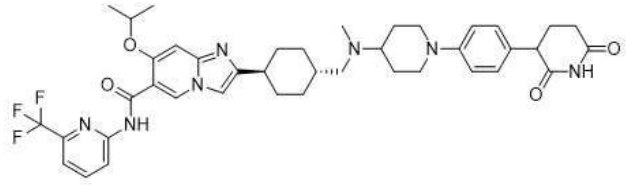
[1684] **실시예 12** 실시예 12의 화합물을 실질적으로 실시예 1의 합성에 따라 제조하였다

[1685] 

[1686] 2-[4-[[4-[3-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1687] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.76(s, 1H), 9.10(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.49(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.36(s, 2H), 8.17(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.70(t, *J* = 14.9 Hz, 2H), 7.13-6.44(m, 7H), 5.71(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.96(q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.33(s, 1H), 2.75(m, 2H), 2.60(m, 1H), 2.55(m, 4H), 2.33(s, 1H), 2.06(m, 4H), 1.80(m, 8H), 1.75-1.43(m, 5H), 1.02(d, *J* = 12.2 Hz, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 746. 17 [M+H]$^+$.

[1688] **실시예 13** 실시예 13의 화합물을 실질적으로 실시예 1의 합성에 따라 제조하였다

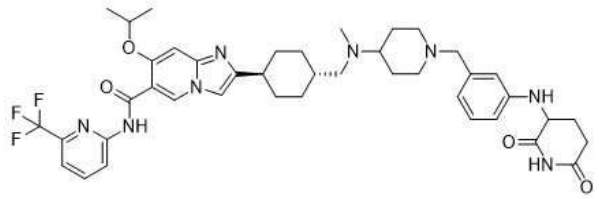


[1689]

[1690] 2-[4-[[[1-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1691] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98(s, 1H), 10.76(d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 9.10(d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.48(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.15(d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.69(t, *J* = 14.0 Hz, 2H), 7.13(m, 1H), 7.08(m, 1H), 6.89(t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.52(s, 5H), 4.95(m, 1H), 3.72(q, *J* = 5.3 Hz, 3H), 2.63(m, 4H), 2.36(q, *J* = 10.1 Hz, 3H), 1.97(m, *J* = 10.4 Hz, 4H), 1.56(d, *J* = 10.2 Hz, 4H), 1.43(d, *J* = 6.0 Hz, 8H), 1.04(t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 0.09(s, 2H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 760.16 [M+H]$^+$.

[1692] **실시예 14** 실시예 14의 화합물을 실질적으로 실시예 1의 합성에 따라 제조하였다

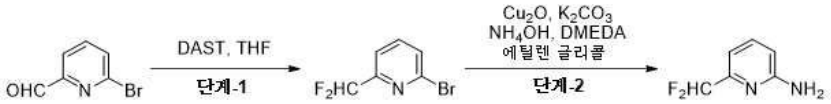


[1693]

[1694] 2-[4-[[[1-[[3-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]메틸]-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1695] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20(s, 1H), 10.85(s, 1H), 9.72(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.19(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92(d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.71(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.19(m, 5H), 6.72(t, *J* = 13.6 Hz, 3H), 6.11(s, 1H), 4.99(d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.33(d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.18(s, 2H), 2.97(s, 5H), 2.75(m, 6H), 2.10(m, 7H), 1.94(m, 8H), 1.38(d, *J* = 17.2 Hz, 3H), 1.19(d, *J* = 36.1 Hz, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 789.15 [M+H]$^+$.

[1696] **6-(디플루오로메틸)피리딘-2-아민의 합성**



[1697]

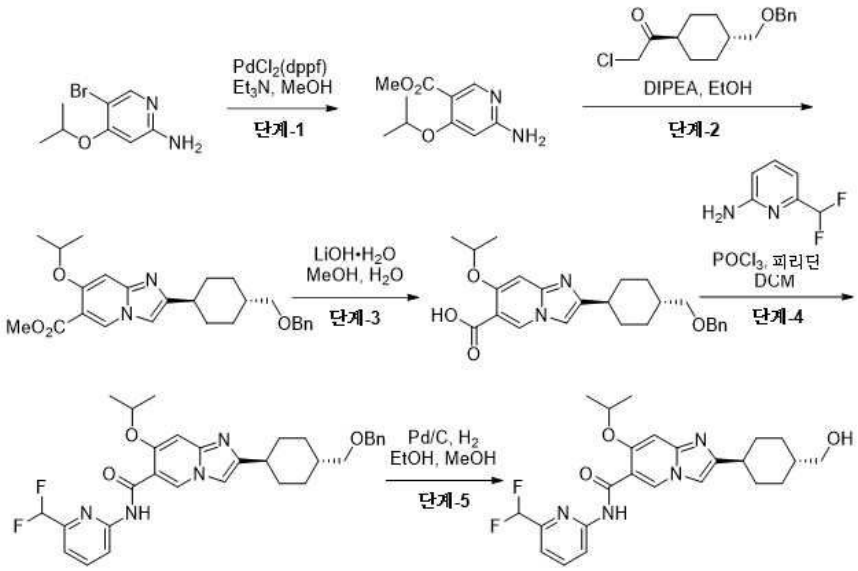
[1698] **단계-1**:

[1699] DCM(500 mL) 중 6-브로모피리딘-2-카르발데하이드(25 g, 134.40 mmol)의 교반된 용액에 디에틸아미노황 트리플루오라이드(36.60 g, 227.06 mmol, 30 mL)를 0℃에서 20분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하고 반응 진행은 LCMS 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 반응물을 $NaHCO_3$ 용액(2 x 250 mL)으로 급랭시키고 DCM(3 x 250 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200 메쉬, pet 에테르 중 30-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 2-브로모-6-(디플루오로메틸)피리딘(11.0 g, 51.83 mmol, 38.56% 수율)을 고무질 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7.71(t, *J* = 7.73 Hz, 1H), 7.62(d, *J* = 7.54 Hz, 2H), 6.59(t, *J* = 55.11 Hz, 1H).

[1700] **단계-2**:

[1701] 에틸렌 글리콜(150 mL) 중 2-브로모-6-(디플루오로메틸)피리딘(12.0 g, 57.69 mmol, 7.06 mL)의 교반된 용액에 산화구리(I)(0.620 g, 4.33 mmol), 무수 탄산칼륨, 99%(0.750 g, 5.43 mmol) 및 1,1-디메틸에틸렌 디아민(5.09 g, 57.69 mmol)을 첨가하였다. 그럼 다음 수성 암모니아(57.69 mmol, 120 mL)를 실온에서 10분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 가열하고 반응 진행은 LC-MS 및 TLC에 의해 모니터링하였다. 완료 시, 반응물을 $NaHCO_3$ 용액으로 급랭시키고 DCM(3 x 250 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 조질 화합물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200 메쉬, pet 에테르 중 30-100% 에틸 아세테이트)로 정제하여 6-(디플루오로메틸)피리딘-2-아민(7.2 g, 48.96 mmol, 84.86% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 145.20 $[M+H]^+$.

[1702] **6-(디플루오로메틸)-N-[2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-일]피리딘-2-카르복사미드의 합성**



[1703]

[1704] **단계-1**:

[1705] N_2 분위기 하에, 압력 봄베를 메탄올(400 mL) 중 5-브로모-4-이소프로폭시-피리딘-2-아민(20 g, 86.55 mmol), 트리에틸아민(72.60 g, 717.46 mmol, 100 mL) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(6.33 g, 8.65 mmol)로 채웠다. 반응 혼합물을 N_2로 15분 동안 탈기한 후, 압력 봄베를 일산화탄소(600 Psi)로 밀봉하였다. 생성된 반응 혼합물을 100℃에서 36시간 동안 교반하고 반응 진행은 TLC 및 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트(500 mL)로 세척하였다. 합한 유기 층을 감압 하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 100-200 메쉬, pet 에테르 중 0-40% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 6-아미노-4-이소프로폭시-피리딘-3-카르복실레이트(7.2 g, 32.36 mmol, 37.39% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 211.46 $[M+H]^+$.

[1706] **단계-2**:

[1707] 밀봉된 튜브에서, 메틸 6-아미노-4-이소프로폭시-피리딘-3-카르복실레이트(20 g, 95.13 mmol), 1-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-2-클로로-에탄온(46.13 g, 164.30 mmol) 및 DIPEA(35.62 g, 275.58 mmol, 48.00 mL)의 용액을 교반하면서 16시간 동안 95℃로 가열하였다. 반응 진행은 LCMS/TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질이 완전 전환된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하고 생성된 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(pet 에테르 중 0-50 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트(15 g, 31.96 mmol, 33.59% 수율)를 황색 검으로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 437.52 $[M+H]^+$.

[1708] **단계-3**:

[1709] 0-5℃로 냉각된 물(999.35 μL) 메탄올(3 mL) 중 메틸 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트(0.05 g, 114.54 μmol)의 교반된 용액에 수산화리튬 일수화물, 98%(4.81 mg, 114.54 μmol, 3.18 μL)를 5℃에서 첨가하고 4시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 덩어리를 농축하고 조질 화합물을 물에 용해시키고 에틸 아세테이트(150 mlx2)로 세척하였다. 수성 층을 2N HCL을 사용하여 pH = 5- 6으로 산성화하고 DCM 중 10% 메탄올(500 mlx2)로 추출하였다. 그런 다음 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축하여 생성물 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산(0.05 g, 108.75 μmol, 94.95% 수율)을 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 423.49 $[M+H]^+$.

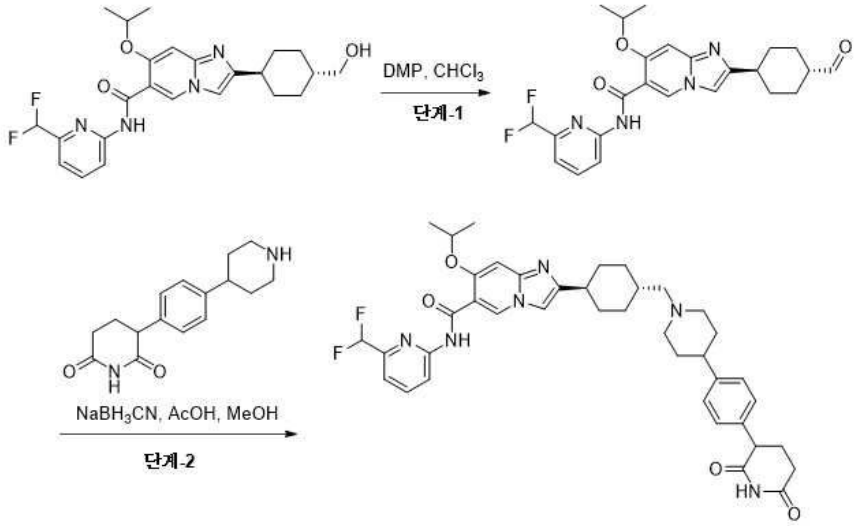
[1710] **단계-4**:

[1711] DCM(100 mL) 중 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산(3.5 g, 8.28 mmol) 및 6-(디플루오로메틸)피리딘-2-아민(1.2 g, 8.33 mmol)의 교반된 용액에 피리딘(11.74 g, 148.37 mmol, 12 mL)을 0℃에서 적가한 후 옥시염화인(3.81 g, 24.85 mmol, 1.8 mL)을 적가하고 반응물을 4시간 동안 15℃에서 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 용액으로 세척하고 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(100-200 메쉬 실리카 겔, pet 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 생성물 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(2.5 g, 4.47 mmol, 53.91% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^-): *m/z* 547.26 $[M-H]^-$.

[1712] **단계-5**:

[1713] 에탄올(50 mL) 및 메탄올(50 mL) 중 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(3.00 g, 5.47 mmol)의 교반된 용액을 수소 가스로 퍼지한 후 건식 10% 탄소 상 팔라듐, 유형 487(1.57 g, 14.76 mmol) 및 농축 HCl(191.39 mg, 5.47 mmol, 1.0 mL)을 첨가하였다. 반응물을 수소 분위기(1 atm) 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 메탄올(50 mLx2)로 세척하고 유기 층을 농축하였다. 조질 화합물을 포화 비카르보네이트 용액에 용해시키고 DCM 중 10% 메탄올로 추출하였다. 유기 층을 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공에서 농축하였다. 조질 화합물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM 중 0-10% MeOH)로 정제하여 생성물 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(2 g, 3.97 mmol, 72.59% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^-): *m/z* 457.26 $[M-H]^-$.

[1714] **실시예 15 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드의 합성**



[1715]

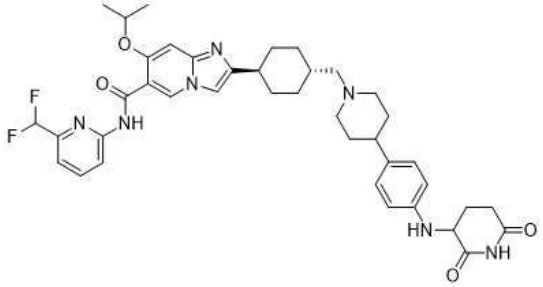
[1716] **단계-1**:

[1717] 클로로포름(25 mL) 중 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-(하이드록시메틸) 사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(1 g, 2.18 mmol)의 교반된 용액에 데스-마틴 페리오디난(1.5 g, 3.54 mmol)을 0-5℃에서 첨가하였다. 그런 다음 반응물을 25℃까지 가온시키고 추가 4시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LCMS/TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응물을 차가운 포화 중탄산나트륨 용액으로 급랭시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 중탄산나트륨 용액, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 생성물 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-(4-포름일사이클로헥실)-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(0.8 g, 1.54 mmol, 70.71% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 457.47 $[M+H]^+$.

[1718] **단계-2**:

[1719] 메탄올(3 mL) 중 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-(4-포름일사이클로헥실)-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(80.00 mg, 175.25 μmol), 3-[4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(47.73 mg, 123.53 μmol)의 교반된 용액에 아세트산(1.05 mg, 17.53 μmol, 1.00 μL)을 첨가하고 반응 혼합물을 60℃로 2시간 동안 가열하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 나트륨 시아노보로하이드라이드(22.03 mg, 350.51 μmol)를 첨가하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LCMS에 의해 모니터링하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 prep-HPLC로 정제하여 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]메틸] 사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드 TFA 염(26 mg, 29.88 μmol, 17.05% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.03(s, 1H), 10.84(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.09(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.50(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.49(m, 1H), 7.21(m, 5H), 6.99(q, *J* = 23.3 Hz, 2H), 5.01(s, 1H), 3.84(q, *J* = 5.5 Hz, 3H), 3.63(d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.06(m, 3H), 2.82(m, 7H), 2.52(mz, 2H), 2.05(m, 2H), 1.48(m, 6H), 1.22(m, 3H), 0.85(m, 1H). LC-MS(ES^+): *m/z* 713.43 $[M+H]^+$.

[1720] **실시예 16** 실시예 16의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

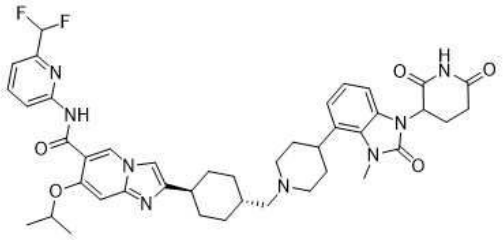


[1721]

[1722] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1723] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07(s, 1H), 10.78(s, 1H), 9.18(s, 1H), 9.05(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.09(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.51(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.35(s, 2H), 7.01(q, *J* = 26.6 Hz, 3H), 6.65(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.00(s, 1H), 4.28(q, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.5(s, 2H), 3.02(s, 4H), 2.72(m, 4H), 2.11(m, 3H), 1.92(m, 8H), 1.47(m, 8H), 1.21(t, *J* = 9.3 Hz, 2H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 728.39 [M+H]$^+$.

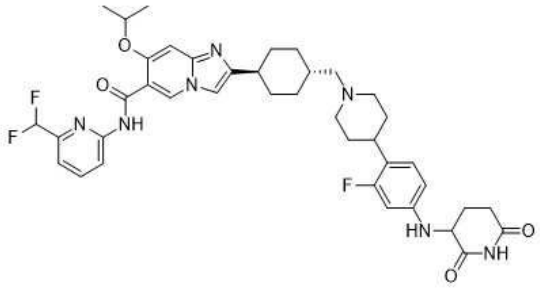
[1724] **실시예 17** 실시예 17의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

[1725] 

[1726] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-4-일]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1727] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09(s, 1H), 10.86(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.37(d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.05(q, *J* = 10.6 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.47(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.00(q, *J* = 6.4 Hz, 3H), 6.82(d, *J* = 54.9 Hz, 1H), 5.37(q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.95(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.59(s, 3H), 2.95(m, 4H), 2.67(m, 3H), 2.19(d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.99(m, 7H), 1.79(m, 4H), 1.58(s, 1H), 1.45(m, 8H), 1.28(m, 1H), 1.04(m, 2H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 783.39 [M+H]$^+$.

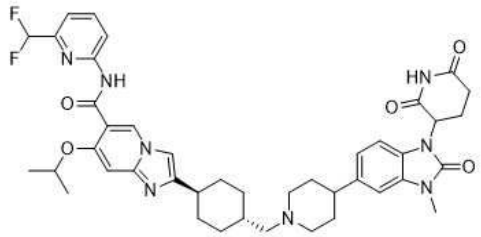
[1728] **실시예 18** 실시예 18의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

[1729] 

[1730] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-플루오로-페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1731] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06(s, 1H), 10.80(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.09(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.50(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.21-6.77(m, 3H), 6.49(t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.12(s, 1H), 5.01(s, 1H), 4.33(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.5(m, 1H), 3.0(m, 8H), 2.86(m, 11H), 2.01(m, 8H), 1.34(m, 2H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 746.41 [M+H]$^+$.

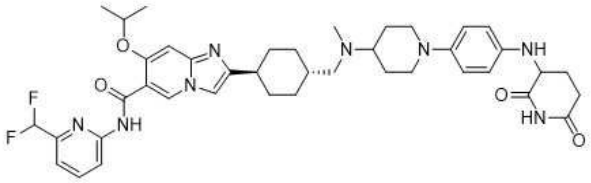
[1732] **실시예 19** 실시예 19의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

[1733] 

[1734] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1735] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11(s, 1H), 10.95(s, 1H), 9.15(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.09(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.49(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.20-6.76(m, 5H), 6.52(s, 1H), 5.39(q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.99(s, 1H), 3.63(d, *J* = 4.1 Hz, 6H), 2.88(d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.69(m, 3H), 2.03-2.11(m, 11H), 1.94(m, 1H), 1.47(m, 8H), 1.21(m, 2H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 783.26 [M+H]$^+$.

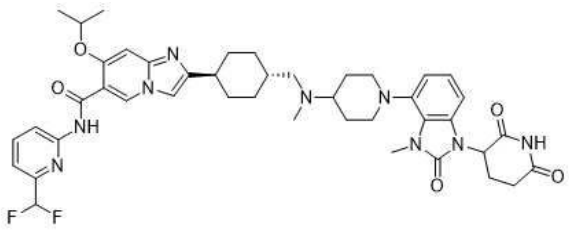
[1736] **실시예 20** 실시예 20의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

[1737] 

[1738] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1739] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07(s, 1H), 10.78(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.09(t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.51(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.25(d, *J* = 32.4 Hz, 1H), 6.29-6.77(q, *J* = 30.4 Hz, 4H), 6.65(d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.01(s, 1H), 4.23(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.46(s, 3H), 3.16(s, 1H), 2.95(s, 2H), 2.75(m, 5H), 2.09(m, 5H), 1.86(m, 5H), 1.41-1.48(m, 9H), 1.24-1.27(m, 3H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 757.18 [M+H]$^+$.

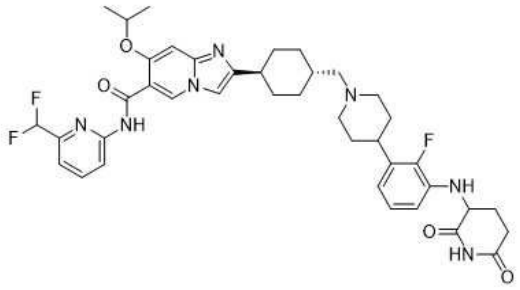
[1740] **실시예 21** 실시예 21의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

[1741] 

[1742] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[[1-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-4-일]-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1743] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.89(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.09(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.84(s, 1H), 7.50(d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.07-6.76(m, 5H), 5.36(t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 5.00(s, 1H), 3.66(s, 3H), 3.34(m, 4H), 2.50-2.95(m, 8H), 2.11-2.32(m, 10H), 2.01(m, 8H), 1.38(m, 3H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 812.12 [M+H]$^+$.

[1744] **실시예 22** 실시예 22의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

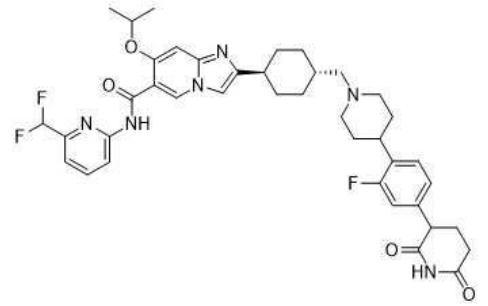


[1745]

[1746] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[3-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-플루오로-페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1747] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85(s, 1H), 10.78(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.37(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.07(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.47(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.93(m, 1H), 6.43(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.99(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.96(q, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.32(d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.92(d, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.70(d, *J* = 27.2 Hz, 1H), 2.59(m, 4H), 2.11(m, 4H), 1.89(m, 8H), 1.64(m, 5H), 1.45(m, 8H), 1.02(d, *J* = 10.9 Hz, 2H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 746.13 [M+H]$^+$.

[1748] **실시예 23** 실시예 23의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

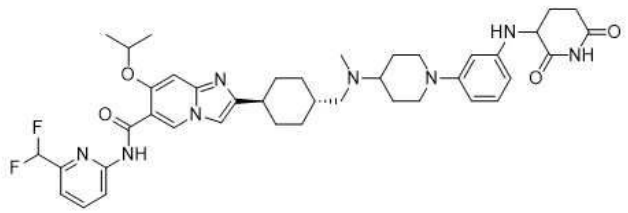


[1749]

[1750] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-플루오로-페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1751] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84(d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 9.10(d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.33(t, *J* = 20.4 Hz, 1H), 8.30(t, *J* = 20.4 Hz, 3H), 8.07(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.70(d, *J* = 31.2 Hz, 1H), 7.47(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30(q, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.07(m, 2H), 6.82(d, *J* = 54.9 Hz, 1H), 4.95(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.86(q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.96(d, *J* = 10.7 Hz, 3H), 2.64(t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.50(t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.18(t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.99(m, 6H), 1.73(m, 6H), 1.45(m, 8H), 1.03(d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 0.31(t, *J* = 88.5 Hz, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 731.26 [M+H]$^+$.

[1752] **실시예 24** 실시예 24의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

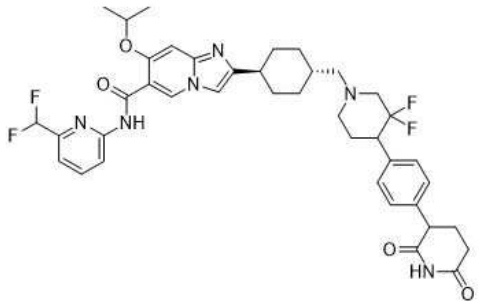


[1753]

[1754] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[[1-[3-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1755] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85(s, 1H), 10.75(d, J = 6.3 Hz, 1H), 9.09(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.37(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.07(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72(d, J = 27.9 Hz, 1H), 7.65(d, J = 27.9 Hz, 1H), 7.47(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12(d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.89(m, 2H), 6.59(s, 1H), 6.10-6.26(m, 3H), 5.60(t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 4.32(d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.66(d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.76(m, 1H), 2.22(m, 1H), 2.42(m, 4H), 1.90-2.08(m, 5H), 1.86(m, 3H), 1.73(m, 3H), 1.0-1.48(m, 12H), 0.99(m, 1H). LC-MS(ES$^+$): m/z 757.22 [M+H]$^+$.

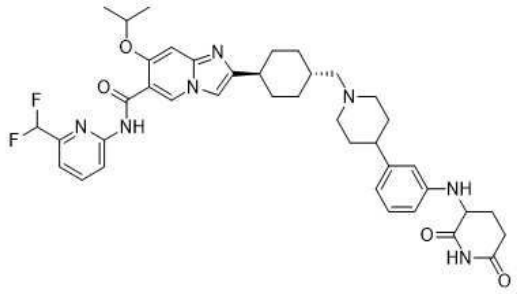
[1756] **실시예 25** 실시예 25의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

[1757] 

[1758] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-3,3-디플루오로-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1759] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86(s, 1H), 9.10(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.37(d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70(d, J = 33.2 Hz, 1H), 7.47(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25(t, J = 18.9 Hz, 2H), 7.18(s, 2H), 7.13(d, J = 10.9 Hz, 1H), 6.89(t, J = 54.8 Hz, 1H), 4.95(t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.84(q, J = 5.5 Hz, 1H), 3.31-2.62(m, 4H), 2.59(m, 2H), 2.20(m, 7H), 1.85(m, 4H), 1.59(m, 1H), 1.49(m, 8H), 1.39(m, 1H), 1.28(m, 1H).1.11(m, 2H). LC-MS(ES$^+$): m/z 749.16 [M+H]$^+$.

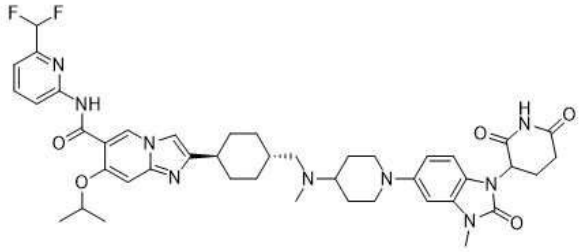
[1760] **실시예 26** 실시예 26의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

[1761] 

[1762] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[3-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1763] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81(d, J = 36.7 Hz, 1H), 10.76(d, J = 36.7 Hz, 1H), 9.11(s, 1H), 8.37(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.47(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12(d, J = 11.9 Hz, 1H), 6.96(m,1H), 6.50(m, 2H), 5.74(d, 1H), 4.96(q, J = 5.9 Hz, 1H), 4.33(s, 1H), 3.31-2.80(m, 4H), 2.67(m, 4H), 2.08(m, 5H), 1.91(t, J = 5.8 Hz, 4H), 1.72(m, 4H), 1.45(m, 9H), 1.35(m, 1H)(1.09(m, 2H). LC-MS(ES$^+$): m/z 728.20 [M+H]$^+$.

[1764] **실시예 27** 실시예 27의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

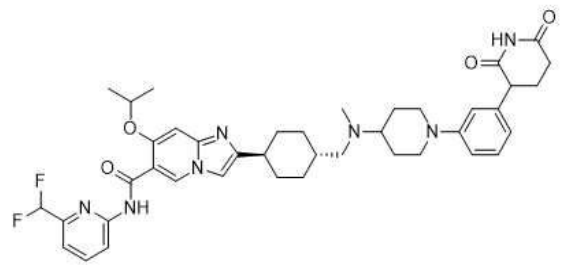


[1765]

[1766] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[[1-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1767] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06(s, 1H), 10.85(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.37(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.07(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.47(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07(d, *J* = 34.2 Hz, 1H), 6.84(m, 3H), 6.64(m, 2H), 6.28(s, 1H), 5.28(m, 1H), 4.95(m, 1H), 3.64(d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.30(d, *J* = 11.5 Hz, 3H), 2.60(m, 1H), 2.50(m, 7H), 2.24(m, 5H), 1.99(q, *J* = 26.7 Hz, 2H), 1.77(d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.59(m, 2H), 1.44(m, 8H), 1.00(m, 2H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 812.32 [M+H]$^+$.

[1768] **실시예 28** 실시예 28의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

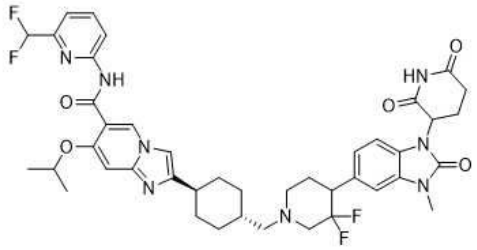


[1769]

[1770] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1771] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.65(s, 1H), 10.93(s, 1H), 10.80(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 9.14(s, 1H), 8.81(s, 1H), 8.36(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.10(q, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.76(s, 1H), 7.49(d, *J* = 7.5 Hz, 4H), 7.12(m, *J* = 11.7 Hz, 1H), 6.86(m, *J* = 13.0 Hz, 1H), 6.59(q, *J* = 17.9 Hz, 1H), 4.97(s, 1H), 3.80(m, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.17(d, *J* = 5.3 Hz, 4H), 2.95(t, *J* = 10.5 Hz, 5H), 2.71(m, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.11(m, 7H), 1.82(m, 5H), 1.43(m, 8H), 1.22(m, 2H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 742.18 [M+H]$^+$.

[1772] **실시예 29** 실시예 29의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

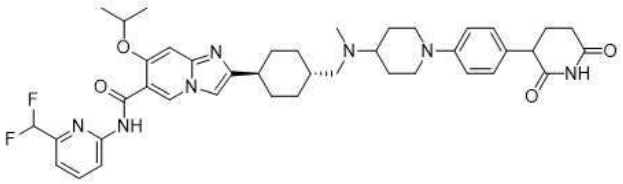


[1773]

[1774] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-3,3-디플루오로-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1775] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10(s, 1H), 10.86(s, 1H), 9.10(d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.37(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.28(s, 1H), 8.07(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70(d, J = 31.3 Hz, 1H), 7.47(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07(m, 2H), 6.82(d, J = 54.9 Hz, 2H), 6.61(s, 3H), 6.28(s, 1H), 5.36(q, = 6.0 Hz, 1H), 4.95(m 1H), 2.90(m, 6H), 2.66(m, 1H), 2.29(m, 1H), 2.05(m, 7H), 1.77(m, 2H), 1.61(s, 1H), 1.45(m, 8H), 1.06(s, 2H). LC-MS(ES$^+$): m/z 819.10 $[M+H]^+$.

[1776] **실시예 30** 실시예 30의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

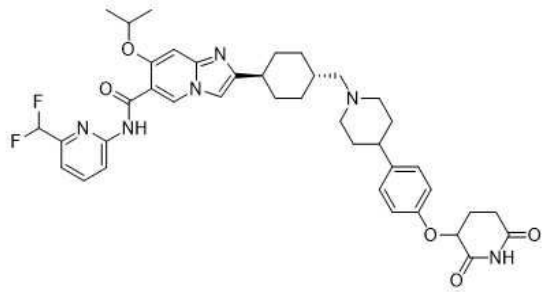


[1777]

[1778] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[[1-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1779] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81(t, J = 19.0 Hz, 1H), 9.10(d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.37(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.07(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70(d, J = 28.0 Hz, 1H), 7.47(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13-6.75(m, 6H), 6.5(s, 1H), 4.96(q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.74(m, 3H), 2.65(m, 1H), 2.59-2.32(m, 4H), 2.06(m, 9H), 1.89(m, 4H), 1.60(m, 8H), 1.44(d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.05(t, J = 8.1 Hz, 1H), 0.53(s, 1H), 0.31(s, 1H), 0.09(s, 1H). LC-MS(ES$^+$): m/z 742.18 $[M+H]^+$.

[1780] **실시예 31** 실시예 31의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

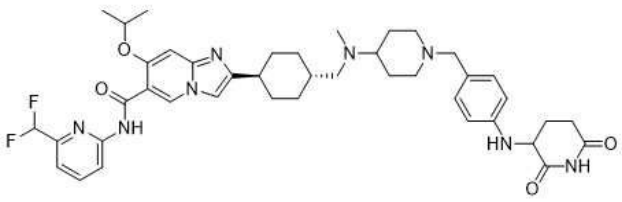


[1781]

[1782] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1783] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91(s, 1H), 10.85(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.37(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.16(s, 1H), 8.07(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.47(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10(q, J = 19.4 Hz, 3H), 6.85(q, J = 25.8 Hz, 3H), 6.54(s, 1H), 5.14(q, J = 5.3 Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 2.96(d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.63(m, 1H), 2.17(q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.04(m, 8H), 1.91(d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.66(m, 4H), 1.45(m, 8H), 1.03(q, J = 11.8 Hz, 2H). LC-MS(ES$^+$): m/z 729.16 $[M+H]^+$.

[1784] **실시예 32** 실시예 32의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

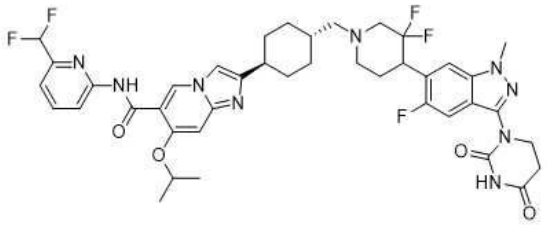


[1785]

[1786] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[[1-[[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]메틸]-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1787] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86(s, 1H), 10.78(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.42(m, 2H), 8.08(t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.47(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 6.98(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89- 6.60(m, 8H), 5.75(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.91(s, 1H), 4.28(s, 1H), 2.82(s, 2H), 2.60(m, 2H), 2.08(m, 7H), 1.81(m, 5H), 1.41(m, 8H), 1.20(m, 7H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 771.05 [M+H]$^+$.

[1788] **실시예 33** 실시예 33의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

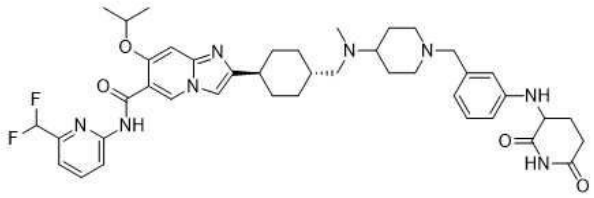


[1789]

[1790] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-디플루오로-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1791] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09(s, 1H), 10.57(s, 1H), 9.17(d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.09(t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.97(d, *J* = 33.1 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.47(m, 2H), 7.25(d, *J* = 27.1 Hz, 1H), 7.00(t, *J* = 36.9 Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 5.01(s, 1H), 4.03(d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.91(d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.07(m, 4H), 2.77(d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 2.11(t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.92(m, 6H), 1.71(m, 3H), 1.45-1.22(m, 8H), 1.15(s, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 822.08 [M+H]$^+$.

[1792] **실시예 34** 실시예 34의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

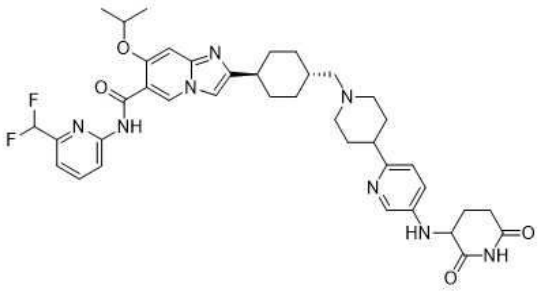


[1793]

[1794] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[[1-[[3-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]메틸]-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1795] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.81(t, *J* = 18.1 Hz, 1H), 9.10(d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 8.37(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.15-8.05(m, 3H), 7.69(d, *J* = 27.2 Hz, 1H), 7.47(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.07(m, 2H), 6.82(d, *J* = 54.9 Hz, 1H), 6.56(m, 5H), 5.83(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.95(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.30(d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.5(s, 1H), 3.0(s, 3H), 2.92(s, 1H), 2.70(m, 3H), 2.33(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 1.99(m, 13H), 1.73(m, 9H), 1.44(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.02(d, *J* = 12.8 Hz, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 771.17 [M+H]$^+$.

[1796] **실시예 35** 실시예 35의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

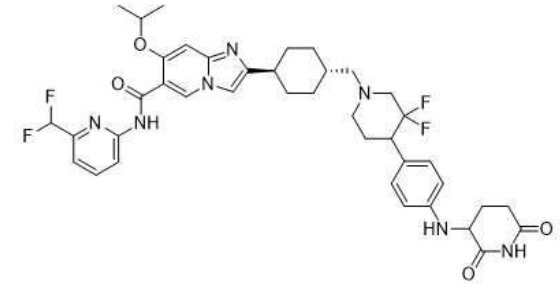


[1797]

[1798] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[5-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1799] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82(d, *J* = 24.9 Hz, 1H), 9.10(d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.37(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 8.07(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.70(d, *J* = 30.7 Hz, 1H), 7.47(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.13(d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 6.95(t, *J* = 27.5 Hz, 3H), 6.64(d, *J* = 85.3 Hz, 3H), 5.92(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.95(t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.34(s, 1H), 3.32(m, 3H), 2.97(s, 1H), 2.67(m, 2H), 2.50(s, 2H), 2.24(s, 1H), 2.07(m, 3H), 1.90(m, 3H), 1.67(m, 6H), 1.45(m, 6H), 1.05(s, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 760.16 [M+H]$^+$.

[1800] **실시예 36** 실시예 36의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

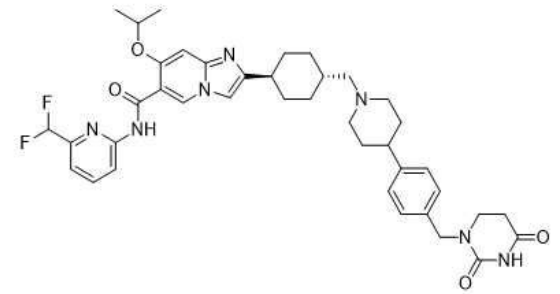


[1801]

[1802] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-3,3-디플루오로-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1803] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.82(d, *J* = 29.9 Hz, 1H), 9.11(s, 1H), 8.37(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.07(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.47(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.07(d, *J* = 36.0 Hz, 3H), 6.88(t, *J* = 51.0 Hz, 1H), 6.63(d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.80(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 4.30(m, 1H), 3.03(q, *J* = 27.0 Hz, 1H), 2.71(t, *J* = 15.3 Hz, 2H), 2.59(t, *J* = 1.7 Hz, 4H), 2.50(t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 2.25(t, *J* = 10.4 Hz, 3H), 2.11(q, *J* = 9.2 Hz, 4H), 1.90(t, *J* = 12.2 Hz, 3H), 1.74(d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.46(m, 1H), 1.41-1.45(m, 8H), 1.04(d, *J* = 12.1 Hz, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 764. 20 [M+H]$^+$.

[1804] **실시예 37** 실시예 37의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다



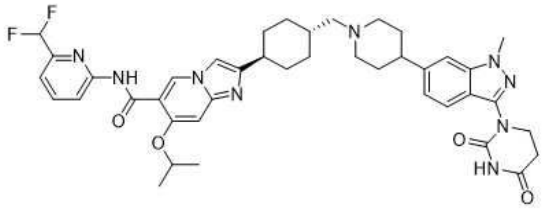
[1805]

[1806] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[4-[(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)메틸]페닐]-1-피페리

딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1807] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85(s, 1H), 10.18(s, 1H), 9.10(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.37(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.11(q, *J* = 15.6 Hz, 1H), 8.0(q, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.70(d, *J* = 30.9 Hz, 1H), 7.47(d, *J* = 7.5 Hz, 3H), 7.17(t, *J* = 21.9 Hz, 1H), 6.89(t, *J* = 54.9 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 4.95(m, 1H), 4.47(s, 2H), 3.32(d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 2.96(m, 3H), 2.50(m, 5H), 2.19(t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 1.99(m, 5H), 1.67(m, 6H), 1.45(m, 7H), 1.03(q, *J* = 11.6 Hz, 1H). LC-MS(ES$^-$): *m/z* 726.39 [M-H]$^-$

[1808] **실시예 38** 실시예 38의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

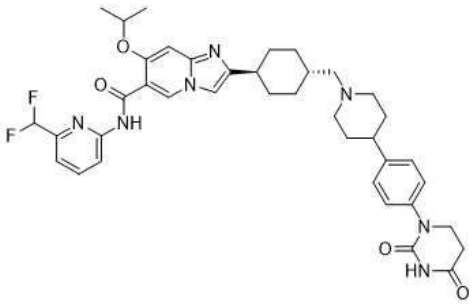


[1809]

[1810] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1811] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07(s, 1H), 10.56(s, 1H), 9.19(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.89(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.34(t, *J* = 21.8 Hz, 1H), 8.10(t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.94(d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 7.64(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.52(t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.24(d, *J* = 29.1 Hz, 1H), 6.99(m, 1H), 5.02(s, 1H), 3.99(d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 3.92(t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.65(s, 2H), 3.13(m, 6H), 2.72(m, 3H), 2.04-1.53(m, 9H), 1.43(m, 7H), 1.20(m, 2H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 766.47 [M+H]$^+$.

[1812] **실시예 39** 실시예 39의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

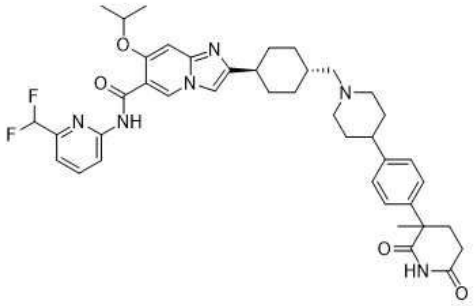


[1813]

[1814] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[4-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1815] ^{1}H NMR(401 MHz, DMSO-d_6) δ 11.06(s, 1H), 10.37(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.09(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.94(d, *J* = 18.0 Hz, 1H), 7.45(t, *J* = 26.7 Hz, 1H), 7.29(q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.91(m, 5H), 5.01(s, 1H), 3.77(t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.20(m, 3H), 2.84(d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.69(q, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.03(m, 10H), 1. 17(t, *J* = 23.2 Hz, 1H), 1.47(t, *J* = 23.2 Hz, 8H), 1.21(d, *J* = 11.4 Hz, 2H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 714.31 [M+H]$^+$.

[1816] **실시예 40** 실시예 40의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

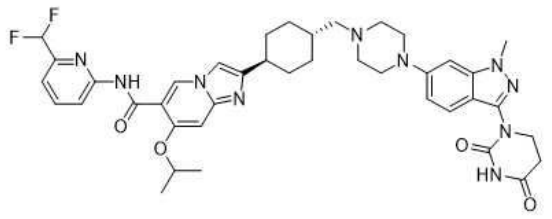


[1817]

[1818] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-7-이소프로폭시-2-[4-[[4-[4-(3-메틸-2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1819] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87(d, J = 14.9 Hz, 1H), 9.10(d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.37(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.07(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.69(d, J = 31.3 Hz, 1H), 7.47(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23(m, 4H), 6.94(m, 1H), 4.95(t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.33(d, J = 10.3 Hz, 3H), 2.94(d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.40(t, J = 27.1 Hz, 3H), 2.11(m, 5H), 1.94(m, 4H), 1.67(m, 7H), 1.44(m, 9H), 1.04(s, 1H). LC-MS(ES$^+$): m/z 727.22 [M+H]$^+$.

[1820] **실시예 41** 실시예 41의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

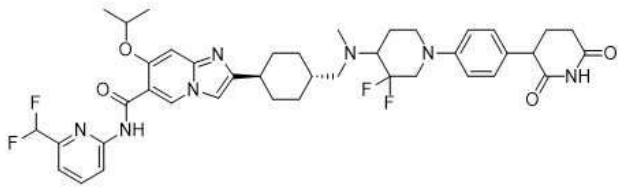


[1821]

[1822] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1823] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.07(s, 1H), 10.53(s, 1H), 9.37(s, 1H), 9.27(t, J = 35.9 Hz, 1H), 8.23(d, J = 92.9 Hz, 1H), 8.09(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.95(d, J = 14.3 Hz, 1H), 7.52(t, J = 8.9 Hz, 2H), 7.31 - 6.98(m, 3H), 5.02(s, 1H), 3.91(q, J = 4.9 Hz, 8H), 3.16(m, 7H), 2.75(t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.33(m, 1H), 2.07-1.90(m, 3H), 1.85(m, 1H), 1.48(m 8H), 1.22(m, 2H). LC-MS(ES$^+$): m/z 769.22 [M+H]$^+$.

[1824] **실시예 42** 실시예 42의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다



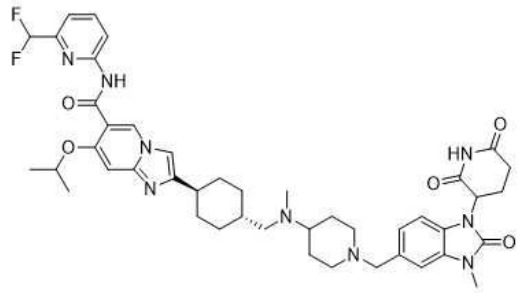
[1825]

[1826] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[[1-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-3,3-디플루오로-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1827] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85(s, 1H), 10.78(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.37(d, J = 8.3 Hz, 3H), 8.07(t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.47(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.04-6.74(m, 4H), 4.95(t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.77(m, 3H), 3.34(m, 2H), 2.83(m, 1H), 2.62(m, 3H), 2.58(m, 3H), 2.00(m, 8H),

1.44(m, 9H), 0.97(t, *J* = 12.2 Hz, 2H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 778.41 [M+H]$^+$.

[1828] **실시예 43** 실시예 43의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

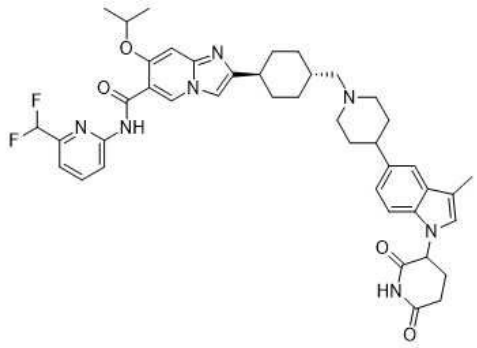


[1829]

[1830] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[[1-[[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]메틸]-4-피페리딜]-메틸-아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1831] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10(s, 1H), 10.85(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.37(d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.10(d, *J* = 24.7 Hz, 1H), 8.05(d, *J* = 24.7 Hz, 1H), 7.69(d, *J* = 26.7 Hz, 1H), 7.47(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.07(m, 2H), 6.82(d, *J* = 54.9 Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 5.37(q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.95(t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.52(d, *J* = 4.4 Hz, 2H),), 3.31(m, 3H), 3.02(m, 3H), 2.65(m, 4H), 2.50(m, 5H), 1.95(m, 14H), 1.60(m, 4H), 1.39(m, 3H), 1.06(d, *J* = 9.8 Hz, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 826.30 [M+H]$^+$.

[1832] **실시예 44** 실시예 44의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

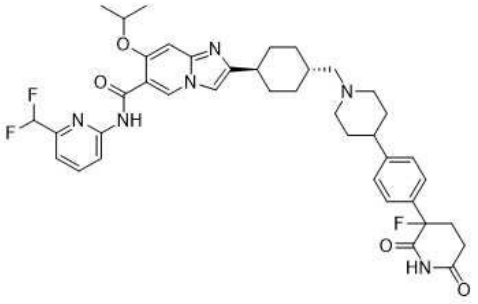


[1833]

[1834] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-인돌-5-일]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1835] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.37(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.07(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.71(d, *J* = 30.8 Hz, 1H), 7.47(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31(t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08(m, *J* = 11.9 Hz, 3H), 6.82(d, *J* = 54.9 Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 5.50(q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.96(q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.13(d, *J* = 26.2 Hz, 2H), 2.87(m, 2H), 2.64(m, 6H), 2.36-2.22(m, 3H), 2.09-1-81(m, 11H), 1.79(m, 8H), 1.45 1.23(m, 1H), 1.15(m, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 766.17 [M+H]$^+$.

[1836] **실시예 45** 실시예 45의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다



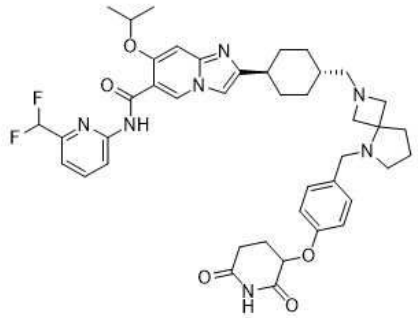
[1837]

[1838] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[4-[4-(3-플루오로-2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1839] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.37(s, 1H), 10.85(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.37(d, J = 10.8 Hz, 6H), 8.08(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.47(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36(s, 3H), 7.20(d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 6.89(t, J = 54.9 Hz, 1H), 6.60(s, 3H), 4.95(s, 1H), 2.50(m, 5H), 2.95(d, J = 10.6 Hz, 3H), 2.12(m, 1H), 1.93(m, 6H), 1.69(m, 6H), 1.45(d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.04(s, 1H).

[1840] LC-MS(ES$^+$): m/z 731.21 $[M+H]^+$.

[1841] **실시예 46** 실시예 46의 화합물을 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다



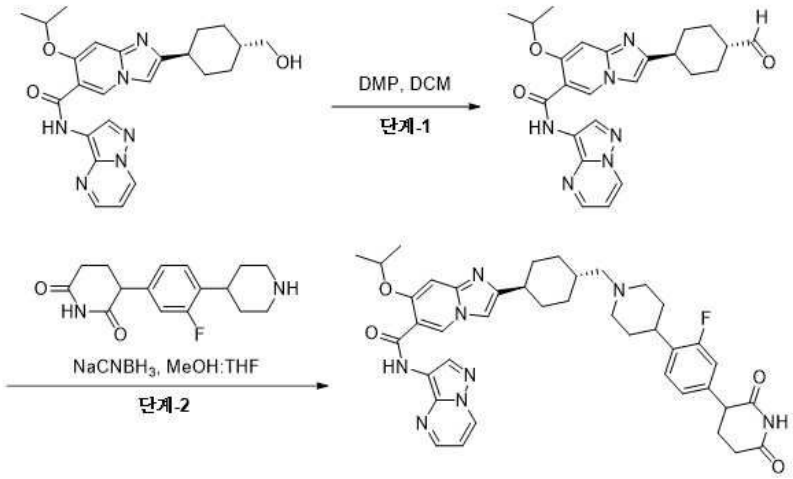
[1842]

[1843] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[4-[[5-[[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]메틸]-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1844] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88(d, J = 25.5 Hz, 1H), 9.09(d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.35(t, J = 12.9 Hz, 1H) 8.31(s,1H), 8.07(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.68(d, J = 25.7 Hz, 1H), 7.47(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.23(d, 2H), 7.12(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89(m, 3H), 5.16(q, J = 5.2 Hz, 1H), 4.95(m, 1H), 3.76(d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.04(d, 2H), 2.66(m, 2H), 2.50(d, 1H), 2.29(m, 2H), 2.03(m, 7H), 1.86(d, 2H) 1.66(t, 4H) 1.44(m, 10H), 1.06(m, 2H). LC-MS(ES$^+$): m/z 770.32 $[M+H]^+$.

[1845] **실시예 47**

[1846] **2-[4-[[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-플루오로-페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드의 합성**



[1847]

[1848] **단계-1**:

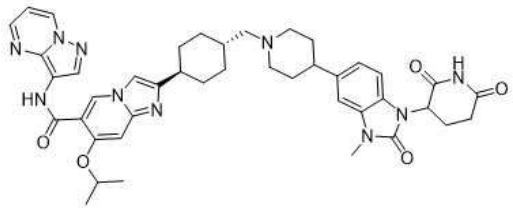
[1849] 클로로포름(5 mL) 중 2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(0.05 g, 111.48 μmol)의 교반된 용액에 데스-마틴 페리오디난(141.85 mg, 334.44 μmol)을 0-5℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃까지 가온시키고 4시간 동안 교반하였다. 반응 진행은 LCMS/TLC에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 반응물을 차가운 포화 중탄산나트륨 용액으로 급랭시키고 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 생성물 2-(4-포름일사이클로헥실)-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(0.03 g, 50.39 μmol, 45.20% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 447.47 $[M+H]^+$.

[1850] **단계-2**:

[1851] 밀봉된 튜브에서, THF(2 mL) 중 2-(4-포름일사이클로헥실)-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(0.06 g, 134.38 μmol), 3-[3-플루오로-4-(4-피페리딜)페닐]피페리딘-2,6-디온 TFA 염(70.64 mg, 174.69 μmol) 및 TEA(13.60 mg, 134.38 μmol, 18.73 μL)의 용액을 65℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고 나트륨 시아노보로하이드라이드(16.89 mg, 268.76 μmol)를 첨가하였다. LC-MS에 의해 모니터링하면서 반응물을 이 온도에서 16시간 동안 추가로 교반하였다. 완료 후, 반응물을 물로 급랭시켰다. 그런 다음 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 역상 분취용 HPLC로 정제하여 2-[4-[[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-플루오로-페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(47.5 mg, 63.72 μmol, 47.42% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1852] ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.52(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 9.21(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 9.10(d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.77(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55(t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.75(d, *J* = 29.8 Hz, 1H), 7.12(m, 5H), 5.05(t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.88(q, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.53(d, *J* = 18.2 Hz, 1H), 2.93(m, 5H), 2.50(d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 2.49-2.08(m, 13H), 1.55(m, 8H), 1.15(m, 2H). LC-MS(ES^+): *m/z* 721.32 $[M+H]^+$.

[1853] **실시예 48** 실시예 48의 화합물을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다



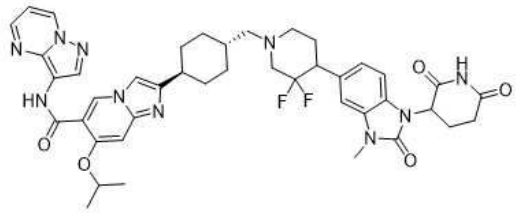
[1854]

[1855] 2-[4-[[4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이

소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1856] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08(s, 1H), 10.52(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 9.18(d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 9.09(q, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.77(d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.54(q, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.73(d, *J* = 30.0 Hz, 1H), 7.18(d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 7.11(s, 1H), 7.06(q, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.00(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92(d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 5.33(q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.05(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.33(q, *J* = 14.1 Hz, 3H), 2.91(q, *J* = 14.1 Hz, 3H), 2.69(m, 6H), 2.07(m, 2H), 1.98(m, 6H), 1.74(m, 5H), 1.55(m, 6H), 1.04(m, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 773.21 [M+H]$^+$.

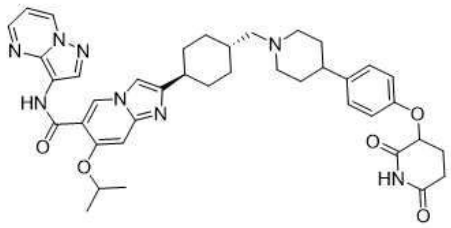
[1857] **실시예 49** 실시예 49의 화합물을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

[1858] 

[1859] 2-[4-[[4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-3,3-디플루오로-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1860] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09(s, 1H), 10.52(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 9.19(d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 9.09(q, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.77(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.54(q, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 7.74(d, *J* = 31.5 Hz, 1H), 7.18(t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.07-6.74(m, 2H), 5.36(q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.05(m, 1H), 3.34(m, 4H), 3.00(m, 3H), 2.85(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.31(q, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.13(m, 9H), 1.98(q, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.77(m, 1H), 1.54(m, 8H), 1.43(t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 1.05(t, *J* = 5.6 Hz, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 809.16 [M+H]$^+$.

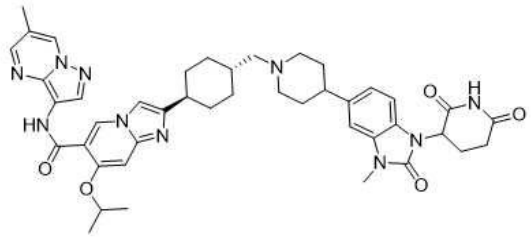
[1861] **실시예 50** 실시예 50의 화합물을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

[1862] 

[1863] 2-[4-[[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1864] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91(s, 1H), 10.52(d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 9.18(d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 9.09(q, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.77(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.54(q, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.30(s, 2H), 7.73(d, *J* = 31.1 Hz, 1H), 7.17(q, *J* = 7.1 Hz, 3H), 7.06(q, *J* = 3.7 Hz, 2H), 6.93(t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 5.14(q, *J* = 5.3 Hz, 1H), 5.04(q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.94(d, *J* = 10.6 Hz, 3H), 2.64(m, 1H), 2.56(m, 1H), 2.42(m, 1H), 2.13(m, 6H), 1.92(t, *J* = 11.1 Hz, 3H), 1.54(m, 13H), 1.03(d, *J* = 12.5 Hz, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 719.43 [M+H]$^+$.

[1865] **실시예 51** 실시예 51의 화합물을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

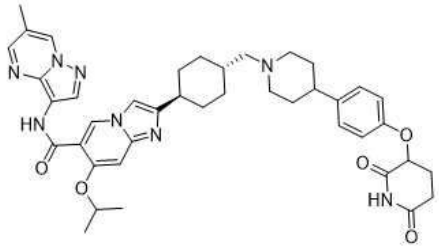


[1866]

[1867] 2-[4-[[4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-(6-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1868] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08(s, 1H), 10.50(d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 9.17(d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.93(s, 1H), 8.67(d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.46(d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 7.73(d, *J* = 30.1 Hz, 1H), 7.15(t, *J* = 15.6 Hz, 2H), 6.96(q, *J* = 13.8 Hz, 2H), 5.33(q, *J* = 6.0 Hz, 1H), 5.04(m, 1H), 3.34(s, 3H), 2.90(q, *J* = 13.2 Hz, 4H), 2.67(m, 4H), 2.34(s, 3H), 2.06(m, 8H), 1.63(m, 9H), 1.42(m, 4H), 1.05(t, *J* = 10.8 Hz, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 787.43 [M+H]$^+$.

[1869] **실시예 52** 실시예 52의 화합물을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

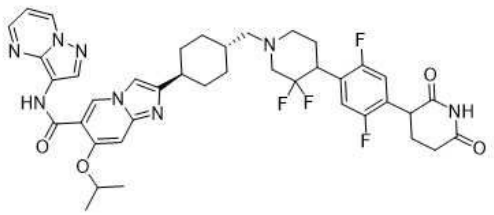


[1870]

[1871] 2-[4-[[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-(6-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1872] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92(s, 1H), 10.50(d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 9.20(d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.94(t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.67(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.46(d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.17(d, *J* = 13.8 Hz, 3H), 6.98(q, *J* = 3.6 Hz, 2H), 6.52(s, 1H), 5.16(q, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.03(s, 1H), 3.31(m, 2H), 2.75(m, 5H), 2.50(m, 2H), 2.34(s, 3H), 1.92(m, 10H), 1.54(t, *J* = 3.0 Hz, 8H), 1.17(m, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 733.46 [M+H]$^+$.

[1873] **실시예 53** 실시예 53의 화합물을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다



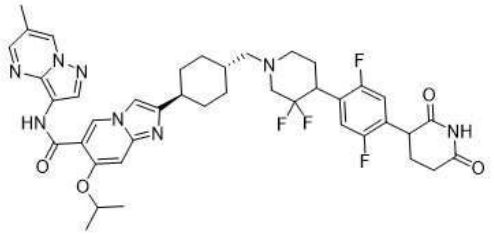
[1874]

[1875] 2-[4-[[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2,5-디플루오로-페닐]-3,3-디플루오로-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1876] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92(s, 1H), 10.52(d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 9.18(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 9.09(q, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.77(d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.54(q, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.74(d, *J* = 32.3 Hz,

1H), 7.28(m, 2H), 7.18(d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.06(q, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.05(m, 1H), 4.07(q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.32(m, 2H), 2.80(m, 2H), 2.60(m, 1H), 2.50(m, 1H), 2.34(m, 1H), 2.04(m, 7H), 1.91(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.74(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.59(m, 7H), 1.54(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.04(d, *J* = 11.0 Hz, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 775.42 [M+H]$^+$.

[1877] **실시예 54** 실시예 54의 화합물을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

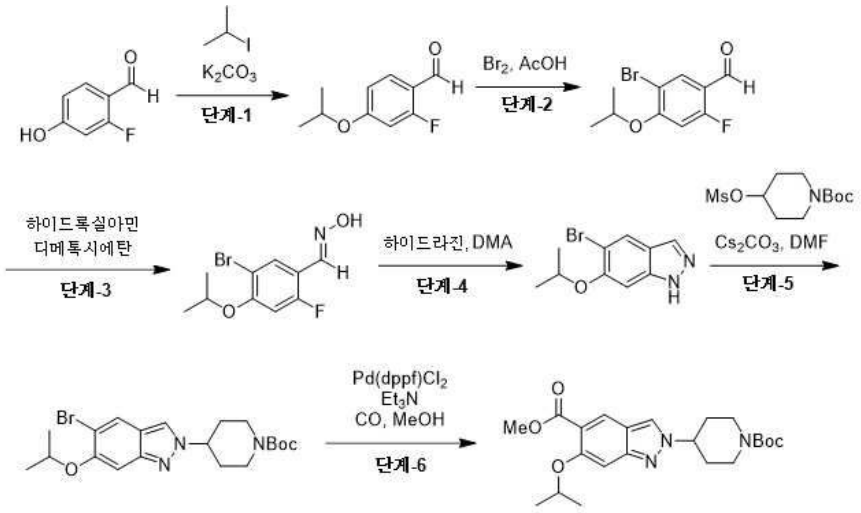


[1878]

[1879] 2-[4-[[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2,5-디플루오로-페닐]-3,3-디플루오로-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-(6-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[1880] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92(s, 1H), 10.50(s, 1H), 9.17(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.93(s, 1H), 8.67(d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.47(m, 3H), 7.74(d, *J* = 32.3 Hz, 1H), 7.24(m, 2H), 7.16(m, 1H), 5.04(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.08(q, *J* = 5.7 Hz, 1H), 3.37(m, 2H), 3.16(m, 1H), 2.92(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.50(m, 2H), 2.37(m, 1H), 2.26(m, 6H), 2.03(m, 3H), 1. 91(m, 2H), 1.79(m, 2H), 1.54(m, 7H), 1.42(m, 1H), 1.04(d, *J* = 10.9 Hz, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 291.23 [M+H]$^+$.

[1881] **메틸 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실레이트의 합성**



[1882]

[1883] **단계-1:**

[1884] DMF(200 mL) 중 2-플루오로-4-하이드록시-벤즈알데하이드(20.00 g, 142.74 mmol)의 용액에 탄산칼륨(39.46 g, 285.49 mmol) 및 2-요오도프로판(26.69 g, 157.02 mmol, 15.70 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그런 다음 반응 혼합물을 물(2000 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(500 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(1000 mL)로 세척하고 감압 하에 농축하였다. 생성된 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=20/1 내지 5/1)로 정제하여 2-플루오로-4-이소프로폭시-벤즈알데하이드(22 g, 120.62 mmol, 84.50% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 183.1 [M+H]$^+$.

[1885] **단계-2:**

[1886] 아세트산(800 mL) 중 2-플루오로-4-이소프로폭시-벤즈알데하이드(40 g, 219.55 mmol)의 용액에 아세트산(40 mL) 중 분자 브롬(38.59 g, 241.50 mmol)의 용액을 20℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 16시간 동안

교반하였다. TLC 및 LC-MS에 의해 나타낸 바와 같이 반응물이 소모된 후, 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하여 5-브로모-2-플루오로-4-이소프로폭시-벤즈알데하이드(50 g, 147.46 mmol, 67.16% 수율)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 260.9 $[M+H]^+$.

[1887] **단계-3**:

[1888] 에탄올(500 mL) 중 5-브로모-2-플루오로-4-이소프로폭시-벤즈알데하이드(50 g, 124.48 mmol)의 용액에 하이드록실아민 하이드로클로라이드(8.65 g, 124.48 mmol, 5.18 mL) 및 탄산칼륨(18.92 g, 136.93 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 나타낸 바와 같이 반응물이 소모된 후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 정제 없이 다음 단계에 직접 사용하였다. 화합물 (E)-5-브로모-2-플루오로-4-이소프로폭시벤즈알데하이드 옥심(50 g, 139.44 mmol, 112.02% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 276.0 $[M+H]^+$.

[1889] **단계-4**:

[1890] DMA(500 mL) 중 (E)-5-브로모-2-플루오로-4-이소프로폭시-벤즈알데하이드 옥심(50 g, 181.09 mmol)의 용액에 하이드라진 수화물(96.97 g, 1.94 mol, 94.15 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 140℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응물이 소모된 후, 반응 혼합물을 H_2O(1000 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(1000 mL x 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 NaCl(1000 mL x 2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여액을 증발 건조시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=10/1 내지 3/1)로 정제하여 5-브로모-6-이소프로폭시-1H-인다졸(17 g, 48.65 mmol, 26.86% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다.

[1891] LC-MS(ES^+): 254.9 *m/z* $[M+H]^+$.

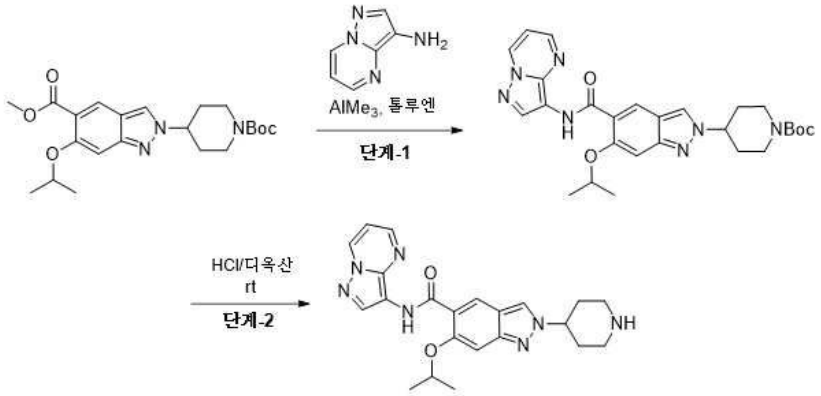
[1892] **단계-5**:

[1893] DMF(150 mL) 중 5-브로모-6-이소프로폭시-1H-인다졸(14 g, 54.88 mmol)의 용액에 탄산이세슘(35.76 g, 109.76 mmol) 및 tert-부틸 4-((메틸술포닐)옥시)피페리딘-1-카르복실레이트(19.93 g, 71.34 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응물이 완전히 소모되었음을 나타냈고 여러 새로운 피크가 LCMS에서 나타났으며 원하는 화합물의 27%가 검출되었다. 반응 혼합물을 H2O(200 mL)로 희석하고 EA(200 mL*3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(200 mL*2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 건조시켰다. 잔류물을 prep-HPLC(Biotage Isolera One, I.D.95mmxH365mm Welch Ultimate XB_C18 20-40μm; 120 A이동상, MeCN/H_2O, 구배 B%,30-80% 30분;80% 25분)로 정제하였다. 화합물 tert-부틸 4-(5-브로모-6-이소프로폭시-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트(2.1 g, 4.75 mmol, 8.66% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 438.2 $[M+H]^+$.

[1894] **단계-6:**

[1895] 메탄올(75 mL) 중 브로모 tert-부틸 4-(5-브로모-6-이소프로폭시-인다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트(2.00 g, 4.55 mmol)의 용액에 N,N-디에틸에탄아민(7.48 g, 73.95 mmol, 10.31 mL) 및 사이클로펜틸(디페닐)포스판;디클로로팔라듐;철(633.54 mg, 865.85 μmol)을 첨가하였다. 그런 다음 혼합물을 80℃에서 22시간 동안 일산화탄소(50 Psi) 하에 교반하였다. TLC에 의해 나타난 바와 같이 반응물이 소모된 후, 반응 혼합물을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 그런 다음 여액을 감압 하에 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=50/1 내지 1/1)로 정제하여 메틸 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실레이트(1. 0 g, 2.40 mmol, 52.62% 수율)를 황색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에 직접 사용하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 418.1 $[M+H]^+$.

[1896] **6-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-인다졸-5-카르복사미드의 합성**



[1897]

[1898] **단계-1**:

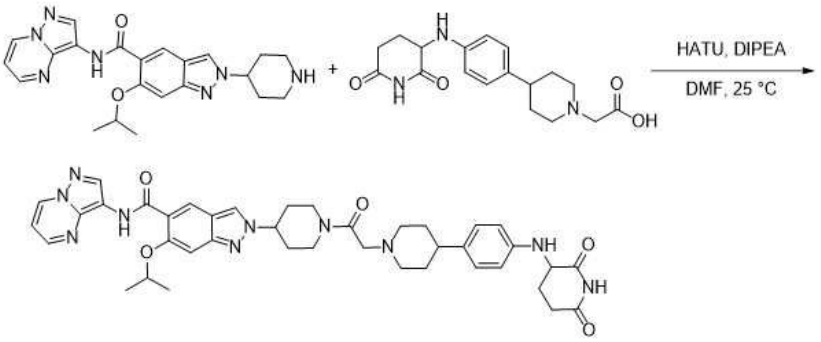
[1899] 톨루엔(5 mL) 중 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민(321.29 mg, 2.40 mmol)의 용액을 탈기하고 N_2로 3회 퍼지한 다음, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 그 후, 이를 톨루엔(5 mL) 중 메틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복실레이트(1 g, 2.40 mmol)의 용액에 첨가하였다. TLC가 반응물의 완전 소모를 나타낸 후, $NaHCO_3$ 용액(20 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 0℃에서 급랭시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트(20 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(50 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(ISCO®; 40 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 30 ml/분으로 용리액으로서 0-10% DCM/MeOH)로 정제하였다. 화합물 tert-부틸 4-(6-이소프로폭시-5-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카르바모일)-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트(0.93 g, 1.49 mmol, 62.02% 수율)를 주황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 520.3 $[M+H]^+$.

[1900] **단계-2**:

[1901] 디옥산(5 mL) 중 tert-부틸 4-[6-이소프로폭시-5-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카르바모일)인다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(0.93 g, 1.79 mmol)의 교반된 용액에 HCl(4 M, 4.47 mL)을 첨가하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 용매를 진공에 의해 제거하고 조질 생성물을 에테르로 마쇄하여 6-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-인다졸-5-카르복사미드 HCl 염(800 mg, 1.42 mmol, 79.41% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 420.2 $[M+H]^+$.

[1902] **실시예 55**

[1903] **2-(1-(2-(4-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)아세틸)피페리딘-4-일)-6-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2H-인다졸-5-카르복사미드의 합성**

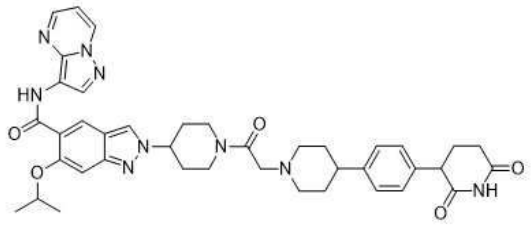


[1904]

[1905] DMF(2 mL) 중 6-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-인다졸-5-카르복사미드(120 mg, 263.19 μmol) 및 2-(4-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)아세트산(201.00 mg, 526.39

μmol)의 용액에 DIPEA(340.16 mg, 2.63 mmol, 458.43 μL) 및 HATU(200.15 mg, 526.39 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 24시간 동안 교반하였다. LC-MS는 시약이 완전히 소모되었으며 원하는 질량이 검출되었음을 보여주었다. 반응물을 직접 prep-HPLC로 정제하여 2-(1-(2-(4-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)아세틸)피페리딘-4-일)-6-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2H-인다졸-5-카르복사미드(70.11 mg, 79.17 μmol, 30.08% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.77 - 10.82(m, 1 H) 10.75(s, 1 H) 9.44 - 9.59(m, 1 H) 9.09(dd, J=7.2, 1.6 Hz, 1 H) 8.81(s, 1 H) 8.65(s, 1 H) 8.62(s, 1 H) 8.54(dd, J=4.0, 1.6 Hz, 1 H) 7.27(s, 1 H) 7.03 - 7.08(m, 1 H) 6.99(d, J=8.8 Hz, 2 H) 6.66(d, J=8.4 Hz, 2 H) 5.01-5.10(m, 1 H) 4.80 - 4.92(m, 1 H) 4.33 - 4.60(m, 4 H) 4.30(br dd, J=11.2, 4.4 Hz, 1 H) 3.83(br d, J=14.0 Hz, 1 H) 3.59(br d, J=11.2 Hz, 1 H) 3.34(t, J=11.2 Hz, 2 H) 3.07 - 3.14(m, 1 H) 2.91 - 3.04(m, 1 H) 2.64 - 2.80(m, 2 H) 2.60(dt, J=17.6, 4.0 Hz, 1 H) 2.20 - 2.30(m, 2 H) 2.06 - 2.19(m, 2 H) 1.80 - 2.06(m, 6 H) 1.56(d, J=6.0 Hz, 6 H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 747.3 $[M+H]^+$.

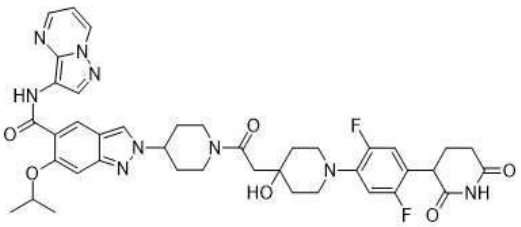
[1906] **실시예 56** 실시예 56의 화합물을 실질적으로 실시예 55의 합성에 따라 제조하였다

[1907] 

[1908] 2-(1-(2-(4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)아세틸)피페리딘-4-일)-6-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2H-인다졸-5-카르복사미드

[1909] ^{1}H-NMR:(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.84(s, 1 H) 10.74(s, 1 H) 9.56(br s, 1 H) 9.08(dd, J=7.2, 1.6 Hz, 1 H) 8.80(s, 1 H) 8.65(s, 1 H) 8.61(s, 1 H) 8.53(dd, J=3.6, 1.2 Hz, 1 H) 7.24 - 7.36(m, 2 H) 7.19 - 7.24(m, 3 H) 7.02 - 7.07(m, 1 H) 4.94-5.13(m, 1 H) 4.79 - 4.91(m, 1 H) 4.48 - 4.60(m, 2 H) 4.38 - 4.45(m, 1 H) 3.77-3.96(m, 2 H) 3.62(br d, J=11.2 Hz, 2 H) 3.28 - 3.43(m, 2 H) 3.06 - 3.22(m, 2 H) 2.99(br t, J=13.2 Hz, 1 H) 2.80 - 2.92(m, 1 H) 2.63 - 2.72(m, 1 H) 2.09 - 2.29(m, 5 H) 1.97 - 2.09(m, 5 H) 1.55(d, J=5.99 Hz, 6 H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 732.5 $[M+H]^+$.

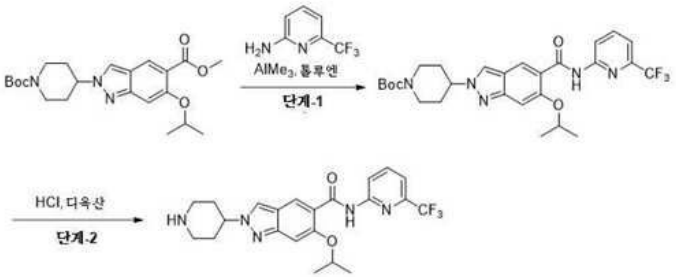
[1910] **실시예 57** 실시예 57의 화합물을 실질적으로 실시예 55의 합성에 따라 제조하였다

[1911] 

[1912] 2-(1-(2-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,5-디플루오로페닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-6-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2H-인다졸-5-카르복사미드

[1913] ^{1}H-NMR:(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85(s, 1H), 10.75(s, 1H), 9.07(dd, *J* = 1.2, 7.0 Hz, 1H), 8.80(s, 1H), 8.62(d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.53(dd, *J* = 1.2, 4.0 Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.14 - 7.07(m, 1H), 7.04(dd, *J* = 4.0, 7.0 Hz, 1H), 6.87(dd, *J* = 7.4, 12.0 Hz, 1H), 5.08 - 4.97(m, 1H), 4.85 - 4.71(m, 1H), 4.61(br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.27 - 4.15(m, 1H), 3.96(br dd, *J* = 4.8, 12.8 Hz, 2H), 3.31 - 3.23(m, 1H), 3.14(br d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.08 - 2.98(m, 2H), 2.82(br t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.78 - 2.71(m, 1H), 2.67(dt, *J* = 2.4, 4.0 Hz, 1H), 2.61(br d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 2.24 - 2.13(m, 3H), 2.08(br dd, *J* = 3.6, 10.8 Hz, 1H), 2.00 - 1.90(m, 2H), 1.83 - 1.67(m, 4H), 1.55(d, *J* = 6.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 784.3 $[M+H]^+$.

[1914] **6-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]인다졸-5-카르복사미드의 합성**



[1915]

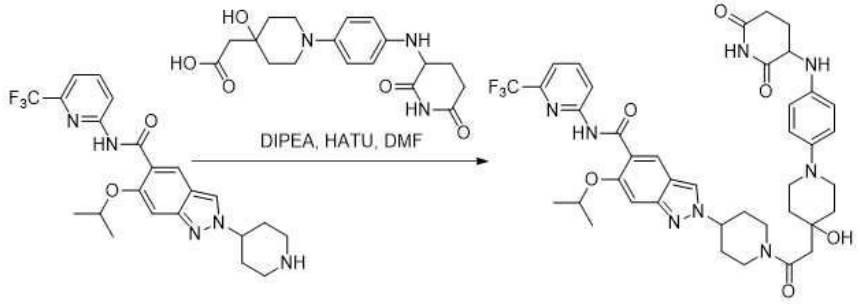
[1916] **단계-1**:

[1917] 톨루엔(8 mL) 중 6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민(194.15 mg, 1.20 mmol)의 용액을 트리메틸알루만(2 M, 598.81 μL)을 25℃에서 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, 메틸 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실레이트(0.5 g, 1.20 mmol)를 첨가하고 혼합물을 120℃에서 4시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, NH_4Cl 용액(20 mL)을 첨가하여 반응 혼합물을 25℃에서 급랭시켰다. 그런 다음 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(20 mLx4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(15 mLx2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 60 ml/분으로 용리액으로서 10-100% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배)로 정제하였다. 화합물 tert-부틸 4-[6-이소프로폭시-5-[[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]카르바모일]인다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(500 mg, 849.21 μmol, 70.91% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 548.3 $[M+H]^+$.

[1918] **단계-2**:

[1919] DCM(3 mL) 중 tert-부틸 4-[6-이소프로폭시-5-[[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]카르바모일]인다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(500 mg, 913.13 μmol)의 교반된 용액에 디옥산 중 HCl(4 M, 1.14 mL)을 첨가하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 조질 생성물을 에테르로 마쇄하여 6-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]인다졸-5-카르복사미드(400 mg, 859.35 μmol, 94.11% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 448.2 $[M+H]^+$.

[1920] **실시예 58 2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-6-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]인다졸-5-카르복사미드의 합성**

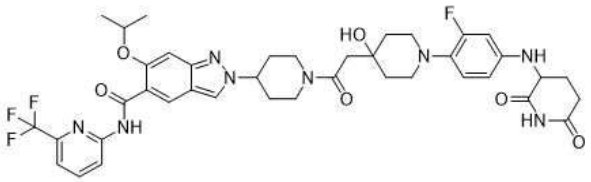


[1921]

[1922] DMF(0.5 mL) 중 2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세트산(33.65 mg, 93.12 μmol)의 용액에 HATU(53.11 mg, 139.68 μmol) 및 DIPEA(48.14 mg, 372.48 μmol, 64.88 μL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 6-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]인다졸-5-카르복사미드(50 mg, 111.74 μmol)를 첨가하고 25℃에서 추가 2.5시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 나타낸 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 잔류물을 prep-HPLC(ACSWH-GX-O/3_Phenomenex Luna C18 75x30mmx3um, 물(0.1%TFA) 및 아세토니트릴; 구배: 35-65% 아세토니트릴)로 정제하여 2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-6-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]인다졸-5-카르복사미드(19.72 mg, 21.79 μmol, 23.40% 수율)를 녹색 고체로서

수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.19(s, 1H), 10.85(s, 1H), 8.64 - 8.59(m, 1H), 8.56 - 8.49(m, 2H), 8.15(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.65(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40(br d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.25(s, 1H), 6.77(br d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.50 - 6.30(m, 1H), 5.52 - 5.13(m, 1H), 5.00 - 4.90(m, 1H), 4.86 - 4.74(m, 1H), 4.66 - 4.56(m, 1H), 4.47 - 4.35(m, 1H), 4.27 - 4.14(m, 1H), 3.72 - 3.61(m, 3H), 3.42(br d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.29(br t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.90 - 2.59(m, 4H), 2.23 - 2.04(m, 6H), 1.99 - 1.88(m, 4H), 1.46(s, 3H), 1.44(s, 3H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 791.4 [M+H]$^+$.

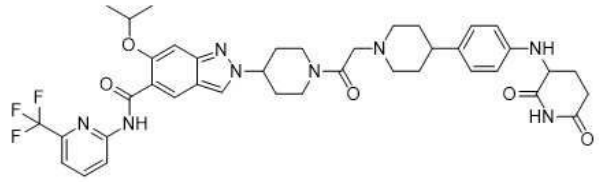
[1923] **실시예 59** 실시예 59의 화합물을 실질적으로 실시예 58의 합성에 따라 제조하였다

[1924] 

[1925] 2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-6-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]인다졸-5-카르복사미드

[1926] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.19(s, 1H), 10.84(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.55 - 8.49(m, 2H), 8.15(t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.65(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 6.68 - 6.47(m, 2H), 4.95(td, *J* = 6.1, 12.1 Hz, 1H), 4.86 - 4.74(m, 1H), 4.66 - 4.56(m, 1H), 4.42 - 4.31(m, 1H), 4.25 - 4.15(m, 2H), 3.35 - 3.22(m, 2H), 3.15 - 2.99(m, 1H), 2.88 - 2.57(m, 5H), 2.24 - 1.56(m, 13H), 1.45(d, *J* = 6.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 809.4 [M+H]$^+$.

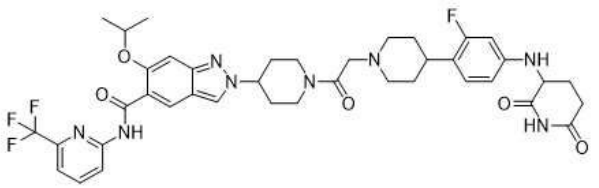
[1927] **실시예 60** 실시예 60의 화합물을 실질적으로 실시예 58의 합성에 따라 제조하였다

[1928] 

[1929] 2-(1-(2-(4-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)아세틸)피페리딘-4-일)-6-이소프로폭시-N-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)-2H-인다졸-5-카르복사미드

[1930] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.18(s, 1H), 10.83(br s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.56 - 8.50(m, 2H), 8.14(t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.64(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.22(m, 2H), 7.07 - 6.96(m, 2H), 4.94(td, *J* = 6.1, 12.0 Hz, 1H), 4.85 - 4.74(m, 1H), 4.51(br d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.29(br d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.85(dd, *J* = 4.9, 12.0 Hz, 1H), 3.31 - 3.10(m, 3H), 2.97(br s, 2H), 2.87 - 2.71(m, 2H), 2.71 - 2.60(m, 1H), 2.34 - 1.85(m, 9H), 1.81 - 1.63(m, 4H), 1.44(d, *J* = 6.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 778.4 [M+H]$^+$.

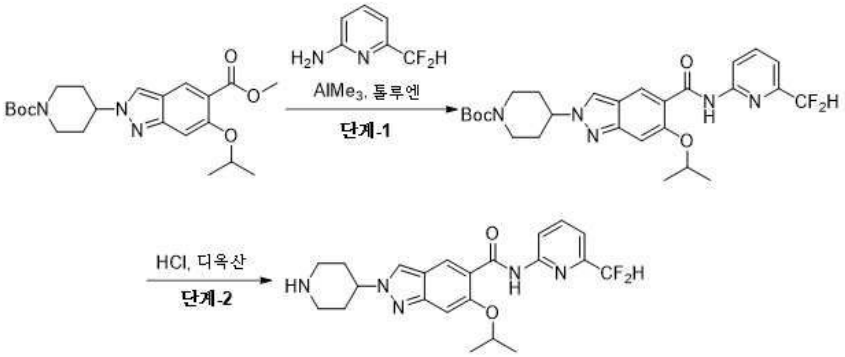
[1931] **실시예 61** 실시예 61의 화합물을 실질적으로 실시예 58의 합성에 따라 제조하였다

[1932] 

[1933] 2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-플루오로-페닐]-1-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-6-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]인다졸-5-카르복사미드

[1934] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.18(s, 1H), 10.80(s, 1H), 9.59 - 9.42(m, 1H), 8.60(s, 1H), 8.54 - 8.51(m, 2H), 8.17 - 8.12(m, 1H), 7.65(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 6.98(br s, 1H), 6.52 - 6.43(m, 2H), 6.10(br d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.95(td, J = 6.0, 12.4 Hz, 1H), 4.88 - 4.77(m, 1H), 4.53(br d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.32(ddd, J = 4.8, 7.2, 14.0 Hz, 2H), 3.93 - 3.47(m, 2H), 3.18 - 3.08(m, 1H), 3.03 - 2.86(m, 2H), 2.79 - 2.53(m, 3H), 2.44 - 2.35(m, 1H), 2.28 - 2.15(m, 3H), 2.14 - 1.74(m, 8H), 1.45(d, J = 6.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): m/z 793.4 $[M+H]^+$.

[1935] **N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-6-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)인다졸-5-카르복사미드의 합성**



[1936]

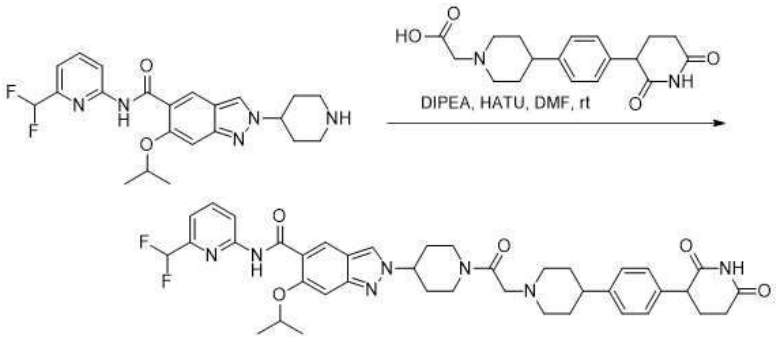
[1937] **단계-1**:

[1938] 톨루엔(8 mL) 중 메틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복실레이트(840 mg, 2.01 mmol) 및 6-(디플루오로메틸)피리딘-2-아민(869.91 mg, 6.04 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아자나이드(1 M, 6.04 mL)를 0℃에서 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 25℃로 가온시키고 추가 15시간 동안 교반하였다. LC-MS가 반응물의 완전 소모를 보여준 후, 반응 혼합물을 H_2O(5 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(4 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(ISCO®; 20 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 50 ml/분으로 용리액으로서 0-50% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배)로 정제하였다. 화합물 tert-부틸 4-(5-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트(800 mg, 1.41 mmol, 70.04% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): m/z 530.4 $[M+H]^+$.

[1939] **단계-2**:

[1940] 디옥산(2 mL) 중 tert-부틸 4-[5-[[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]카르바모일]-6-이소프로폭시-인다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(800 mg, 1.51 mmol)의 교반된 용액에 HCl(4 M, 5.66 mL)을 첨가하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 용매를 진공에 의해 제거하고 조질 생성물을 에테르로 마쇄하여 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-6-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)인다졸-5-카르복사미드 HCl 염(0.74 g, 1.58 mmol, 104.59% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES+): m/z 430.2 $[M+H]^+$.

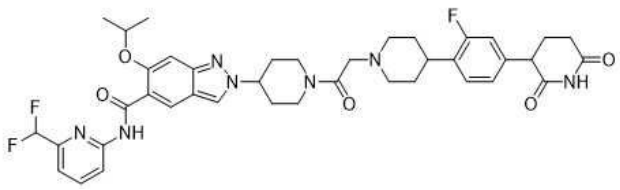
[1941] **실시예 62 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복사미드의 합성**



[1942]

[1943] DMF(1 mL) 중 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-6-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)인다졸-5-카르복사미드(65.00 mg, 151.34 μmol) 및 2-(4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)아세트산(50 mg, 151.34 μmol)의 용액에 DIPEA(156.48 mg, 1.21 mmol, 210.89 μL) 및 HATU(86.32 mg, 227.01 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응물이 완전히 소모되었고, 원하는 질량을 갖는 하나의 주요 피크가 검출되었음을 확인하였다. 잔류물을 prep-HPLC(중성 조건)로 정제하였다. 화합물 N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(2-(4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)페닐)피페리딘-1-일)아세틸)피페리딘-4-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드(55.93 mg, 75.40 μmol, 49.82% 수율)를 분홍색 고체로서 수득하였다. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06(s, 1 H) 10.81(br s, 1 H) 8.61(s, 1 H) 8.53(s, 1 H) 8.42(d, J=8.4Hz, 1 H) 8.06(t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.45(d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.26(s, 1 H) 7.18 - 7.23(m, 2 H) 7.09 - 7.16(m, 2 H) 6.73 - 7.03(m, 1 H) 4.90 - 5.00(m, 1 H) 4.74 - 4.84(m, 1 H) 4.52(br d, J=13.6 Hz, 1 H) 4.30(br d, J=13.6 Hz, 1 H) 3.80(dd, J=11.2, 4.8 Hz, 1 H) 3.11 - 3.31(m, 3 H) 2.97(br s, 2 H) 2.83(br t, J=12.4 Hz, 1 H) 2.61 - 2.70(m, 1 H) 2.44 - 2.48(m, 1 H) 2.09 - 2.24(m, 6 H) 1.91 - 2.06(m, 2 H) 1.56 - 1.90(m, 5 H) 1.46(d, J=6.0 Hz, 6 H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 742.4 [M+H]$^+$.

[1944] **실시예 63** 실시예 63의 화합물을 실질적으로 실시예 62의 합성에 따라 제조하였다

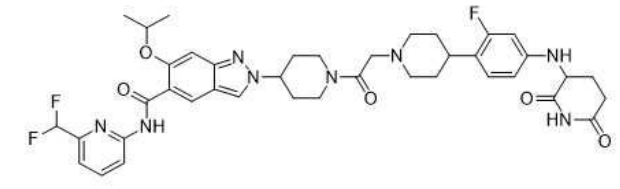


[1945]

[1946] N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(2-(4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-1-일)아세틸)피페리딘-4-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드

[1947] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05(s, 1 H) 10.87(s, 1 H) 9.54 - 9.68(m, 1 H) 8.61(s, 1 H) 8.54(s, 1 H) 8.42(d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.06(t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.45(d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.26 - 7.33(m, 1 H) 7.23(s, 1 H) 7.08 - 7.15(m, 2 H) 6.74 - 7.03(m, 1 H) 4.91 - 5.00(m, 1 H) 4.80 - 4.91(m, 1 H) 4.54(br d, J=13.2 Hz, 1 H) 4.31 - 4.51(m, 2 H) 3.90(dd, J=12.0, 4.8 Hz, 1 H) 3.78 - 3.86(m, 1 H) 3.63(br d, J=10.8 Hz, 2 H) 3.27 - 3.36(m, 2 H) 3.08 - 3.25(m, 3 H) 2.94 - 3.05(m, 1 H) 2.64 - 2.73(m, 1 H) 2.10 - 2.28(m, 6 H) 1.93 - 2.07(m, 4 H) 1.46(d, J=5.6 Hz, 6 H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 760.4 [M+H]$^+$.

[1948] **실시예 64** 실시예 64의 화합물을 실질적으로 실시예 62의 합성에 따라 제조하였다



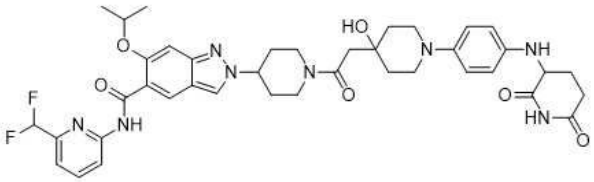
[1949]

[1950] N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(2-(4-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)-2-플루오로페닐)피페리

딘-1-일)아세틸)피페리딘-4-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드

[1951] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.05(s, 1 H) 10.81(s, 1 H) 9.46 - 9.63(m, 1 H) 8.61(s, 1 H) 8.54(s, 1 H) 8.42(d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.06(t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.45(d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.23(s, 1 H) 6.73 - 7.03(m, 2 H) 6.46 - 6.55(m, 2 H) 4.92 - 5.02(m, 1 H) 4.80 - 4.91(m, 1 H) 4.54(br d, J=14.0 Hz, 1 H) 4.40 - 4.48(m, 1 H) 4.34(br dd, J=12.0, 4.8 Hz, 2 H) 3.98 - 4.03(m, 1 H) 3.82(br d, J=12.8 Hz, 1 H) 3.59(br d, J=11.6 Hz, 1 H) 3.30 - 3.37(m, 1 H) 3.07 - 3.22(m, 2 H) 2.89 - 3.05(m, 2 H) 2.69 - 2.81(m, 1 H) 2.55 - 2.63(m, 1 H) 2.13 - 2.26(m, 3 H) 1.97 - 2.11(m, 4 H) 1.86 - 1.96(m, 3 H) 1.47(d, J=6.0 Hz, 6 H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 775.4 [M+H]$^+$.

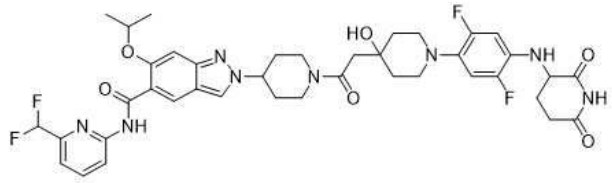
[1952] **실시예 65** 실시예 65의 화합물을 실질적으로 실시예 62의 합성에 따라 제조하였다

[1953] 

[1954] N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(2-(1-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드

[1955] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.05(s, 1H), 10.82(s, 1H), 8.65 - 8.58(m, 1H), 8.52(s, 1H), 8.41(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.05(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48 - 7.38(m, 2H), 7.24(s, 1H), 7.04 - 6.85(m, 1H), 6.81 - 6.73(m, 2H), 6.45 - 6.30(m, 1H), 5.01 - 4.90(m, 1H), 4.85 - 4.75(m, 1H), 4.66 - 4.55(m, 1H), 4.45 - 4.35(m, 1H), 4.28 - 4.14(m, 1H), 3.76 - 3.59(m, 2H), 3.30 - 3.16(m, 2H), 2.88 - 2.77(m, 1H), 2.76 - 2.63(m, 3H), 2.45 - 2.25(m, 2H), 2.23 - 2.03(m, 6H), 2.00 - 1.86(m, 4H), 1.46(d, *J* = 6.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 773.4 [M+H]$^+$.

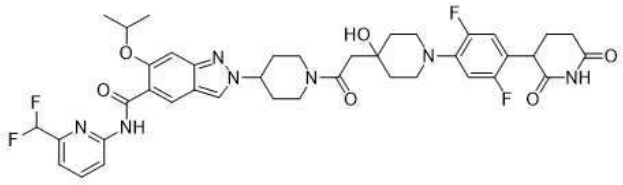
[1956] **실시예 66** 실시예 66의 화합물을 실질적으로 실시예 62의 합성에 따라 제조하였다

[1957] 

[1958] N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(2-(1-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)-2,5-디플루오로페닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드

[1959] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.05(s, 1H), 10.81(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.41(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.05(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 7.04 - 6.70(m, 3H), 4.95(td, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.73(m, 1H), 4.61(br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.41 - 4.35(m, 1H), 4.21(br d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.27(br t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.04(br d, *J* = 0.8 Hz, 4H), 2.87 - 2.56(m, 5H), 2.16(br s, 2H), 2.08 - 2.00(m, 3H), 1.94(br dd, *J* = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 1.90 - 1.80(m, 2H), 1.78 - 1.69(m, 2H), 1.46(d, *J* = 6.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 809.4 [M+H]$^+$.

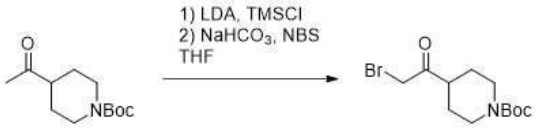
[1960] **실시예 67** 실시예 67의 화합물을 실질적으로 실시예 62의 합성에 따라 제조하였다

[1961] 

[1962] N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(2-(1-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2,5-디플루오로페닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드

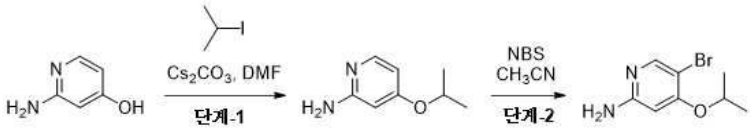
[1963] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.05(s, 1H), 10.85(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.41(d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.05(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 7.11(dd, J = 6.8, 13.2 Hz, 1H), 7.03 - 6.73(m, 2H), 4.95(td, J = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 4.83 - 4.73(m, 1H), 4.61(br d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.17(m, 1H), 4.00 - 3.91(m, 2H), 3.32 - 3.22(m, 1H), 3.17 - 3.10(m, 2H), 3.08 - 2.99(m, 2H), 2.87 - 2.78(m, 1H), 2.78 - 2.70(m, 1H), 2.69 - 2.64(m, 1H), 2.61(br d, J = 4.4 Hz, 2H), 2.21 - 2.12(m, 3H), 2.10 - 2.04(m, 1H), 2.00 - 1.90(m, 2H), 1.81 - 1.67(m, 4H), 1.46(d, J = 6.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): m/z 784.3 $[M+H]^+$.

[1964] **tert-부틸 4-(2-브로모아세틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성**

[1965] 

[1966] THF(500 mL) 중 tert-부틸 4-아세틸피페리딘-1-카르복실레이트(50 g, 219.97 mmol)의 용액에 LDA(2 M, 131.98 mL)를 -78℃에서 적가하였다. 용액을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 후 클로로트리메틸실란(47.80 g, 439.95 mmol, 55.84 mL)을 교반하면서 이 온도에서 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 추가 시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 나타난 바와 같이 반응물이 소모된 후, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 수용액(200 mL)에 부었고 수성상을 에틸 아세테이트(80 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 그런 다음 생성된 잔류물을 THF(500 mL)에 용해시키고, 중탄산나트륨(27.72 g, 329.96 mmol) 및 N-브로모숙신이미드(58.73 g, 329.96 mmol)를 0℃에서 첨가하고 용액을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC가 완전 전환을 나타낸 후, 반응 혼합물을 중탄산나트륨 수용액(2 L)에 붓고 수성상을 에틸 아세테이트(500 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(500 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 조질 생성물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=20/1 내지 5/1)로 정제하였다. 화합물 tert-부틸 4-(2-브로모아세틸)피페리딘-1-카르복실레이트(28 g, 64.31 mmol, 29.24% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): m/z 249.9 $[M-t\text{Bu}+H]^+$.

[1967] **5-브로모-4-이소프로폭시-피리딘-2-아민의 합성**

[1968] 

[1969] **단계-1**:

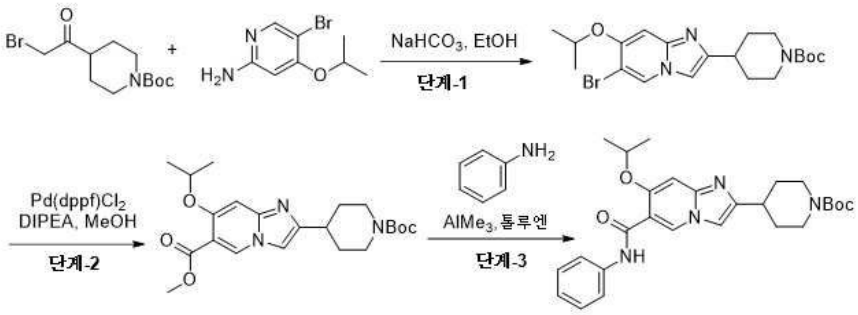
[1970] DMF(500 mL) 중 2-아미노피리딘-4-올(40 g, 363.26 mmol)의 현탁액에 탄산세슘(118.36 g, 363.26 mmol) 및 2-요오도프로판(61.75 g, 363.26 mmol, 36.32 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 16시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 입증된 바와 같이 반응물이 소모된 후, 반응 혼합물을 물(500 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(300mLx4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 300(150 mLx2)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하여 생성물 4-이소프로폭시피리딘-2-아민(29 g, 183.73 mmol, 50.58% 수율)을

황색 고체로서 제공하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 153.1 [M+H]$^+$.

[1971] **단계-2**:

[1972] 아세토니트릴(300 mL) 중 4-이소프로폭시피리딘-2-아민(29 g, 190.55 mmol)의 용액에 1-브로모피롤리딘-2,5-디온(30.52 g, 171.49 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 나타난 바와 같이 반응물이 소모된 후, 반응 혼합물을 물(500 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(200 mLx5)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(150 mLx2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(ISCO®; 250 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 100 ml/분으로 용리액으로서 pet 에테르 중 10-50% 에틸 아세테이트)로 정제하였다. 화합물 5-브로모-4-이소프로폭시-피리딘-2-아민(42 g, 181.75 mmol, 95.38% 수율)을 주황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 230.9 [M+H]$^+$.

[1973] **tert-부틸 4-[7-이소프로폭시-6-(페닐카르바모일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성**



[1974]

[1975] **단계-1**:

[1976] 에탄올(800 mL) 중 tert-부틸 4-(2-브로모아세틸)피페리딘-1-카르복실레이트(44.06 g, 143.88 mmol), 5-브로모-4-이소프로폭시-피리딘-2-아민(35 g, 151.46 mmol) 및 중탄산나트륨(38.17 g, 454.37 mmol)의 혼합물을 아르곤으로 3회 탈기하고, 반응 혼합물을 90℃에서 24시간 동안 아르곤 분위기 하에 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 용매를 제거하였다. 조질 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(ISCO®; 220 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 100ml/분으로 용리액으로서 석유 에테르 중 0-40% 아세톤)로 정제하였다. 화합물 tert-부틸 4-(6-브로모-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트(35 g, 62.52 mmol, 41.28% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 440.1 [M+H]$^+$.

[1977] **단계-2**:

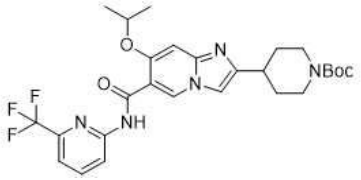
[1978] 메탄올(450 mL) 중 tert-부틸 4-(6-브로모-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트(13 g, 29.66 mmol), 사이클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐; 철(4.34 g, 5.93 mmol), DIPEA(45.99 g, 355.87 mmol, 61.99 mL)의 용액을 N_2로 3회 탈기하고, 혼합물을 80℃에서 48시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(ISCO®; 80 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 60 ml/분으로 용리액으로서 석유 에테르 중 0-60% 에틸 아세테이트)로 정제하였다. 화합물 메틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트(12 g, 27.31 mmol, 92.07% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 418.2 [M+H]$^+$.

[1979] **단계-3**:

[1980] 톨루엔(10 mL) 중 아닐린(111.53 mg, 1.20 mmol, 109.34 μL)의 용액을 트리메틸알루미늄(2 M, 598.81 μL)에 첨가하고 혼합물을 N_2로 3회 탈기하였다. 그런 다음 이를 30℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 톨루엔(10 mL) 중 메틸 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트(500 mg, 1.20 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120℃에서 15.5시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. LC-MS에 의해 나타낸 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 물(50 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(20

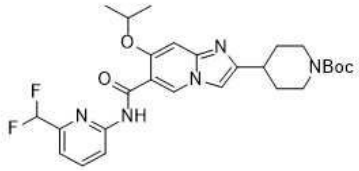
mLx4)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(15 mLx2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 농축하였다. 조질 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(ISCO®; 15 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 60 ml/분으로 용리액으로서 석유 에테르 중 10-100% 에틸 아세테이트)로 정제하였다. 화합물 tert-부틸 4-[7-이소프로폭시-6-(페닐카르바모일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(400 mg, 819.09 μmol, 68.39% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 479.3 $[M+H]^+$.

[1981] **Tert-부틸 4-[7-이소프로폭시-6-[[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]카르바모일] 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트**

[1982] 

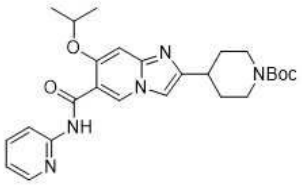
[1983] 합성은 6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-아민을 아닐린 대신 단계-3에서 사용한 것을 제외하고, tert-부틸 4-[7-이소프로폭시-6-(페닐카르바모일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성과 동일하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 548.2 $[M+H]^+$.

[1984] **Tert-부틸 4-(6-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)-7-이소프로폭시 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트**

[1985] 

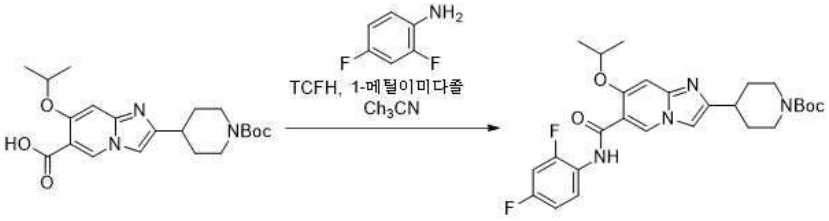
[1986] 합성은 6-(디플루오로메틸)피리딘-2-아민을 아닐린 대신 단계-3에서 사용한 것을 제외하고, tert-부틸 4-[7-이소프로폭시-6-(페닐카르바모일) 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성과 동일하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 530.3 $[M+H]^+$.

[1987] **Tert-부틸 4-[7-이소프로폭시-6-(2-피리딜카르바모일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트**

[1988] 

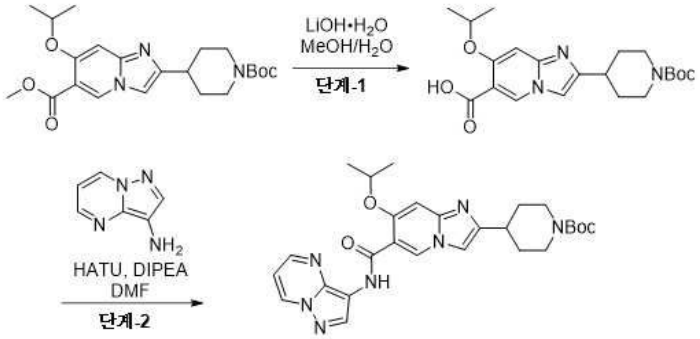
[1989] 합성은 피리딘-2-아민을 아닐린 대신 단계-3에서 사용한 것을 제외하고, tert-부틸 4-[7-이소프로폭시-6-(페닐카르바모일) 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성과 동일하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 480.2 $[M+H]^+$.

[1990] **tert-부틸 4-[6-[(3,4-디플루오로페닐)카르바모일]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트의 합성**

[1991] 

[1992] 아세토니트릴(2 mL) 중 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산(160 mg, 396.56 μmol) 및 2,4-디플루오로아닐린(51.20 mg, 396.56 μmol, 40.31 μL)의 용액에 [클로로(디메틸아미노)메틸렌]-디메틸-암모늄;헥사플루오로포스페이트(166.90 mg, 594.84 μmol) 및 1-메틸이미다졸(97.67 mg, 1.19 mmol, 94.83 μL)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 10시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 물(10 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(10 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 수성 NaCl(10 mLx2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 prep-TLC(pet 에테르/에틸 아세테이트=1/1)로 정제하여 화합물 tert-부틸 4-[6-[(2,4-디플루오로페닐)카르바모일]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(100 mg, 184.62 μmol, 46.56% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 515.4 $[M+H]^+$.

[1993] **tert-부틸 4-(7-이소프로폭시-6-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카르바모일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성**



[1994]

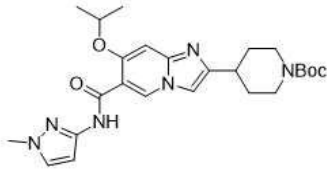
[1995] **단계-1**:

[1996] 밀봉된 튜브에서, 메탄올(15 mL) 중 메틸 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트(3.0 g, 7.19 mmol)의 용액에 수산화리튬 일수화물, 98%(753.78 mg, 17.96 mmol)를 첨가하고 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 진행은 TLC 및 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응이 완료된 후, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 50% 희석된 HCl 용액을 사용하여 pH=4로 조정하고 DCM 중 10% 메탄올로 추출하였다. 유기 층을 분리하고 감압 하에 농축하여 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산(2.0 g, 4.56 mmol, 63.47% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 404.46 $[M+H]^+$.

[1997] **단계-2**:

[1998] DMF(8 mL) 중 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실산(630 mg, 1.56 mmol) 및 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민(418.90 mg, 3.12 mmol)의 용액에 HATU(890.57 mg, 2.34 mmol) 및 DIPEA(1.01 g, 7.81 mmol, 1.36 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 LC-MS에 의해 모니터링하면서 25℃에서 20시간 동안 교반하였다. 추가 HATU(890.57 mg, 2.34 mmol) 및 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민(418.90 mg, 3.12 mmol)을 첨가하고, LC-MS가 반응물의 완전 소모를 확인할 때까지 혼합물을 25℃에서 추가 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=20/1 내지 1/1)로 정제하였다. 화합물 tert-부틸 4-(7-이소프로폭시-6-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카르바모일) 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트(800 mg, 1.54 mmol, 98.60% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 520.3 $[M+H]^+$.

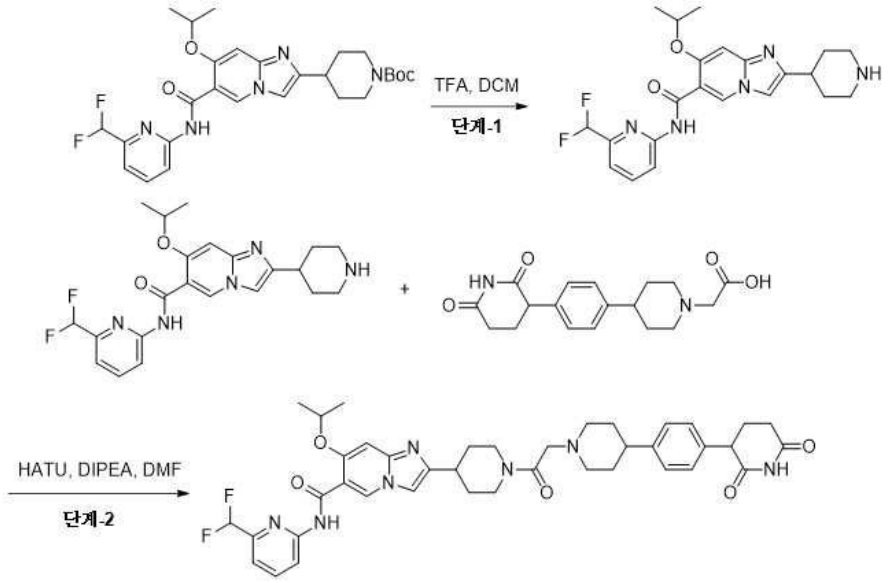
[1999] **Tert-부틸 4-[7-이소프로폭시-6-[(1-메틸피라졸-3-일)카르바모일]이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트**



[2000]

[2001] 합성은 1-메틸피라졸-3-아민을 단계-2에서 피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-아민 대신 사용한 것을 제외하고, tert-부틸 4-(7-이소프로폭시-6-(피라졸로[1,5-a] 피리미딘-3-일카르바모일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성과 동일하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 483.89 $[M+H]^+$.

[2002] **실시예 68 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드의 합성**



[2003]

[2004] **단계-1**:

[2005] DCM(2 mL) 중 tert-부틸 4-[6-[[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]카르바모일]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(0.200 g, 377.66 μmol)의 용액에 TFA(430.61 mg, 3.78 mmol, 290.95 μL)를 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(5 mL)로 마쇄하여 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-7-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드 TFA 염(0.200 g, 364.32 μmol, 96.47% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 430.23 $[M+H]^+$.

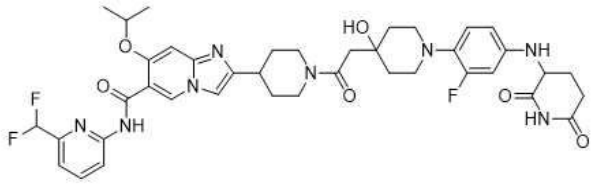
[2006] **단계-2**:

[2007] DMF(2 mL) 중 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-7-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드 TFA 염(0.180 g, 331.20 μmol) 및 2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세트산 TFA 염(147.18 mg, 331.20 μmol)의 교반된 용액에 DIPEA(128.41 mg, 993.59 μmol, 173.06 μL)를 첨가한 후 HATU(188.90 mg, 496.79 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 출발 물질이 소모된 후, 혼합물을 Genevac® 하에 농축하여 용매를 제거하였다. 조질 생성물을 prep-HPLC로 정제하여 동결건조시켜 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드 TFA 염(36.9 mg, 40.77 μmol, 12.31% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2008] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84(s, 1H), 9.49(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.09(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.49(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22(m, 5H), 6.99(t, *J* = 34.8 Hz, 1H), 5.00(d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.43(t, *J* = 16.4 Hz, 3H), 3.38(m, 5H), 3.00(m, 7H), 2.10(m, 8H), 1.59(d, *J* = 5.0 Hz, 2H).1.43(m,

J = 5.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): m/z 742.18 $[M+H]^+$.

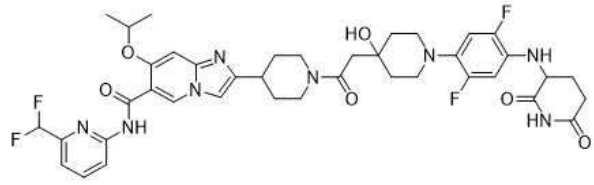
[2009] **실시예 69** 실시예 69의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

[2010] 

[2011] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2012] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.93 - 10.69(m, 2H), 9.12(s, 1H), 8.37(br d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.65(m, 1H), 7.47(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.10(m, 1H), 7.05 - 6.73(m, 2H), 6.50(m, 1H), 6.44 - 6.38(m, 1H), 5.77(d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.03 - 4.88(m, 2H), 4.50(br d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.19(m, 1H), 4.11(m, 1H), 3.29 - 3.16(m, 2H), 2.95 - 2.83(m, 4H), 2.79 - 2.67(m, 2H), 2.57 - 2.55(m, 2H), 2.13 - 1.98(m, 3H), 1.90 - 1.82(m, 1H), 1.79 - 1.70(m, 2H), 1.69 - 1.59(m, 3H), 1.55 - 1.48(m, 1H), 1.45(d, J = 6.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): m/z 791.3 $[M+H]^+$.

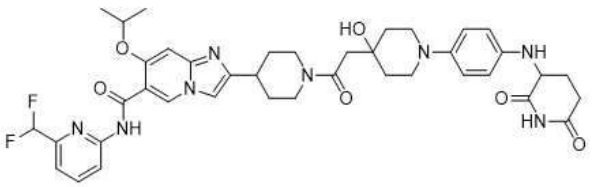
[2013] **실시예 70** 실시예 70의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

[2014] 

[2015] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2,5-디플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2016] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.10(s, 1H), 10.81(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.45 - 8.27(m, 1H), 8.10(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.51(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 7.08 - 6.85(m, 2H), 6.74(dd, J = 8.4, 14.4 Hz, 1H), 5.09 - 4.92(m, 1H), 4.57(br d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.36(br dd, J = 6.0, 10.8 Hz, 1H), 4.18(br d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.37 - 3.10(m, 3H), 3.02 - 2.92(m, 4H), 2.82 - 2.65(m, 2H), 2.58(s, 2H), 2.12 - 1.98(m, 4H), 1.84 - 1.75(m, 2H), 1.72 - 1.54(m, 4H), 1.41(d, J = 3.6 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): m/z 809.2 $[M+H]^+$.

[2017] **실시예 71** 실시예 71의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

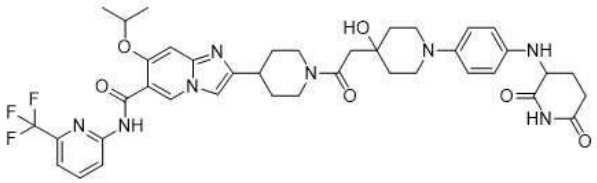
[2018] 

[2019] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2020] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.07(s, 1H), 10.83(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.35(br s, 1H), 8.10(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.51(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41 - 7.36(m, 2H), 6.77(br d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.03 - 4.93(m, 1H), 4.56(br d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.40(br dd, J = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 4.16(m, 1H), 3.36 - 3.07(m, 5H), 2.93 - 2.57(m, 5H), 2.16 - 2.04(m, 5H), 1.97 - 1.86(m, 3H), 1.67(m, 1H), 1.61 -

1.50(m, 1H), 1.42(d, J = 6.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): m/z 773.3 $[M+H]^+$.

[2021] **실시예 72** 실시예 72의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

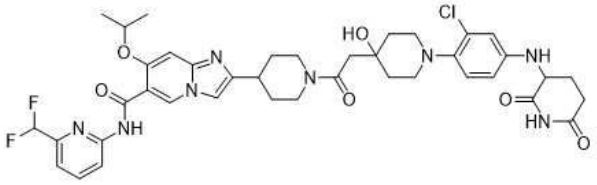


[2022]

[2023] 2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2024] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.21(s, 1H), 10.83(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.58 - 8.35(m, 1H), 8.19(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.71(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 - 7.23(m, 3H), 6.77(d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.05 - 4.92(m, 1H), 4.56(m, 1H), 4.40(br dd, J = 4.8, 12 Hz, 1H), 4.16(br d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.61 - 3.56(m, 2H), 3.25 - 3.13(m, 4H), 2.83 - 2.56(m, 5H), 2.22 - 2.03(m, 6H), 1.92(br dd, J = 4.2, 12.4 Hz, 2H), 1.70 - 1.54(m, 2H), 1.41(br d, J = 4.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): m/z 791.2 $[M+H]^+$.

[2025] **실시예 73** 실시예 73의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

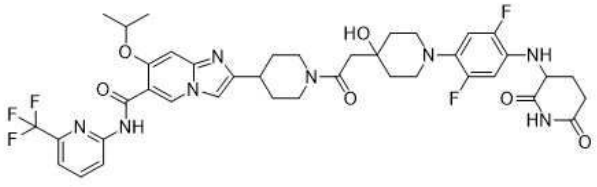


[2026]

[2027] 2-[1-[2-[1-[2-클로로-4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2028] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.10(s, 1 H) 10.78(s, 1 H) 9.18(s, 1 H) 8.35(s, 1 H) 8.10(t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.98(s, 1 H) 7.51(d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.3(s, 1 H) 7.04(br d, J=8.4 Hz, 1 H) 6.77(d, J=2.8 Hz, 1 H) 6.62(dd, J=8.8, 2.8 Hz, 1 H) 4.98 - 5.06(m, 1 H) 4.57(br d, J=12.8 Hz, 1 H) 4.31(dd, J=11.6, 5.2 Hz, 2 H) 4.19(br d, J=13.2 Hz, 2 H) 3.16 - 3.26(m, 2 H) 2.85 - 3.03(m, 4 H) 2.69 - 2.79(m, 2 H) 2.59(s, 2 H) 2.03 - 2.12(m, 3 H) 1.76 - 1.91(m, 3 H) 1.63 - 1.74(m, 3 H) 1.56(dd, J=12, 3.2 Hz, 1 H) 1.41(d, J=3.6 Hz, 6 H). LC-MS(ES$^+$): m/z 806.31 $[M+H]^+$.

[2029] **실시예 74** 실시예 74의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다



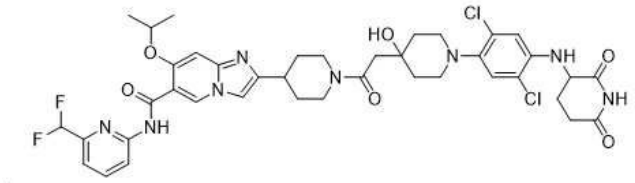
[2030]

[2031] 2-[1-[2-[1-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2,5-디플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2032] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.99(s, 1H), 10.80(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.49(br d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.17(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.68(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 6.85(dd, J = 8.0, 12.8 Hz, 1H), 6.77 - 6.65(m, 1H), 5.52 - 5.43(m, 1H), 5.02(s, 1H), 4.95(m, J 1H), 4.53 - 4.46(m, 1H), 4.38 - 4.30(m, 1H), 4.15 - 4.08(m, 1H), 2.90(br d, J = 5.2 Hz, 4H), 2.80 - 2.66(m, 4H), 2.06 - 1.97(m, 4H), 1.80 - 1.68(m, 3H), 1.68 - 1.59(m, 3H), 1.54 - 1.48(m, 1H), 1.44(d, J = 6.0 Hz, 6H). LC-

MS(ES$^+$): *m/z* 827.2 $[M+H]^+$.

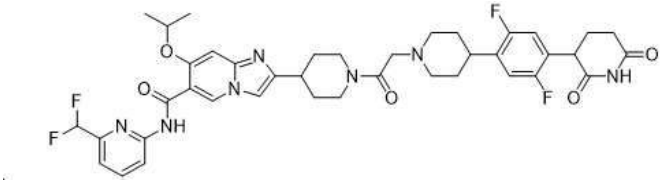
[2033] **실시예 75** 실시예 75의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

[2034] 

[2035] 2-[1-[2-[1-[2,5-디클로로-4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2036] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.37(br d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.08(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.47(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.04 - 6.74(m, 2H), 5.43(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.05(s, 1H), 4.96(td, *J* = 6.0, 12.4 Hz, 1H), 4.54 - 4.43(m, 2H), 4.17 - 4.07(m, 1H), 2.93 - 2.79(m, 6H), 2.10 - 1.98(m, 8H), 1.80 - 1.60(m, 6H), 1.45(d, *J* = 6.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 841.1 $[M+H]^+$.

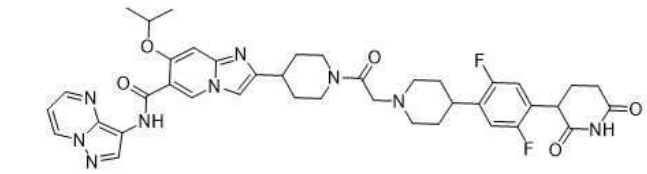
[2037] **실시예 76** 실시예 76의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

[2038] 

[2039] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2,5-디플루오로-페닐]-1-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2040] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.89(br s, 1 H) 10.86(s, 1 H) 9.11(s, 1 H) 8.37(d, J=8.0 Hz, 1 H) 8.08(t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.72(s, 1 H) 7.47(d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.14 - 7.21(m, 2 H) 7.13(s, 1 H) 6.73 - 7.04(m, 1 H) 4.90 - 5.02(m, 1 H) 4.40(d, J=12.8 Hz, 1 H) 4.17(d, J=12.8 Hz, 1 H) 4.03(dd, J=12.8, 4.8 Hz, 1 H) 3.26(br s, 1 H) 3.11 - 3.22(m, 2 H) 2.91 - 2.99(m, 3 H) 2.68 - 2.82(m, 4 H) 2.55(d, J=3.2 Hz, 1 H) 2.21(dd, J=13.2, 3.6 Hz, 1 H) 2.11 - 2.18(m, 2 H) 1.97 - 2.08(m, 3 H) 1.65 - 1.76(m, 5 H) 1.45(d, J=6.0 Hz, 6 H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 778.4 $[M+H]^+$.

[2041] **실시예 77** 실시예 77의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

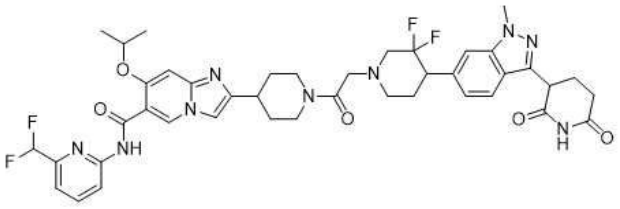
[2042] 

[2043] 2-[1-[2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2,5-디플루오로-페닐]-1-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2044] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.93(s, 1 H) 10.51(s, 1 H) 9.50 - 9.70(m, 1 H) 9.36(s, 1 H) 9.12(dd, J=7.2, 1.6 Hz, 1 H) 8.75(s, 1 H) 8.57(dd, J=4.0, 1.6 Hz, 1 H) 8.00(s, 1 H) 7.44(s, 1 H) 7.22 - 7.29(m, 1 H) 7.12 - 7.19(m, 1 H) 7.06 - 7.12(m, 1 H) 5.05 - 5.22(m, 1 H) 4.46 - 4.52(m, 1 H) 4.29 - 4.45(m, 2 H) 4.07(dd, J=12.8, 4.8 Hz, 1 H) 3.78(d, J=13.2 Hz, 1 H) 3.27 - 3.35(m, 1 H) 3.08 - 3.26(m, 5 H) 2.90 - 2.98(m, 1 H) 2.70 - 2.81(m, 1 H) 2.56 - 2.60(m, 1 H) 2.21 - 2.30(m, 1 H) 2.07 - 2.18(m, 4 H) 1.96 -

2.06(m, 3 H) 1.66 - 1.91(m, 2 H) 1.57 - 1.65(m, 1 H) 1.55(d, J=6.0 Hz, 6 H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 768.4 $[M+H]^+$.

[2045] **실시예 78** 실시예 78의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

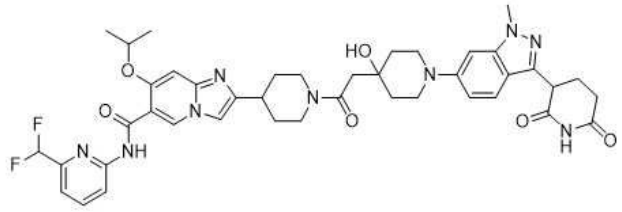


[2046]

[2047] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[4-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-3,3-디플루오로-1-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2048] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.09(d, J=4.8 Hz, 1 H) 10.90(s, 1 H) 9.19(d, J=3.6 Hz, 1 H) 8.29 - 8.42(m, 1 H) 8.10(t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.97(d, J=11.6 Hz, 1 H) 7.68(d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.46 - 7.59(m, 2 H) 7.33(s, 1 H) 7.09(d, J=8.4 Hz, 1 H) 6.73 - 7.06(m, 1 H) 4.96 - 5.08(m, 1 H) 4.48(d, J=12.0 Hz, 1 H) 4.37(dd, J=10.0, 5.2 Hz, 1 H) 4.02 - 4.08(m, 1 H) 4.00(d, J=1.6 Hz, 3 H) 3.12 - 3.31(m, 4 H) 2.80 - 2.88(m, 1 H) 2.61 - 2.75(m, 3 H) 2.56 - 2.61(m, 1 H) 2.31 - 2.45(m, 4 H) 1.92 - 2.25(m, 5 H) 1.52 - 1.76(m, 2 H) 1.42(s, 6 H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 832.4 $[M+H]^+$.

[2049] **실시예 79** 실시예 79의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

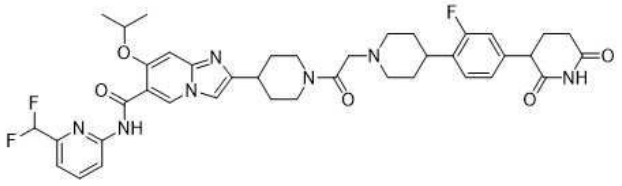


[2050]

[2051] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[1-[3-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-1-메틸-인다졸-6-일]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2052] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.10(s, 1H), 10.86(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.41 - 8.28(m, 1H), 8.14 - 8.05(m, 1H), 7.97(s, 1H), 7.50(br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.30(s, 1H), 7.08 - 6.77(m, 3H), 5.07 - 4.98(m, 1H), 4.60 - 4.52(m, 1H), 4.26(br dd, *J* = 5.2, 9.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.15(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.51(br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 3.27 - 3.14(m, 4H), 2.80 - 2.72(m, 1H), 2.68 - 2.64(m, 1H), 2.62(br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.59(br s, 2H), 2.33(br s, 1H), 2.31 - 2.24(m, 1H), 2.20 - 2.11(m, 1H), 2.06(br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.86 - 1.76(m, 2H), 1.75 - 1.68(m, 2H), 1.65(br dd, *J* = 1.6, 10.4 Hz, 1H), 1.58 - 1.51(m, 1H), 1.40(br d, *J* = 2.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 812.4 $[M+H]^+$.

[2053] **실시예 80** 실시예 80의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

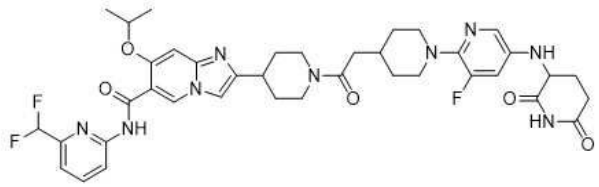


[2054]

[2055] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-플루오로-페닐]-1-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2056] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.87 - 10.79(m, 2H), 9.12 - 9.09(m, 1H), 8.37(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.05(m, 1H), 7.72 - 7.70(m, 1H), 7.47(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.24(m, 1H), 7.13(s, 1H), 6.85(s, 3H), 4.99 - 4.91(m, 1H), 4.44 - 4.35(m, 1H), 4.17(br dd, *J* = 0.8, 12.0 Hz, 1H), 3.88 - 3.82(m, 1H), 3.28 - 3.07(m, 3H), 3.00 - 2.89(m, 3H), 2.82 - 2.56(m, 5H), 2.30 - 2.08(m, 3H), 2.07 - 1.94(m, 3H), 1.78 - 1.47(m, 5H), 1.44(d, *J* = 6.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 760.4. [M+H]$^+$.

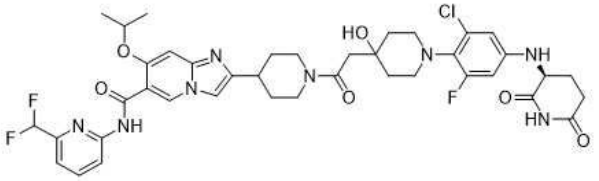
[2057] **실시예 81** 실시예 81의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

[2058] 

[2059] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[1-[5-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2060] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.10(s, 1H), 10.81(s, 1H), 9.17(s, 1 H), 8.40 - 8.29(m, 1H), 8.09(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.56(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.48(m, 1H), 7.31(s, 1H), 7.05 - 6.75(m, 2H), 5.01(b r d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.53(br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.30(br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.28(br d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.51(br d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.23 - 3.12(m, 2H), 2.76 - 2.67(m, 4H), 2.62 - 2.53(m, 1H), 2.33(br d, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.12 - 2.00(m, 3H), 1.92 - 1.82(m, 2H), 1.75(br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.63 - 1.50(m, 2H), 1.40(br d, *J* = 3.6 Hz, 6H), 1.29 - 1.11(m, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 776.3 [M+H]$^+$.

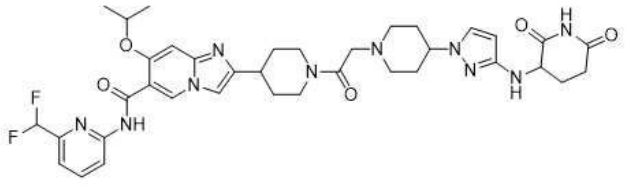
[2061] **실시예 82** 실시예 82의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

[2062] 

[2063] 2-[1-[2-[1-[2-클로로-4-[[(3S)-2,6-디옥소-3-피페리딜]아미노]-6-플루오로-페닐]-4-하이드록시-4-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2064] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.94 - 10.72(m, 2H), 9.11(s, 1H), 8.37(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.47(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 7.05 - 6.73(m, 1H), 6.58(s, 1H), 6.45(dd, *J* = 2.5, 15.0 Hz, 1H), 6.22(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.06 - 4.89(m, 2H), 4.54 - 4.45(m, 1H), 4.37 - 4.28(m, 1H), 4.11(br d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.29 - 3.15(m, 3H), 3.00 - 2.90(m, 1H), 2.82 - 2.67(m, 4H), 2.56 - 2.53(m, 2H), 2.10 - 1.98(m, 3H), 1.91 - 1.79(m, 1H), 1.74 - 1.57(m, 5H), 1.55 - 1.47(m, 1H), 1.44(d, *J* = 6.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 825.3 [M+H]$^+$.

[2065] **실시예 83** 실시예 83의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

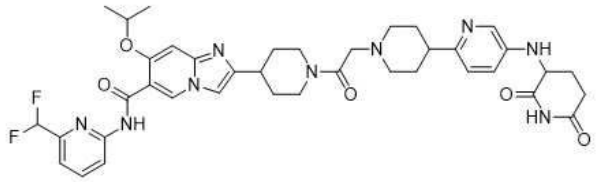
[2066] 

[2067] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[4-[3-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노] 피라졸-1-일]-1-피페리딜]

아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2068] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.09(s, 1H), 10.82 - 10.77(m, 1H), 9.79 - 9.65(m, 1H), 9.20(s, 1H), 8.35(br s, 1H), 8.09(br t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.55 - 7.42(m, 3H), 7.08 - 6.71(m, 1H), 5.64 - 5.57(m, 1H), 4.97(br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.32(m, 3H), 4.21 - 4.14(m, 1H), 3.88 - 3.73(m, 1H), 3.61(br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.42(br s, 1H), 3.16 - 3.00(m, 1H), 2.96 - 2.86(m, 1H), 2.74 - 2.60(m, 1H), 2.31 - 2.06(m, 8H), 1.94(dt, *J* = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 1.77 - 1.65(m, 1H), 1.63 - 1.51(m, 1H), 1.41(br s, 6H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 747.3 [M+H]$^+$.

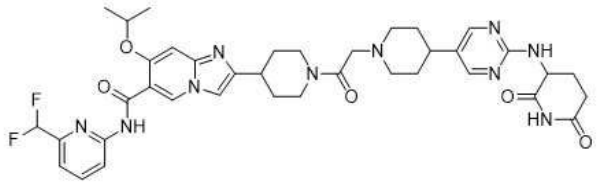
[2069] **실시예 84** 실시예 84의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

[2070] 

[2071] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[4-[5-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-2-피리딜]-1-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2072] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85(s, 1H), 10.78(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.37(br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.04(m, 1H), 7.96(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.47(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 7.03 - 6.73(m, 4H), 5.92(br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.00 - 4.90(m, 1H), 4.44 - 4.28(m, 2H), 4.26 - 4.15(m, 1H), 3.20 - 3.13(m, 1H), 3.08 - 3.00(m, 1H), 2.96 - 2.86(m, 3H), 2.80 - 2.70(m, 2H), 2.12 - 1.98(m, 7H), 1.95 - 1.85(m, 2H), 1.81 - 1.72(m, 3H), 1.70 - 1.61(m, 4H), 1.44(d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.23(s, 2H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 758.3 [M+H]$^+$.

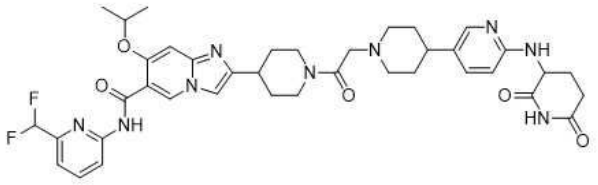
[2073] **실시예 85** 실시예 85의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

[2074] 

[2075] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[4-[2-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]피리미딘-5-일]-1-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2076] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.86(br s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.37(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.20(s, 2H), 8.07(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.47(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.14(m, 1H), 7.13(s, 1H), 7.04 - 6.71(m, 1H), 4.95(td, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 4.76 - 4.61(m, 1H), 4.44 - 4.34(m, 1H), 4.21 - 4.11(m, 1H), 3.29 - 3.22(m, 2H), 3.20 - 3.08(m, 2H), 2.99 - 2.90(m, 2H), 2.87 - 2.63(m, 1H), 2.69 - 2.63(m, 1H), 2.61 - 2.52(m, 2H), 2.34 - 2.30(m, 1H), 2.09(dt, *J* = 3.6, 12.8 Hz, 3H), 2.04 - 1.94(m, 2H), 1.78 - 1.68(m, 2H), 1.66 - 1.56(m, 2H), 1.48(br s, 1H), 1.44(d, *J* = 6.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 759.3 [M+H]$^+$.

[2077] **실시예 86** 실시예 86의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

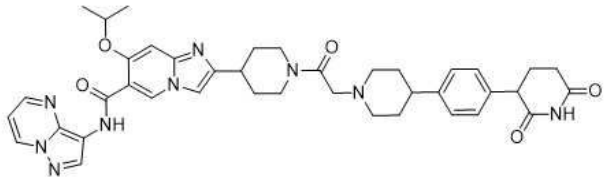


[2078]

[2079] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[4-[6-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]-3-피리딜]-1-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2080] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.85(s, 1H), 10.75(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.36(br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07(br t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.84(br s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.47(br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33(br d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.10(s, 1H), 6.92 - 6.84(m, 1H), 6.76 - 6.72(m, 1H), 6.56(br d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.99 - 4.90(m, 1H), 4.77 - 4.66(m, 1H), 4.47 - 4.35(m, 2H), 3.13 - 3.03(m, 2H), 2.86 - 2.70(m, 4H), 2.09 - 1.96(m, 6H), 1.87 - 1.75(m, 4H), 1.58 - 1.48(m, 2H), 1.44(br d, *J* = 5.6 Hz, 6H), 1.30 - 1.19(m, 2H), 1.05(br t, *J* = 6.8 Hz, 2H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 758.5 [M+H]$^+$.

[2081] **실시예 87** 실시예 87의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

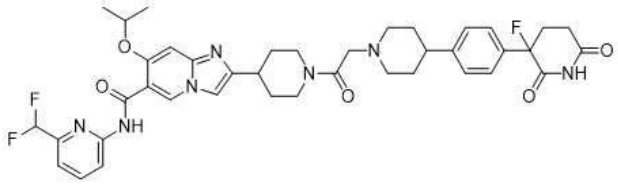


[2082]

[2083] 2-[1-[2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2084] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84(s, 1H), 10.51(s, 1H), 9.50(s, 1H), 9.31(s, 1H), 9.11(q, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.76(s, 1H), 8.56(q, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.92(s, 1H), 7.09(m, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.9-7.3(m, 6H), 5.08(m, 1H), 4.40(m, 2H), 3.80(m, 4H), 3.55(d, *J* = 31.5 Hz, 4H), 3.14(d, *J* = 19.0 Hz, 2H), 2.80(m, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.11(m, 8H), 1.54(m, 8H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 732.24 [M+H]$^+$.

[2085] **실시예 88** 실시예 88의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

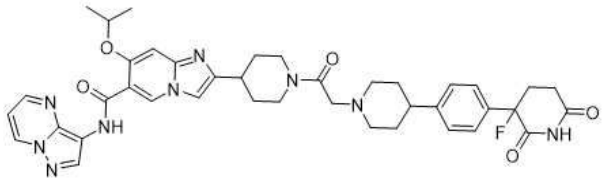


[2086]

[2087] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[4-[4-(3-플루오로-2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2088] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.85(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.37(d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.07(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.47(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35(m, 4H), 7.04(s, 1H), 6.89(s, 1H), 4.95(m, 1H), 4.40(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.19(d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.21(m, 4H), 2.91(m, 2H), 2.66(t, *J* = 1.7 Hz, 2H),2.50(t, *J* = 1.7 Hz, 2H), 2.28(q, *J* = 4.1 Hz, 1H), 2.09(m, 4H), 1.87(s, 2H), 1.75(s, 2H), 1.58(d, *J* = 51.5 Hz, 3H), 1.44(m, 7H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 760.26 [M+H]$^+$.

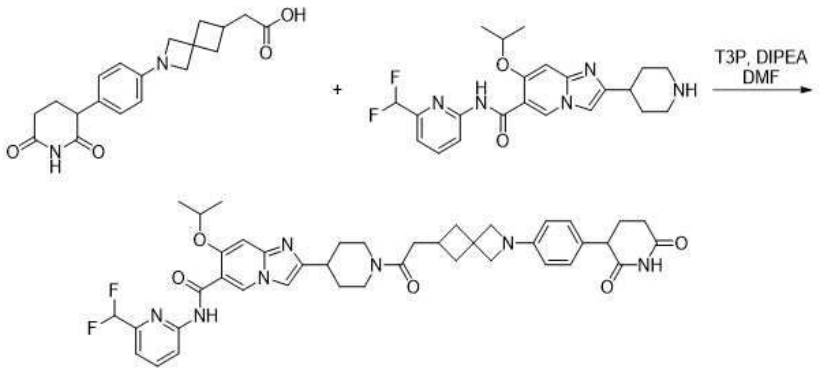
[2089] **실시예 89** 실시예 89의 화합물을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

[2090] 

[2091] 2-[1-[2-[4-[4-(3-플루오로-2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2092] ^{1}H NMR(401 MHz, DMSO-d_6) δ 11.39(s, 1H), 10.51(s, 1H), 9.50(s, 1H), 9.25(s, 1H), 9.10(t, J = 3.5 Hz, 1H), 8.76(s, 1H), 8.55(t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.5(m, 1H), 7.40(m, 4H), 7.23(t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02(m, 1H), 5.07(t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.45(d, J = 12.8 Hz, 3H), 3.87(m, 1H), 3.01(m, 6H), 2.69(d, J = 17.1 Hz, 1H), 2.33(q, J = 8.6 Hz, 1H), 2.07(m, 5H), 1.73(t, J = 11.3 Hz, 1H), 1.55(d, J = 5.9 Hz, 7H), 1.32(t, J = 13.7 Hz, 3H), 0.88(t, J = 6.4 Hz, 1H). LC-MS(ES$^+$): m/z 750.33 [M+H]$^+$.

[2093] **실시예 90 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[2-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드의 합성**

[2094] 

[2095] DMF(10 mL) 중 2-[2-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아세트산(0.12 g, 350.48 μmol) 및 N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-이소프로폭시-2-(피페리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드 TFA 염(150.52 mg, 276.95 μmol)의 교반된 용액에 N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민(135.89 mg, 1.05 mmol, 183.14 μL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 Genevac 하에 50℃에서 농축하였다. 조질 화합물을 아래 방법을 사용하여 prep-HPLC로 정제하였다.

[2096] 컬럼/치수: X-SELECT C18(19*250, 5um)

[2097] 이동상 A: 물 중 0.05% TFA

[2098] 이동상 B: 100 % 아세토니트릴

[2099] 구배(시간/%B): 0/10,3/20,16.3/39.5,16.4/98,18.4/98,18.5/10,22/10

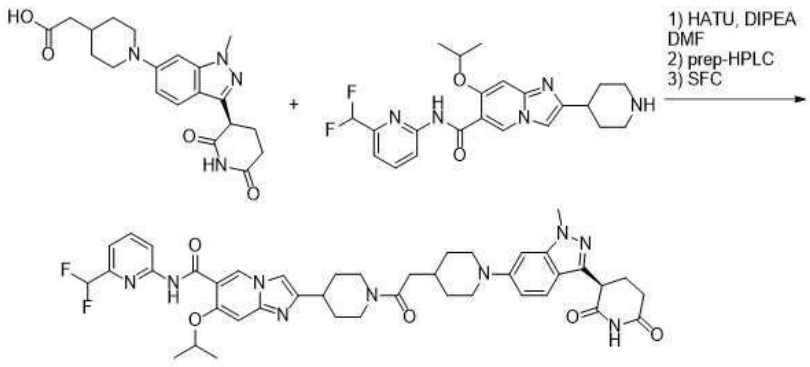
[2100] 유속: 17ml/분.

[2101] 용해도: THF+물.

[2102] 그런 다음 분획을 동결건조시켜 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[2-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(15 mg, 19.87 umol, 5.67% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86(s, 1H), 10.74(s, 1H), 9.10(s, 1H), 8.37(d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.07(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.47(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 6.89(m, 3H), 6.36(d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.95(m, 1H), 4.40(d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.92(d, J =

12.2 Hz, 1H), 3.81(s, 2H), 3.68(s, 3H), 3.15(m, 2H), 3.05(m, 2H), 2.63(t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.50(t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.43(t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 2.01(m, 6H), 1.44(m, 10H), 0.91(s, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 754.16 $[M+H]^+$.

[2103] **실시예 91 (*R*)-N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드의 합성**

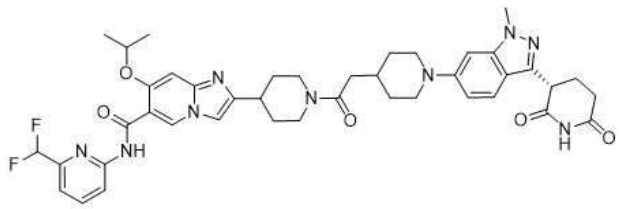


[2104]

[2105] DMF(2 mL) 중 (*R*)-2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)아세트산(100 mg, 260.13 μmol) 및 N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-이소프로폭시-2-(피페리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(111.71 mg, 260.13 μmol)의 용액에 HATU(118.69 mg, 312.15 μmol) 및 DIPEA(168.10 mg, 1.30 mmol, 226.55 μL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 나타낸 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 역상 prep-HPLC(아세토니트릴/물과 TFA)로 정제하여 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 SFC(컬럼:(S,S)Whelk-O1 100x4.6mm I.D., 3.5um; 이동상: CO2에 대한 상 A, 및 IPA+ACN(0.05%DEA)에 대한 상 B;구배 용리: CO2 중 60% IPA+ACN(0.05% DEA); 유속: 3ml/분; 검출기: PDA 컬럼 온도: 35C; 배압: 100 Bar)로 추가로 정제하여 (*R*)-N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(25.73 mg, 30.65 μmol, 11.78% 수율)를 회색 고체로서 제공하였다.

[2106] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.86(s, 2 H) 9.11(s, 1 H) 8.38(d, J=8.4 Hz, 1 H) 8.08(br t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.72(s, 1 H) 7.48(d, J=8.0 Hz, 2 H) 7.14(s, 1 H) 6.76 - 7.03(m, 3 H) 4.89 - 5.01(m, 1 H) 4.48(br d, J=12.8 Hz, 1 H) 4.21 - 4.30(m, 1 H) 4.01(m, 1 H) 3.89(s, 3 H) 3.78(br d, J=11.6 Hz, 2 H) 3.30 - 3.32(m, 1 H) 3.16 - 3.22(m, 1 H) 2.91 - 2.97(m, 1 H) 2.71 - 2.77(m, 3 H) 2.60-2.63(m, 2 H) 2.31 - 2.36(m, 3 H) 2.14 - 2.18(m, 1 H) 1.99 - 2.07(m, 2 H) 1.88 - 1.95(m, 1 H) 1.80(d, J=12.0 Hz, 2 H) 1.49 - 1.60(m, 2 H) 1.45(d, J=6.0 Hz, 6 H) 1.34 - 1.38(m, 1 H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 796.4 $[M+H]^+$.

[2107] **실시예 92 (*S*)-N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드의 합성**



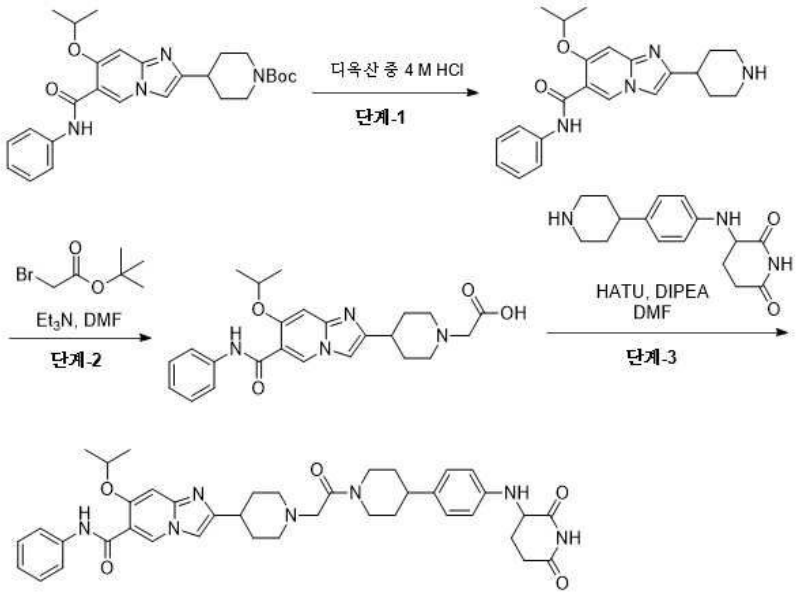
[2108]

[2109] DMF(2 mL) 중 (*S*)-2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)아세트산(70 mg, 182.09 μmol)의 용액에 HATU(103.85 mg, 273.13 μmol), N-에틸-N-이소프로필-프로판-2-아민(117.67 mg, 910.44 μmol, 158.58 μL) 및 N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-이소프로폭시-2-(피페리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(101.66 mg, 236.72 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다.

[2110] LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 역상 prep-HPLC(GX-D, Phenomenex Gemini-NX C18 75x30mmx3um, 물(10mM NH_4HCO_3)-ACN, 시작 B:32 종료 B:62 구배 시간(분):8분)로 정제하여 조질 생성물을 수득하였다. 조질 생성물을 SFC(ACSWH-PREP-SFC-B, REGIS(S,S)WHELK-O1(250mmx25mm,10um), IPA-CAN, 시작 B:75 종료 B:75 구배 시간(분):13분)로 추가로 정제하여 (*S*)-N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-4-일)아세틸) 피페리딘-4-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(48.69 mg, 59.32 μmol, 32.58% 수율)를 회색 고체로서 수득하였다.

[2111] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.92 - 10.76(m, 2H), 9.16 - 9.05(m, 1H), 8.38(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.08(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75(br d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.48(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14(s, 1H), 7.05 - 6.72(m, 3H), 4.96(quin, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.42(m, 1H), 4.25(dd, *J* = 5.1, 9.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.96(m, 1H), 3.92 - 3.85(m, 3H), 3.82 - 3.74(m, 2H), 3.23 - 3.14(m, 1H), 2.99 - 2.89(m, 1H), 2.81 - 2.57(m, 6H), 2.37 - 2.19(m, 4H), 2.18 - 2.09(m, 1H), 2.07 - 1.97(m, 2H), 1.95 - 1.86(m, 1H), 1.84 - 1.75(m, 2H), 1.61 - 1.50(m, 1H), 1.47 - 1.43(m, 6H), 1.41 - 1.30(m, 2H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 796.4 $[M+H]^+$.

[2112] **실시예 93 2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드의 합성**



[2113]

[2114] **단계-1**:

[2115] tert-부틸 4-[7-이소프로폭시-6-(페닐카르바모일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(400 mg, 835.80 μmol)의 용액에 디옥산 중 HCl(4 M, 1.04 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 30℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 나타낸 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 용매를 제거하였다. 생성물 7-이소프로폭시-N-페닐-2-(4-피페리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(317 mg, 816.57 μmol, 97.70% 수율)를 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. LC-MS(ES$^+$): *m/z* 379.2 $[M+H]^+$.

[2116] **단계-2**:

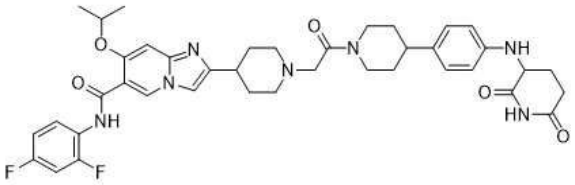
[2117] DMF(5 mL) 중 7-이소프로폭시-N-페닐-2-(4-피페리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(250 mg, 660.56 μmol) 및 tert-부틸 2-브로모아세테이트(154.61 mg, 792.67 μmol, 116.25 μL)의 용액에 트리에틸아민(334.21 mg, 3.30 mmol, 460.35 μL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 5시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 용매를 제거하였다. 잔류물을 물(3 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(15 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mLx3)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(ISCO®; 12 g SepaFlash® 실리카 플래시 컬럼, 60 ml/분으로 용리액으로서 석유 에테르 중 50-100% 에틸 아세테이트)로 정제하였다. 화합물 tert-부틸 2-[4-[7-이소프로폭시-6-(페닐카르바모일)이미다조[1,2-

a]피리딘-2-일]-1-피페리딜]아세테이트(110 mg, 213.21 μmol, 32.28% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 493.3 $[M+H]^+$.

[2118] **단계-3**:

[2119] DMF(4 mL) 중 2-[4-[7-이소프로폭시-6-(페닐카르바모일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]-1-피페리딜]아세트산(70 mg, 160.37 μmol)의 용액에 DIPEA(207.26 mg, 1.60 mmol, 279.32 μL)를 첨가하였다. 5분 후에 HATU(91.46 mg, 240.55 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0.5시간 동안 교반한 후 3-[4-(4-피페리딜)아닐리노]피페리딘-2,6-디온(55.30 mg, 192.44 μmol)을 첨가하고 혼합물을 25℃에서 추가 3시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 나타낸 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 DMF를 제거하고 잔류물을 prep-HPLC (ACSWH-GX-k/Phenomenex Gemini-NX C18 75x30mmx3um/물(0.225% FA)-ACN/시작 B:8- 종료 B:38/구배 시간(분): 7)로 정제하였다. 화합물 2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-페닐-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드 포름산 염(41.1 mg, 54.66 μmol, 34.09% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.76(s, 1H), 10.11(s, 1H), 8.91(s, 1H), 7.69(br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.62(s, 1H), 7.37(t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.17 - 7.03(m, 2H), 6.94(d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.61(d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.67(br d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.84(td, *J* = 6.0, 12.0 Hz, 1H), 4.49(br d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.11(m, 3H), 3.38 - 3.33(m, 1H), 3.14 - 2.97(m, 3H), 2.92(br d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.77 - 2.71(m, 1H), 2.63 - 2.57(m, 3H), 2.25 - 2.13(m, 2H), 2.09(td, *J* = 4.3, 8.5 Hz, 1H), 1.98(br t, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.91 - 1.81(m, 1H), 1.79 - 1.60(m, 4H), 1.53(br dd, *J* = 2.8, 12.5 Hz, 1H), 1.40(d, *J* = 5.9 Hz, 6H). LC-MS(ES^+): *m/z* 706.4 $[M+H]^+$.

[2120] **실시예 94** 실시예 94의 화합물을 실질적으로 실시예 93의 합성에 따라 제조하였다

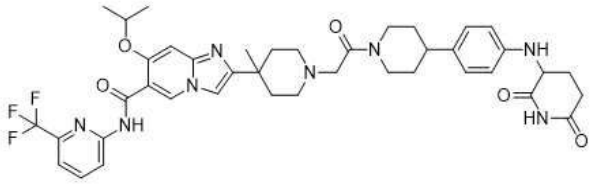


[2121]

[2122] N-(2,4-디플루오로페닐)-2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2123] ^{1}H NMR:(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.78(s, 1H), 10.23 - 10.11(m, 1H), 9.65 - 9.50(m, 1H), 9.33 - 9.20(m, 1H), 8.23 - 8.13(m, 1H), 8.07 - 7.94(m, 1H), 7.52 - 7.42(m, 1H), 7.40 - 7.33(m, 1H), 7.21 - 7.16(m, 1H), 7.05 - 6.91(m, 2H), 6.69 - 6.59(m, 2H), 5.15 - 5.03(m, 1H), 4.58 - 4.48(m, 1H), 4.42 - 4.24(m, 3H), 3.78 - 3.69(m, 2H), 3.17 - 3.10(m, 2H), 2.82 - 2.53(m, 4H), 2.37 - 2.16(m, 4H), 2.12 - 1.99(m, 3H), 1.93 - 1.75(m, 3H), 1.62 - 1.52(m, 1H), 1.48 - 1.44(S, 6H). LC-MS(ES^+): *m/z* 742.4 $[M+H]^+$.

[2124] **실시예 95** 실시예 95의 화합물을 실질적으로 실시예 93의 합성에 따라 제조하였다



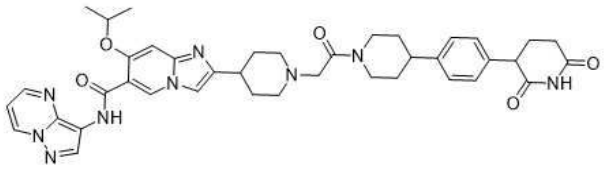
[2125]

[2126] 2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]-4-메틸-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2127] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.10(s, 1H)10.78(s, 1H), 9.51(s, 1H) 9.10(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.20-7.98(m,2H), 7.65(s, 1H), 7.12(s, 1H), 6.68(t, *J* = 28.9 Hz, 2H), 6.67(s, 2H), 4.99(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.50-4.36(m, 4H), 3.76(m, 2H), 2.82(m, 4H),2.77-2.43(m, 5H) 2.25 -2.07(m, 4H) 1.81(m, 3H), 1.41-

1.20(m, 11H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 789.40 $[M+H]^+$.

[2128] **실시예 96** 실시예 96의 화합물을 실질적으로 실시예 93의 합성에 따라 제조하였다

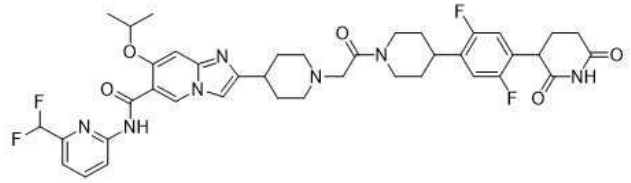


[2129]

[2130] 2-[1-[2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2131] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.83(s, 1H), 10.52(s, 1H), 9.77 - 9.56(m, 1H), 9.42 - 9.25(m, 1H), 9.12(dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.76(s, 1H), 8.57(dd, *J* = 1.2, 4.0 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.25 - 7.15(m, 4H), 7.10(dd, *J* = 4.0, 7.0 Hz, 1H), 5.17 - 5.06(m, 1H), 4.55(br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.31(m, 2H), 3.90 - 3.79(m, 4H), 3.35 - 3.08(m, 5H), 2.91 - 2.75(m, 2H), 2.72 - 2.62(m, 1H), 2.40 - 2.15(m, 4H), 2.15 - 1.97(m, 3H), 1.92 - 1.77(m, 2H), 1.73 - 1.61(m, 1H), 1.55(d, *J* = 6.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 732.2 $[M+H]^+$.

[2132] **실시예 97** 실시예 97의 화합물을 실질적으로 실시예 93의 합성에 따라 제조하였다

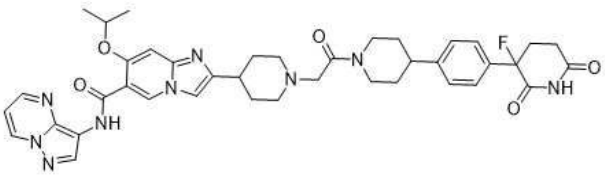


[2133]

[2134] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2,5-디플루오로-페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2135] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 11.06(s, 1 H) 10.92(br s, 1 H) 9.59 - 9.79(m, 1 H) 9.11 - 9.25(m, 1 H) 8.25 - 8.43(m, 1 H) 8.10(t, J=7.6 Hz, 1 H) 8.00(br s, 1 H) 7.51(d, J=6.8 Hz, 1 H) 7.40(s, 1 H) 7.13 - 7.28(m, 2 H) 6.72 - 7.08(m, 1 H) 4.92 - 5.05(m, 1 H) 4.50 - 4.59(m, 1 H) 4.33 - 4.47(m, 2 H) 4.03 - 4.08(m, 1 H) 3.66 - 3.67(m, 1 H) 3.11 - 3.30(m, 6 H) 2.65 - 2.91(m, 3 H) 2.20 - 2.37(m, 4 H) 1.95 - 2.14(m, 3 H) 1.79 - 1.93(m, 2 H) 1.67 - 1.77(m, 1 H) 1.53 - 1.63(m, 1 H) 1.43(br s, 6 H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 778.4 $[M+H]^+$.

[2136] **실시예 98** 실시예 98의 화합물을 실질적으로 실시예 93의 합성에 따라 제조하였다



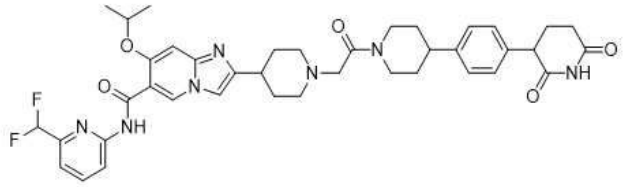
[2137]

[2138] 2-[1-[2-[4-[4-(3-플루오로-2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2139] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36(s, 1H), 10.51(s, 1H), 9.18(s, 1H), 9.09(q, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.77(s, 1H), 8.54(q, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.39(q, *J* = 9.1 Hz, 3H), 7.19(d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.06(q, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.04(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.52(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.26(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.08(d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.87(q, *J* = 15.7 Hz, 4H), 2.68(q, *J* = 10.6 Hz, 4H), 2.18(s, 2H), 2.03(d, *J* = 31.6 Hz, 2H), 1.81(d, *J* = 14.1 Hz, 2H), 1.66(m, 3H), 1.54(m, 5H), 1.45(t, *J* = 6.4 Hz, 1H),

1.19(d, *J* = 35.2 Hz, 1H), 0.85(d, *J* = 7.4 Hz, 1H). LC-MS(ES^+): *m/z* 750.16 $[M+H]^+$.

[2140] **실시예 99** 실시예 99의 화합물을 실질적으로 실시예 93의 합성에 따라 제조하였다

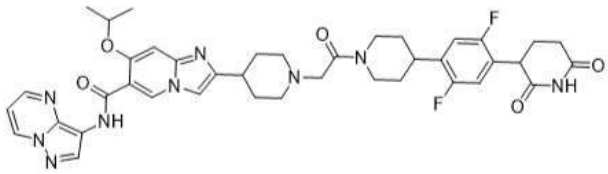


[2141]

[2142] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2143] ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.84(d, *J* = 18.4 Hz, 2H), 9.52(s, 1H), 9.12(s, 1H), 8.37(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.08(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.48(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17(q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.89(t, *J* = 54.9 Hz, 1H), 6.52(s, 1H), 4.96(t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.53(d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.96(m, 1H), 2.99(t, *J* = 69.4 Hz, 6H), 2.10(m, 7H), 1.84(m, 2H), 1.64(m, 9H), 1.44(m, 7H). LC-MS(ES^-): *m/z* 740.25 $[M-H]^-$.

[2144] **실시예 100** 실시예 100의 화합물을 실질적으로 실시예 93의 합성에 따라 제조하였다

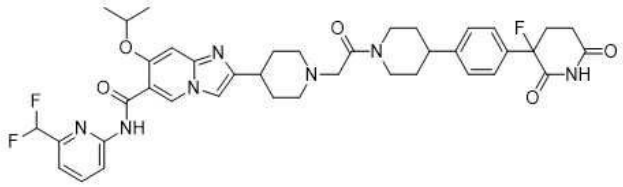


[2145]

[2146] 2-[1-[2-[4-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2,5-디플루오로-페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2147] ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.94(s, 1 H) 10.52(s, 1 H) 9.59 - 9.74(m, 1 H) 9.31 - 9.38(m, 1 H) 9.12(dd, J=7.2, 1.6 Hz, 1 H) 8.76(s, 1 H) 8.57(dd, J=3.6, 1.2 Hz, 1 H) 8.04(s, 1 H) 7.44(s, 1 H) 7.15 - 7.25(m, 2 H) 7.07 - 7.12(m, 1 H) 5.07 - 5.19(m, 1 H) 4.55(d, J=12.0 Hz, 1 H) 4.33 - 4.44(m, 3 H) 4.06(dd, J=12.4, 4.4 Hz, 2 H) 3.78(d, J=14.8 Hz, 1 H) 3.63 - 3.69(m, 2 H) 3.39 - 3.51(m, 1 H) 3.16(d, J=3.6 Hz, 1 H) 2.78 - 2.91(m, 2 H) 2.70 - 2.77(m, 1 H) 2.57(d, J=2.8 Hz, 1 H) 2.28 - 2.34(m, 2 H) 2.20 - 2.26(m, 2 H) 1.96 - 2.10(m, 3 H) 1.80 - 1.91(m, 2 H) 1.67 - 1.77(m, 1 H) 1.55(d, J=6.0 Hz, 6 H). LC-MS(ES^+): *m/z* 768.3 $[M+H]^+$.

[2148] **실시예 101** 실시예 101의 화합물을 실질적으로 실시예 93의 합성에 따라 제조하였다



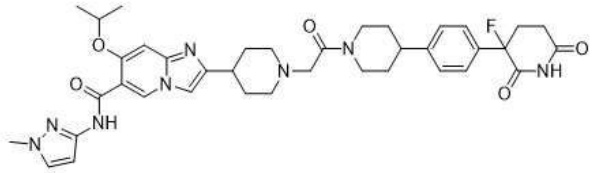
[2149]

[2150] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[4-[4-(3-플루오로-2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2151] ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38(s, 1H), 10.97(s, 1H), 9.57(s, 1H), 9.16(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.09(t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.20-6.35(m, 6H), 5.08(m, *J* = 14.2 Hz, 2H), 4.55(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.37(q, *J* = 16.9 Hz, 2H), 3.70(q, *J* = 22.1 Hz, 1H), 2.83(m, *J* = 12.4 Hz, 2H), 2.26(d, *J* = 15.6 Hz, 4H), 2.05(t, *J* = 12.1 Hz, 4H), 1.89(d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.66(d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.43-

1.90(m, 10H), 1.24(s, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 760.16 [M+H]$^+$.

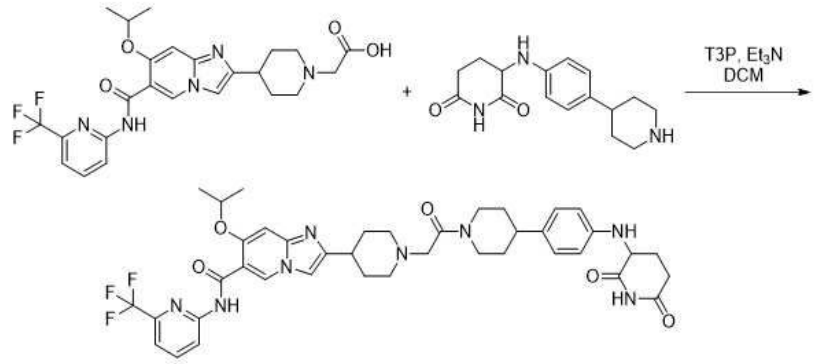
[2152] **실시예 102** 실시예 102의 화합물을 실질적으로 실시예 93의 합성에 따라 제조하였다

[2153] 

[2154] 2-[1-[2-[4-[4-(3-플루오로-2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-(1-메틸피라졸-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

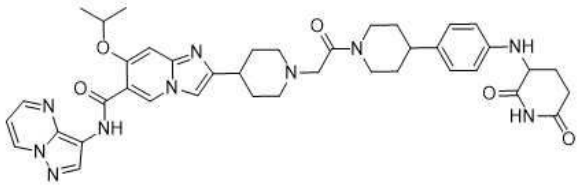
[2155] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.38(s, 1H), 10.58(s, 1H), 9.62(d, *J* = 22.1 Hz, 1H), 9.12(d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.65(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.96-7.65(m, *J* = 22.9 Hz, 6H), 6.58(d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.98(q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.54(d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.37(q, *J* = 16.4 Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 3.11-3.78(m, 7H), 2.83(m, 4H), 2.49-1.90(m, 5H), 1.66(d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.42(m, 7H), 1.23(d, *J* = 6.8 Hz, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 713.51 [M+H]$^+$.

[2156] **실시예 103 2-(1-(2-(4-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-7-이소프로폭시-N-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드의 합성**

[2157] 

[2158] DCM(2 mL) 중 2-[4-[7-이소프로폭시-6-[[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]카르바모일] 이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]-1-피페리딜]아세트산(70 mg, 138.48 μmol)의 용액에 N,N-디에틸에탄아민(56.05 mg, 553.92 μmol, 77.21 μL), 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난-2,4,6-트리옥사이드(110.15 mg, 207.72 μmol, 60 wt.%) 및 3-((4-(피페리딘-4-일)페닐)아미노)피페리딘-2,6-디온(59.69 mg, 207.72 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 역상 prep-HPLC(ACSWH-GX-N, Phenomenex Synergi C18 150x25mmx10um, 물(0.1%TFA)-ACN, 시작 B: 20, 종료 B: 50, 구배 시간(분): 10분)로 정제하였다. 화합물 2-(1-(2-(4-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-1-일)-2-옥소에틸)피페리딘-4-일)-7-이소프로폭시-N-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드 TFA 염(54.91 mg, 61.78 μmol, 44.61% 수율)을 녹색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.18(s, 1H), 10.77(s, 1H), 9.75 - 9.53(m, 1H), 9.20 - 9.15(m, 1H), 8.51 - 8.40(m, 1H), 8.19(t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97(s, 1H), 7.70(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 6.96(br d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.63(br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.02 - 4.93(m, 1H), 4.52 - 4.26(m, 4H), 3.79 - 3.72(m, 2H), 3.14(br s, 2H), 2.81 - 2.66(m, 4H), 2.35 - 2.22(m, 3H), 2.13 - 2.00(m, 4H), 1.92 - 1.74(m, 4H), 1.63 - 1.48(m, 2H), 1.41(br d, *J* = 4.8 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 775.2 [M+H]$^+$.

[2159] **실시예 104** 실시예 104의 화합물을 실질적으로 실시예 103의 합성에 따라 제조하였다

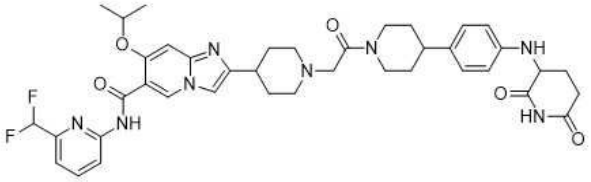


[2160]

[2161] 2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2162] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.78(s, 1H), 10.52(s, 1H), 9.76 - 9.54(m, 1H), 9.40 - 9.31(m, 1H), 9.12(dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 8.76(s, 1H), 8.58(dd, *J* = 1.6, 4.0 Hz, 1H), 8.10 - 8.01(m, 1H), 7.47(s, 1H), 7.14 - 7.06(m, 1H), 6.97(br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.64(br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.20 - 5.07(m, 1H), 4.57 - 4.49(m, 1H), 4.44 - 4.34(m, 2H), 4.28(br dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H), 3.38 - 3.27(m, 2H), 3.20(br d, *J* = 12.0 Hz, 4H), 2.84 - 2.62(m, 4H), 2.34 - 2.20(m, 3H), 2.13 - 1.98(m, 3H), 1.89 - 1.77(m, 3H), 1.90(br s, 1H), 1.55(d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.44 - 1.36(m, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 747.3 [M+H]$^+$.

[2163] **실시예 105** 실시예 105의 화합물을 실질적으로 실시예 103의 합성에 따라 제조하였다

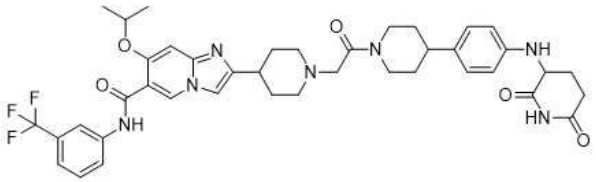


[2164]

[2165] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2166] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.11 - 11.00(m, 1H), 10.81 - 10.72(m, 1H), 9.75 - 9.55(m, 1H), 9.25 - 9.11(m, 1H), 8.44 - 8.30(m, 1H), 8.10(br t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.00 - 7.94(m, 1H), 7.51(br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.35(br s, 1H), 6.98 - 6.91(m, 2H), 6.63(br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.06 - 4.91(m, 1H), 4.55 - 4.27(m, 4H), 3.75 - 3.70(m, 2H), 3.23 - 3.06(m, 5H), 2.78 - 2.55(m, 4H), 2.34 - 2.18(m, 3H), 2.14 - 1.96(m, 3H), 1.90 - 1.77(m, 3H), 1.60 - 1.51(m, 1H), 1.42(d, *J* = 4.8 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 757.3 [M+H]$^+$.

[2167] **실시예 106** 실시예 106의 화합물을 실질적으로 실시예 103의 합성에 따라 제조하였다



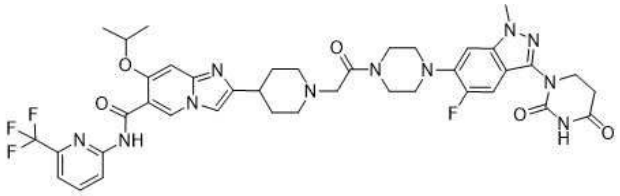
[2168]

[2169] 2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-[3-(트리플루오로메틸)페닐]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2170] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.78(s, 1H), 10.66(s, 1H), 9.70 - 9.54(m, 1H), 9.13 - 9.07(m, 1H), 8.21(br s, 1H), 7.95(br s, 1H), 7.88(br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.65(br t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.50(m, 1H), 7.38 - 7.32(m, 1H), 7.00 - 6.92(m, 2H), 6.64(br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.00 - 4.89(m, 1H), 4.53 - 4.24(m, 4H), 3.75 - 3.70(m, 2H), 3.25 - 3.08(m, 5H), 2.81 - 2.62(m, 4H), 2.35 - 2.19(m, 3H), 2.14 -

1.94(m, 3H), 1.92 - 1.76(m, 3H), 1.64 - 1.52(m, 1H), 1.41(br d, *J* = 6.0 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 774.3 [M+H]$^+$.

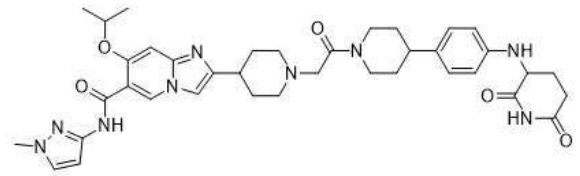
[2171] **실시예 107** 실시예 107의 화합물을 실질적으로 실시예 103의 합성에 따라 제조하였다

[2172] 

[2173] 2-[1-[2-[4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]피페라진-1-일]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-[6-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2174] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.14(br s, 1H), 10.55(s, 1H), 9.70 - 9.49(m, 1H), 9.24 - 9.08(m, 1H), 8.59 - 8.40(m, 1H), 8.19(t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.02 - 7.86(m, 1H), 7.78 - 7.68(m, 1H), 7.49 - 7.37(m, 1H), 7.29 - 7.24(m, 1H), 7.18 - 7.12(m, 1H), 5.05 - 4.91(m, 1H), 4.41(br s, 2H), 3.98 - 3.94(m, 3H), 3.91(br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.80 - 3.72(m, 3H), 3.65(br dd, *J* = 2.7, 9.0 Hz, 4H), 3.14(br s, 4H), 2.75(br t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 2.37 - 2.19(m, 3H), 2.11 - 1.86(m, 2H), 1.42(br d, *J* = 5.6 Hz, 6H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 834.3 [M+H]$^+$.

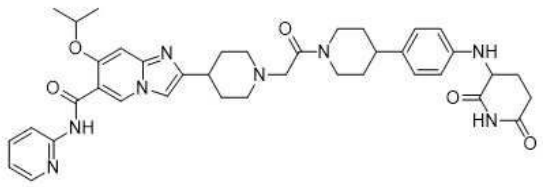
[2175] **실시예 108** 실시예 108의 화합물을 실질적으로 실시예 103의 합성에 따라 제조하였다

[2176] 

[2177] 2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-(1-메틸피라졸-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2178] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.78(s, 1H), 10.63(br s, 1H), 9.75 - 9.54(m, 1H), 9.23 - 9.08(m, 1H), 7.98(br s, 1H), 7.66(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.42 - 7.28(m, 1H), 6.97(br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.70 - 6.58(m, 3H), 5.06 - 4.91(m, 1H), 4.52(br d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.24(m, 4H), 3.79(s, 3H), 3.24 - 3.13(m, 4H), 2.81 - 2.60(m, 4H), 2.37 - 2.18(m, 4H), 2.14 - 2.00(m, 3H), 1.82(br d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.72 - 1.55(m, 2H), 1.43(d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.00 - 0.92(m, 1H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 710.2 [M+H]$^+$.

[2179] **실시예 109** 실시예 109의 화합물을 실질적으로 실시예 103의 합성에 따라 제조하였다

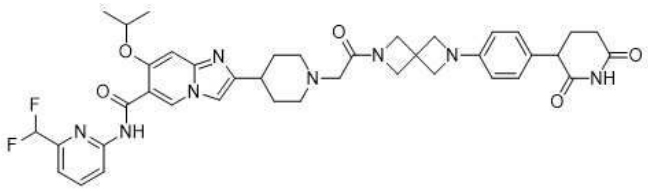
[2180] 

[2181] 2-[1-[2-[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)아미노]페닐]-1-피페리딜]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-(2-피리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2182] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.75(s, 1H), 10.62(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.38(br d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.25(br d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.86(br t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.17(dd, *J* = 4.9, 7.2 Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 6.93(br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.61(br d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.66(d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.96(quin, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.43(m, 1H), 4.30 - 4.16(m, 2H), 3.17(d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.03(br

d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.90(br d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.78 - 2.68(m, 1H), 2.60(br d, J = 13.4 Hz, 3H), 2.54(br d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.17 - 2.06(m, 3H), 1.97(br t, J = 13.8 Hz, 2H), 1.88 - 1.81(m, 1H), 1.76 - 1.63(m, 4H), 1.52(br d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.45(s, 3H), 1.44(s, 3H), 1.39 - 1.32(m, 1H), 1.23(s, 1H). LC-MS(ES^+): m/z 707.4 $[M+H]^+$.

[2183] **실시예 110** 실시예 110의 화합물을 실질적으로 실시예 103의 합성에 따라 제조하였다

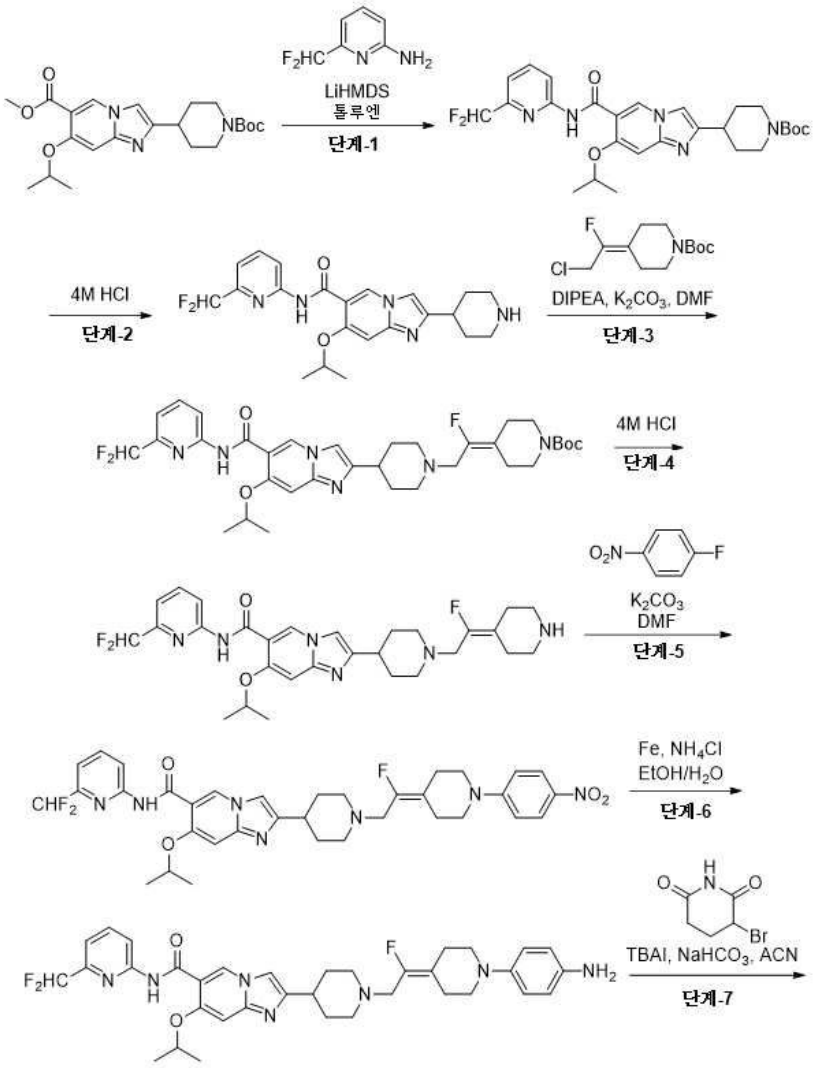
[2184] 

[2185] 단계-3의 경우, DIPEA 및 DMF를 트리에틸아민 및 DCM 대신 사용하였다.

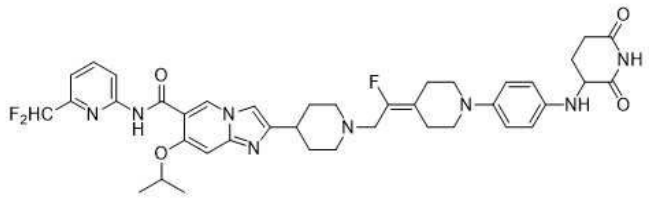
[2186] N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[6-[4-(2,6-디옥소-3-피페리딜)페닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-2-옥소-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2187] ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.86(s, 1H), 10.75(s, 1H), 9.11(s, 1H), 8.37(d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.07(t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.47(d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 6.89(q, J = 36.7 Hz, 2H), 6.41(d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.95(t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.39(s, 2H), 4.10(s, 2H), 3.94(s, 3H), 3.70(q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.0(m, 3H), 2.62(m, 3H), 2.03(m, 4H), 1.67(m, 3H), 1.46(m, 9H), 0.93(m, 2H). LC-MS(ES^+): m/z 755.12 $[M+H]^+$.

[2188] **실시예 111 N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(2-(1-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-4-일리덴)-2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드의 합성**



[2189]



[2190]

[2191] **단계-1**:

[2192] 톨루엔(50 mL) 중 메틸 2-(1-(tert-부톡시카르보닐)피페리딘-4-일)-7-이소프로폭시 이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복실레이트(5 g, 11.98 mmol) 및 6-(디플루오로메틸)피리딘-2-아민(5.18 g, 35.93 mmol)의 용액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아자나이드(1 M, 35.93 mL)를 0℃에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 25℃까지 가온시키고 추가 3시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 나타낸 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 물(100 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(100 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=5/1 내지 0/1)로 정제하였다. 화합물 tert-부틸 4-(6-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트(4.79 g, 8.32 mmol, 69.48% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 530.2 $[M+H]^+$.

[2193] **단계-2**:

[2194] 디옥산(2 mL) 중 tert-부틸 4-[6-[[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]카르바모일]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(0.322 g, 608.03 μmol)의 교반된 용액에 LCMS에 의해 HCl(4 M,

1.52 mL)을 첨가하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응이 완료된 후, 용매를 진공에 의해 제거하고 조질 생성물을 에테르로 마쇄하여 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-7-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드 HCl 염(280 mg, 600.96 μmol, 98.84% 수율)을 고체로서 수득하였다 LC-MS(ES^+): *m/z* 430.2 $[M+H]^+$.

[2195] **단계-3**:

[2196] DMF(10 mL) 중 N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-이소프로폭시-2-(피페리딘-4-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(1 g, 2.33 mmol) 및 tert-부틸 4-(2-클로로-1-플루오로에틸리덴)피페리딘-1-카르복실레이트(921.16 mg, 3.49 mmol)의 용액에 DIPEA(902.82 mg, 6.99 mmol, 1.22 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 20시간 동안 교반하였다. 그런 다음 탄산칼륨(482.72 mg, 3.49 mmol)을 반응물에 첨가하고 혼합물을 25℃에서 추가 20시간 동안 교반하였다. LC-MS가 반응물의 완전 소모를 나타낸 후, 반응 혼합물을 물(60 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(70 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(60 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM/MeOH=100/1 내지 10/1)로 정제하였다. 생성물 tert-부틸 4-(2-(4-(6-((6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)카르바모일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-2-일)피페리딘-1-일)-1-플루오로에틸리덴)피페리딘-1-카르복실레이트(1.1 g, 1.67 mmol, 71.93% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 657.3 $[M+H]^+$.

[2197] **단계-4**:

[2198] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 4-[2-[4-[6-[[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]카르바모일]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]-1-피페리딜]-1-플루오로-에틸리덴]피페리딘-1-카르복실레이트(1.1 g, 1.67 mmol)의 용액에 HCl(4 M, 10 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 용매를 제거하고, 조질 생성물을 추가 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. 화합물 N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(2-플루오로-2-(피페리딘-4-일리덴)에틸)피페리딘-4-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드 HCl 염(1 g, 1.46 mmol, 87.02% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 557.3 $[M+H]^+$.

[2199] **단계-5**:

[2200] DMF(2 mL) 중 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-플루오로-2-(4-피페리딜리덴) 에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(140 mg, 251.52 μmol) 및 1-플루오로-4-니트로벤젠(106.47 mg, 754.55 μmol, 80.05 μL)의 용액에 탄산칼륨(104.28 mg, 754.55 μmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 85℃에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS에 의해 확인된 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(20 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM/MeOH=100/1 내지 10/1)로 정제하여 N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(2-플루오로-2-(1-(4-니트로페닐)피페리딘-4-일리덴)에틸)피페리딘-4-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(110 mg, 162.31 μmol, 64.53% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 678.6 $[M+H]^+$.

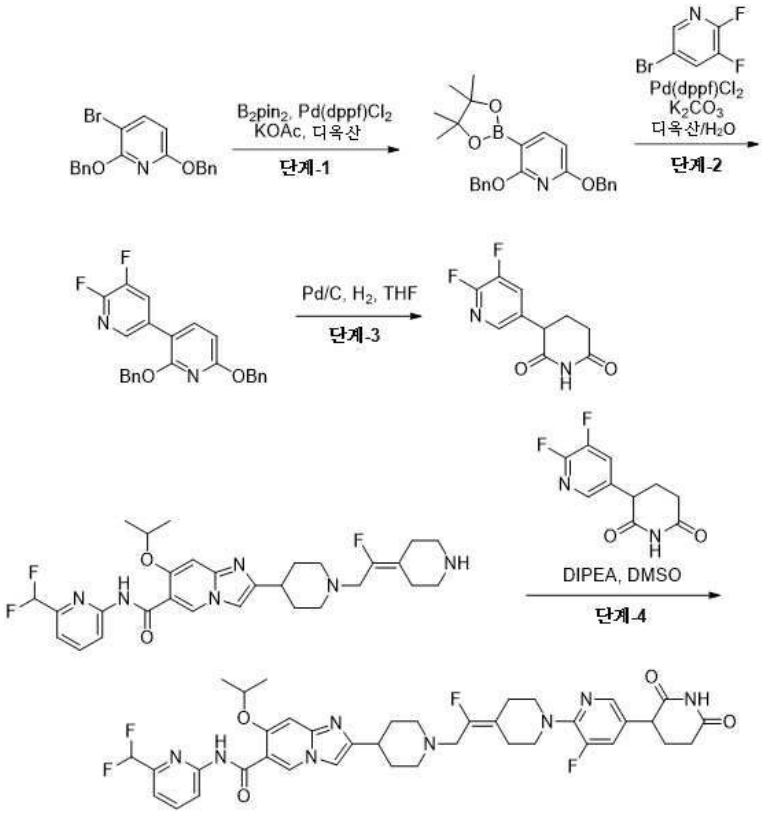
[2201] **단계-6**:

[2202] H_2O(0.5 mL) 및 EtOH(2 mL) 중 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-플루오로-2-[1-(4-니트로페닐)-4-피페리딜리덴]에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(100 mg, 147.55 μmol)의 용액에 Fe(45.32 mg, 811.55 μmol) 및 염화암모늄(23.68 mg, 442.66 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 교반하였고, 그 동안 혼합물은 황색에서 갈색으로 변하였다. LC-MS에 의해 나타낸 바와 같이 반응물이 소모된 후, 반응 혼합물을 물(30 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(20 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, DCM/MeOH=100/1 내지 10/1)로 정제하여 화합물 2-(1-(2-(1-(4-아미노페닐)피페리딘-4-일리덴)-2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)-N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(65 mg, 70.25 μmol, 47.61% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 648.4 $[M+H]^+$.

[2203] **단계-7**:

[2204] CH_3CN(2 mL) 중 2-[1-[2-[1-(4-아미노페닐)-4-피페리딜리덴]-2-플루오로-에틸]-4-피페리딜]-N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(65 mg, 100.35 μmol) 및 3-브로모피페리딘-2,6-디온(28.90 mg, 150.53 μmol)의 용액에 중탄산나트륨(25.29 mg, 301.05 μmol)을 첨가하고 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음 3-브로모피페리딘-2,6-디온(28.90 mg, 150.53 μmol)을 첨가하고 혼합물을 80℃에서 추가 20시간 동안 교반하였다. LC-MS가 반응물의 완전 소모를 보여준 후, 반응 혼합물을 역상 prep-HPLC(H_2O/CH_3CN와 TFA)로 정제하였다. 화합물 N-(6-(디플루오로메틸) 피리딘-2-일)-2-(1-(2-(1-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)페닐)피페리딘-4-일리덴)-2-플루오로에틸)피페리딘-4-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드 TFA 염(61.79 mg, 70.79 μmol, 70.54% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.06(s, 1 H) 10.82(s, 1 H) 10.11 - 10.44(m, 1 H) 9.17(s, 1 H) 8.30 - 8.42(m, 1 H) 8.10(t, J=8.0 Hz, 1 H) 7.98(br s, 1 H) 7.51(d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.39(s, 1 H) 7.16(s, 2 H) 6.77 - 7.06(m, 1 H) 6.73(d, J=8.4 Hz, 2 H) 4.92 - 5.04(m, 1 H) 4.30 - 4.37(m, 1 H) 4.16 - 4.26(m, 2 H) 3.67(d, J=9.2 Hz, 4 H) 3.40(br d, J=12.47 Hz, 4 H) 3.07 - 3.28(m, 4 H) 2.55 - 2.81(m, 6 H) 2.27 - 2.39(m, 2 H) 2.06 - 2.14(m, 1 H) 1.83 - 2.02(m, 3 H) 1.42(br d, J=4.0 Hz, 6 H). LC-MS(ES$^+$): *m/z* 759.4 $[M+H]^+$.

[2205] **실시예 112 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜리덴]-2-플루오로-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드의 합성**



[2206]

[2207] **단계-1**:

[2208] 250 mL 환저 플라스크에서, 1,4 디옥산(151.86 mL) 중 2,6-디벤질옥시-3-브로모-피리딘(15 g, 40.51 mmol)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(15.43 g, 60.77 mmol) 및 아세트산칼륨(9.94 g, 101.29 mmol)을 실온에서 아르곤 분위기 하에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 20분 동안 탈기한 후, 사이클로펜틸(디페닐)포스판 디클로로메탄 디클로로팔라듐 철(3.31 g, 4.05 mmol)을 첨가하고 반응물을 TLC 및 LC-MS로 모니터링하면서 100℃에서 24시간 동안 가열하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트(150 mL)로 세척하였다. 여액을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔 230-400 메쉬, pet-에테르 중 0-10%

EtOAc)로 정제하여 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(9 g, 16.61 mmol, 40.99% 수율)을 걸쭉한 담황색 액체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 417.49 $[M+H]^+$.

[2209] **단계-2**:

[2210] 디옥산(50 mL) 및 물(10 mL) 중 2,6-비스(벤질옥시)-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(5 g, 11.98 mmol), 5-브로모-2,3-디플루오로피리딘(2.56 g, 13.18 mmol), 사이클로펜틸(디페닐)포스판; 디클로로팔라듐;철(876.70 mg, 1.20 mmol), 탄산칼륨, 무수 분말 325 메쉬(4.97 g, 35.95 mmol)의 혼합물을 N_2로 3회 탈기하였다. 그런 다음 혼합물을 80℃에서 16시간 동안 N_2 분위기 하에 교반하였다. LC-MS에 의해 결정된 바와 같이 반응물이 완전 소모된 후, 혼합물을 물(80 mL)로 희석하고 에틸 아세테이트(80 mLx3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(80 mLx2)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공에서 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, pet 에테르/에틸 아세테이트=10/1 내지 10/1)로 정제하였다. 화합물 2,6-비스(벤질옥시)-5',6'-디플루오로-3,3'-비피리딘(2.7 g, 6.68 mmol, 55.72% 수율)을 황색 오일로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 405.1 $[M+H]^+$.

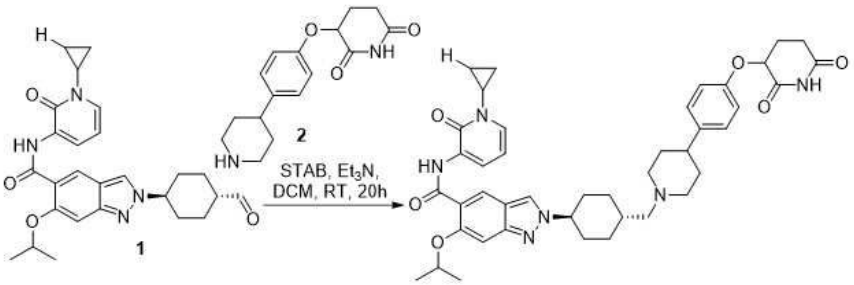
[2211] **단계-3**:

[2212] THF(2 mL) 중 2,6-디벤질옥시-3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)피리딘(650 mg, 1.61 mmol)의 용액에 10 wt.% 탄소상 팔라듐(195.21 mg, 160.73 μmol)을 N_2 분위기 하에 첨가하였다. 현탁액을 H_2로 3회 탈기한 다음 H_2(15 Psi) 하에 25℃에서 4시간 동안 교반하였다. TLC에 의해 나타난 바와 같이 반응물이 완전히 소모된 후, 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 진공에서 농축하여 고체를 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(실리카 겔, 석유 에테르/에틸 아세테이트=50/1 내지 1/1)로 정제하였다. 화합물 3-(5,6-디플루오로피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온(400 mg, 1.44 mmol, 89.36% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LC-MS(ES^+): *m/z* 227.1 $[M+H]^+$.

[2213] **단계-4**:

[2214] DMSO(1 mL) 중 N-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)-2-(1-(2-플루오로-2-(피페리딘-4-일리덴)에틸)피페리딘-4-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(123.05 mg, 221.06 μmol) 및 디이소프로필에틸아민(85.71 mg, 663.19 μmol, 115.52 μL)의 용액에 3-(5,6-디플루오로-3-피리딜)피페리딘-2,6-디온(50 mg, 221.06 μmol)을 25℃에서 한번에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 마이크로파 조건 하에 교반하였다. 반응 진행은 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 원하는 생성물의 30%가 검출된 후, 반응 혼합물을 여과하고 잔류물을 역상 prep-HPLC(유속: 25 ml/분; 구배: 7분에 걸쳐 MeCN 중 21-51% 물(0.1% 포름산/TFA); 컬럼: 3_Phenomenex Luna C18 75x30mmx3um)로 정제하였다. 화합물 N-[6-(디플루오로메틸)-2-피리딜]-2-[1-[2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜리덴]-2-플루오로-에틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드 TFA 염(18.94 mg, 18.90 μmol, 8.55% 수율)을 갈색 검으로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ = 11.05(br s, 1H), 11.00 - 10.95(m, 1H), 10.88(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.48 - 8.27(m, 1H), 8.14 - 8.01(m, 2H), 7.95-7.85(m, 1H), 7.95 - 7.88(m, 1H), 7.51(d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.35(br s, 1H), 7.07 - 6.71(m, 1H), 5.05 - 4.91(m, 1H), 4.28 - 4.14(m, 2H), 4.09 - 4.04(m, 1H), 3.88(dd, *J* = 4.8, 12.8 Hz, 1H), 3.58(br s, 2H), 3.22 - 3.09(m, 4H), 2.78 - 2.67(m, 2H), 2.61 - 2.55(m, 2H), 2.40 - 2.14(m, 6H), 2.09 - 1.86(m, 4H), 1.42(br d, *J* = 4.0 Hz, 6H). LC-MS(ES^+): *m/z* 763.3 $[M+H]^+$.

[2215] **실시예 113 N-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-2-((1r,4r)-4-((4-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)옥시)페닐)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드의 합성**



[2216]

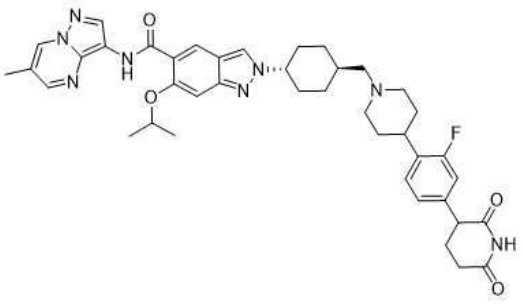
[2217] DCM(10 mL) 중 3-[4-(4-피페리딜)페녹시]피페리딘-2,6-디온 **2**(1.05 g, 3.24 mmol, HCl 염)의 교반된 용액에 TEA(2.19 g, 21.62 mmol, 3.01 mL)를 첨가한 후 N-(1-사이클로프로필-2-옥소-3-피리딜)-2-(4-포름일사이클로헥실)-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복사미드 **1**(1 g, 2.16 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 그런 다음 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(2.29 g, 10.81 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 완료 시, 반응 혼합물을 물(200 mL)로 희석하고 DCM 중 10% 메탄올(3 x 200 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 조질 생성물(1.5 g)을 수득하였다. 생성된 조질을 prep. HPLC로 정제하여 N-(1-사이클로프로필-2-옥소-3-피리딜)-2-[4-[[4-[4-[(2,6-디옥소-3-피페리딜)옥시]페닐]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복사미드 **실시예 113**(439 mg, 560.09 μmol, 25.91% 수율, 포름산 염)을 회백색 고체로서 수득하였다.

[2218] **Prep. HPLC 조건:** 컬럼/치수: SUNFIRE C18(19*150, 5um); 이동상 A: 물 중 0.05% TFA; 이동상 B: 100%ACN; 구배(시간/%B): 0/15,2/15,13/39.2,13.1/98,16/98,16.1/15,18/15.; 유속: 17ml/분.

[2219] LCMS(ES^+): *m/z* 735.77 $[M+H]^+$

[2220] ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.89(s, 2H), 8.55(d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 8.47 - 8.49(m, 1H), 8.20(s, 1H), 7.27 - 7.29(m, 1H), 7.24(s, 1H), 7.16(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.93(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.25(t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.08 - 5.18(m, 1H), 4.92 - 5.02(m, 1H), 4.33 - 4.48(m, 1H), 3.48 - 3.50(m, 1H), 2.95(d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.67 - 2.68(m, 1H), 2.61(s, 1H), 2.43(s, 1H), 2.13 - 2.19(m, 6H), 1.90 - 2.00(m, 6H), 1.61 - 1.71(m, 4H), 1.52(d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.03 - 1.14(m, 4H), 0.90 - 0.91(m, 2H).

[2221] **실시예 114**를 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

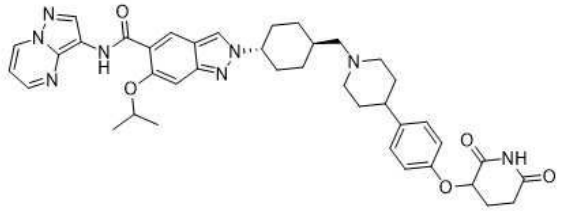


[2222]

[2223] *2-((1r,4r)-4-((4-(4-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-플루오로페닐)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-6-이소프로폭시-N-(6-메틸피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2224] ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.84(s, 1H), 10.74(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.62(d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 8.45(d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.30(t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.03(t, *J* = 9.4 Hz, 2H), 5.03(m, 1H), 4.47(m, 1H), 3.86(q, 1H), 3.45(m, 1H) 2.99(d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 2.79(m, 2H), 2.66(m, 1H), 2.34(s, 4H), 2.22(m, 4H), 1.98-1.68(m, 12H), 1.54(d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.12(q, H). LCMS(ES^+): *m/z* 735.32 $[M+H]^+$.

[2225] **실시예 115**를 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

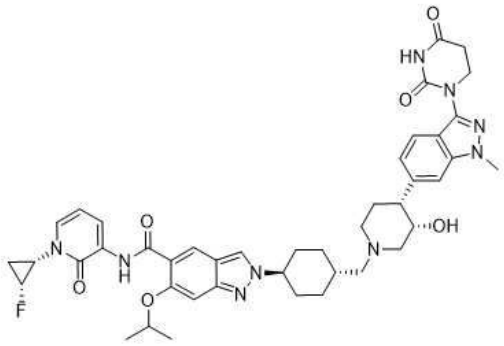


[2226]

[2227] *2-((1r,4r)-4-((4-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)옥시)페닐)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-6-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2228] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.93(s, 1H), 10.75(s, 1H), 9.08(d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.80(s, 1H), 8.65(s, 1H), 8.61(d, *J* = 23.9 Hz, 1H), 8.53(d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.17(d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.05(m, 3H), 5.17(q, 1H), 5.04(t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.54(t, *J* = 26.7 Hz, 1H), 3.70(m, 2H), 3.17(d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 3.06(s, 3H), 2.69(m, 4H), 2.20(m, 4H), 1.99(m, 7H), 1.78(d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.55(t, *J* = 3.0 Hz, 6H), 1.29(q, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 719.40 [M+H]$^+$.

[2229] **실시예 116**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

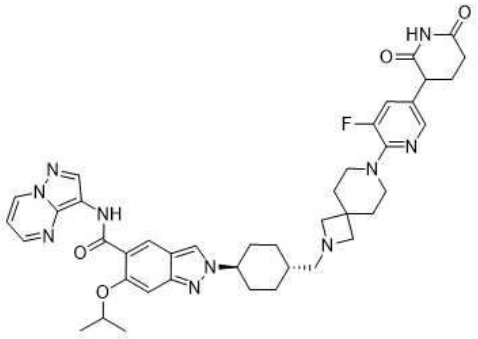


[2230]

[2231] *2-((1S,4S)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2232] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.88(s, 1H), 10.56(s,1H), 8.91-8.85(bs,1H), 8.57(d, *J* = 14.8 Hz, 2H), 8.52(dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.61(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43-7.40(m, 2H), 7.23(s, 1H), 7.13(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.34(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.68-5.50(bs,1H), 5.01-4.97(m, 2H), 4.99-4.97(bs,1H), 4.38-4.28(bs,1H), 3.98(s, 3H), 3.93-3.92(m, 2H), 3.53-3.50(m, 3H), 3.47-3.15(m, 4H), 3.14-2.98(m, 1H), 2.78(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.69-2.57(m, 1H), 2.51(s, 1H), 2.33-2.29(bs, 2H), 2.00-1.90(m, 6H), 1.52-1.45(m, 8H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 808.28 [M+H]$^+$.

[2233] **실시예 117**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

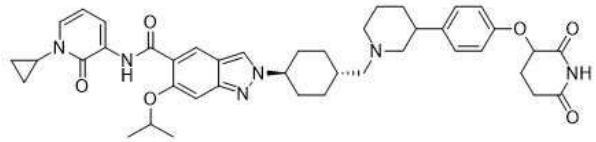


[2234]

[2235] *2-((1r,4r)-4-((7-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)메틸)사이클로헥실)-6-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2236] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87(s, 1H), 10.75(s, 1H), 9.55(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 9.08(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.80(s, 1H), 8.64(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.58(s, 1H), 8.53(dd, *J* = 3.8, 1.4 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.46(d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.05(dd, *J* = 7.2, 4.0 Hz, 1H), 5.03-5.01(m, 1H), 4.62-4.41(m, 1H), 4.10-4.09(m, 2H), 3.95-3.83(m, 3H), 3.59-3.18(m, 5H), 2.69-2.67(m, 2H), 2.33-2.19(m, 3H), 1.99-1.90(m, 8H), 1.56-1.28(m, 10H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 763.36 [M+H]$^+$

[2237] **실시예 118**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

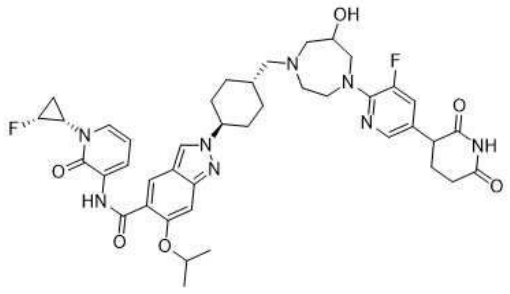


[2238]

[2239] *N-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-2-((1r,4r)-4-((3-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)옥시)페닐)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2240] LCMS(ES+): m/z 735.36 [M+H]$^+$ ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO D6) δ 10.89(s, 2H), 8.55(s, 1H),8.52(s, 1H), 8.48(dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H) 8.49-8.47(m, 1H), 7.28(dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.18(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.25(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.13(t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.97(t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.50-4.35(m, 1H), 3.51-3.48(m, 1H), 2.86-2.71(m, 2H), 2.70-2.62(m, 3H), 2.18-1.92(m, 6H), 1.91-1.88(m, 6H), 1.85-1.60(m, 4H),1.51(d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.44-1.30(m, 1H), 1.12-1.02(m, 4H), 0.92-0.90(m, 2H).

[2241] **실시예 119**를 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

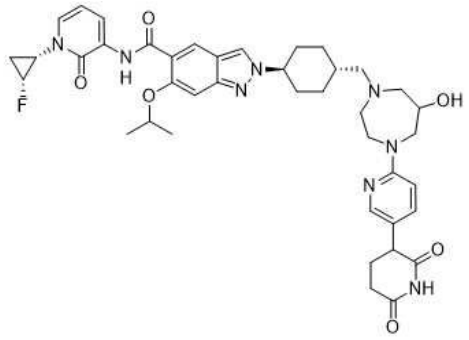


[2242]

[2243] *2-((1r,4S)-4-((4-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-6-하이드록시-1,4-디아제판-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2244] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.86(s, 2H), 8.71(bs, 1H), 8.58(s, 1H), 8.54 - 8.50(m, 2H), 7.85(bs, 1H), 7.48(d, J= 11.2 Hz, 1H), 7.40(d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 6.32(d, J= 7.2 Hz, 1H), 6.14(bs, 1H), 5.17 - 4.93(m, 2H), 4.53 - 4.37(m, 2H), 4.10 - 3.35(m, 10H), 3.25 - 2.96(m, 2H), 2.73 - 2.53(m, 2H), 2.36 - 1.87(m, 9H), 1.69 - 1.54(m, 2H), 1.53(d, J= 6.8 Hz, 6H), 1.39 - 1.28(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 787.22 $[M+H]^+$.

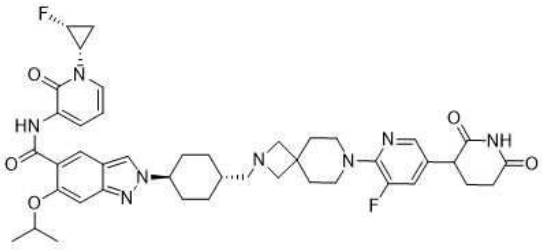
[2245] **실시예 120**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

[2246] 

[2247] *2-((1r,4S)-4-((4-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)-6-하이드록시-1,4-디아제판-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2248] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.87(s, 1H), 10.84(s, 1H), 9.08 - 8.76(bs, 1 H), 8.64 - 8.50(m, 3H), 8.03 - 7.93(m, 1H), 7.58 - 7.48(m, 1H), 7.40(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.22(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.82(m, 1H), 6.32(d, *J*= 6.8 Hz, 1H), 5.68(bs, 1H), 5.18 - 4.94(m, 2H), 4.55 - 4.36(bs, 3H), 4.12 - 3.72(bs, 5H), 3.49 - 2.93(m, 7H), 2.68(bs, 1H), 2.56(bs, 1H), 2.21(bs, 3H), 2.04 -1. 82(bs, 5H), 1.69 - 1.57(m, 2H), 1.55(d, *J*= 7.2 Hz, 6H), 1.35 - 1.27(m, 2H). LCMS(ES+): m/z 769.25 $[M+H]^+$

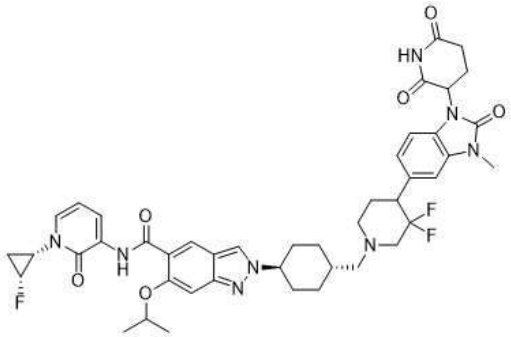
[2249] **실시예 121**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

[2250] 

[2251] *2-((1r,4S)-4-((7-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2252] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87(s, 2H), 9.61(bs, 1H), 8.51-8.60(m, 3H), 7.88(s, 1H), 7.46(d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 7.41(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 6.30(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.99-5.17(m, 2H), 4.46-4.58(m, 1H), 3.83-4.12(m, 5H), 3.18-3.46(m, 7H), 2.55-2.69(m, 2H), 2.18-2.26(m, 3H), 1.89-1.95(m, 8H), 1.27-1.58(m, 12H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 797.56 $[M+H]^+$.

[2253] **실시예 122**를 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

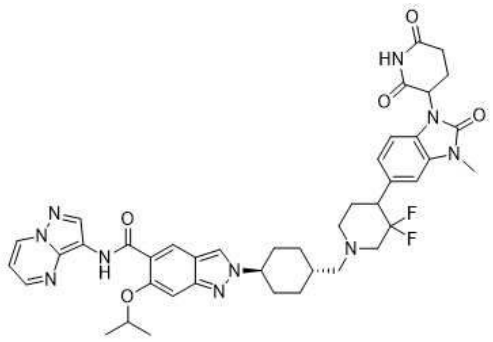


[2254]

[2255] *2-((1r,4S)-4-((4-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2256] LCMS(ES$^+$): *m/z* 843.20 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-D6) δ 11.10(s, 1H), 10.88(s, 1H), 8.57(d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 8.52(dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.15(br s, 1H), 7.08(br s, 1H), 6.99(d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.30(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.30-5.45(m, 1H), 4.97-5.01(m, 2H), 4.43(br s, 1H), 2.91-3.17(m, 7H), 2.61-2.72(m, 3H), 1.91-1.99(m, 6H), 2.09-1.95(m, 6H), 1.52-1.65(m, 2H), 1.44(d, *J* = 8.4 Hz, 6H), 1.36-1.340(m, 1H), 1.16-1.19(m, 3H).

[2257] **실시예 123**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

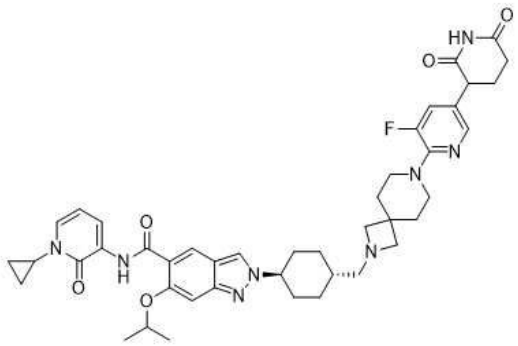


[2258]

[2259] *2-((1r,4r)-4-((4-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-6-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2260] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11(s, 1H), 10.76(s, 1H), 9.08(dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.80(s, 1H), 8.63(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.53(dd, *J* = 4.0, 1.6 Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.10 - 7.09(m, 2H), 7.06 - 7.03(m, 1H), 6.96(t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 5.40 - 5.36(m, 1H), 5.07 - 5.01(m, 1H), 4.48(br s, 1H), 3.51(s, 3H), 3.36(s, 4H), 3.18-3.16(m, 2H), 2.95 - 2.65(m, 4H), 2.42(s, 1H), 2.21 - 2.19(m, 3H), 2.01 - 1.99(m, 6H), 1.55(d, *J* = 6.0 Hz, 6H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 809.19 $[M+H]^+$.

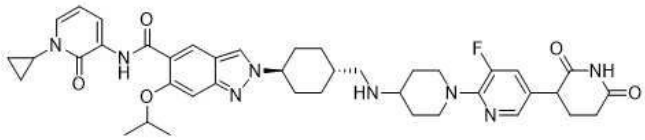
[2261] **실시예 124**를 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

[2262] 

[2263] *N-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-2-((1r,4r)-4-((7-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)메틸)사이클로헥실)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2264] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO D6) δ 10.88(s, 1H), 10.86(s, 1H), 9.57(s, 1H), 8.58(dd, *J* = 11.8, 5.8 Hz, 2H), 8.48(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.45-7.48(m, 1H), 7.29(dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 7.22(s, 1H), 6.26(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.99-5.03(m, 1H), 4.45-4.55(m, 1H), 4.08-4.12(m, 2H), 3.86-3.95(m, 3H), 3.46-3.52(m, 3H), 3.17-3.20(m, 4H), 2.54-2.55(m, 2H), 2.18-2.22(m, 3H), 1.89-1.99(m, 8H), 1.60(br s, 2H), 1.52(d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.24-1.26(m, 2H), 1.04-1.05(m, 2H), 0.90-0.91(m, 2H). LCMS(ES+): m/z 779.51 $[M+H]^+$

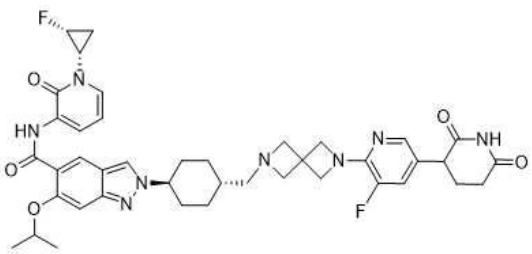
[2265] **실시예 125**를 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

[2266] 

[2267] *N-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-2-((1r,4r)-4-(((1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아미노)메틸)사이클로헥실)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2268] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.85(s, 2H), 8.55(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.48(dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.43(dd, *J* = 14.4, 1.6 Hz, 1H), 7.28(dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 6.25(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.99-4.97(m, 1H), 4.45-4.38(m, 1H), 3.90-3.82(m, 3H), 3.51-3.48(m, 1H), 2.95-2.89(m, 3H), 2.69-2.63(m, 5H), 2.17-2.14(m, 1H), 1.99(d, *J* = 4.0 Hz, 2H), 1.97-1.88(m, 7H), 1.52(d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.48(s, 1H), 1.17-1.14(m, 2H), 1.05-1.03(m, 2H), 1.02-0.98(m, 2H), 0.92-0.90(m, 2H). LCMS(ES^+): *m/z* 753.54 $[M+H]^+$.

[2269] **실시예 126**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

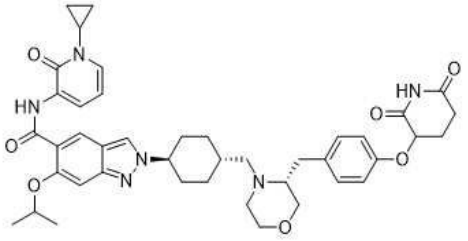
[2270] 

[2271] *2-((1r,4S)-4-((6-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭*

시-2H-인다졸-5-카르복사미드

[2272] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.87(s, 1H), 10.83(s, 1H), 8.58(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.51(dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.39(s, 1H), 7.36(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 6.30(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.16 - 4.92(m, 2H), 4.46 - 4.35(m, 1H), 4.13(s, 4H), 3.80(dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H), 3.42 - 3.48(m, 5H), 2.51 - 2.68(m, 3H), 2.41(brs, 1H), 2.25 -2.15(m, 3H), 2.01 - 1.91(m, 5H), 1.68 - 1.54(m, 2H), 1.52(d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.49 - 1.38(m, 2H), 1.12 - 1.16(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 769.68 [M+H]$^+$.

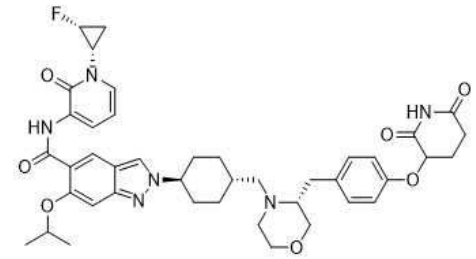
[2273] **실시예 127**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

[2274] 

[2275] *N-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-2-((1S,4r)-4-(((3S)-3-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)옥시)벤질)모르폴리노)메틸)사이클로헥실)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2276] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.89(s, 2H), 8.56(d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.48(dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.28(dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 2H), 7.24(s, 2H), 7.12(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.02(br s, 2H), 6.94(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.25(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.20 - 5.10(m, 1H), 4.99 - 4.98(m, 1H), 4.50 - 4.45(m, 1H), 3.60(s, 2H), 3.51 - 3.47(m, 1H), 3.40 - 3.32(m, 2H), 2.71 - 2.51(m, 7H), 2.44 - 1.75(m, 8H), 1.52(d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.14 - 1.02(m, 4H), 0.92 - 0.90(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 751.24 [M+H]$^+$..

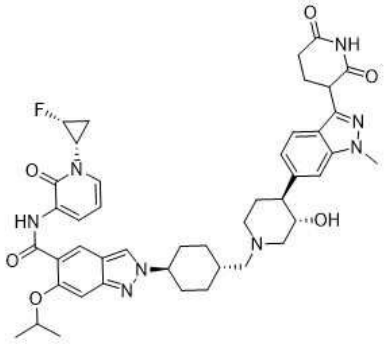
[2277] **실시예 128**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

[2278] 

[2279] *2-((1R,4S)-4-(((3R)-3-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)옥시)벤질)모르폴리노)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2280] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.88(s, 2H), 8.57 - 8.48(m, 3H), 7.40(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.12(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.94(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.32(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.14 - 4.97(m, 3H), 4.42(brs, 1H), 3.60(brs, 2H), 3.46 - 3.38(m, 2H), 3.32 - 3.25(m, 1H), 2.89 - 2.46(m, 7H), 2.23 - 2.12(m, 6H), 2.05 - 1.86(m, 4H), 1.68 - 1.56(m, 2H), 1.52(d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.15 - 1.05(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 769.62 [M+H]$^+$.

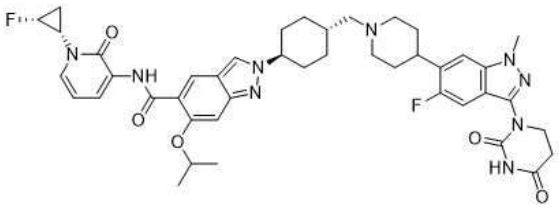
[2281] **실시예 129**를 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

[2282] 

[2283] *2-((1S,4S)-4-(((3S,4S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2284] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.88(s, 1H), 10.87(s, 1H), 8.84(bs, 1H), 8.60(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.51(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.72(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.65(s, 1H), 7.40(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22(s, 2H), 6.32(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.69 - 5.38(m, 1H), 5.16 - 4.94(m, 2H), 4.52(bs, 1H), 4.39 - 4.32(m, 1H), 4.06 - 3.97(m, 3H), 3.56(bs, 4H), 3.16(bs, 3H), 2.86 - 2.56(m, 2H), 2.47 - 2.10(m, 5H), 2.08 - 1.86(m, 7H), 1.69 - 1.53(m, 2H), 1.52(d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.38 - 1.20(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 807.25 [M+H]$^+$.

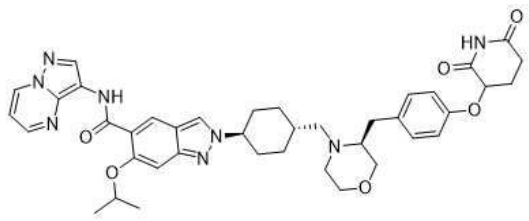
[2285] **실시예 130**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

[2286] 

[2287] *2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-5-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2288] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.88(s, 1H), 10.57(s, 1H), 8.91(br s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.52(dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.40-7.49(m, 3H), 7.23(s, 1H), 6.31(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.18-5.00(m, 2H), 4.50(br s, 1H), 4.02(s, 3H), 3.89(t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.45-3.48(m, 3H), 3.17-3.22(m, 3H), 3.09(br s, 2H), 2.74(t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 1.98-2.33(m, 11H), 1.70-1.52(m, 8H), 1.29-1.32(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 810.14 [M+H]$^+$.

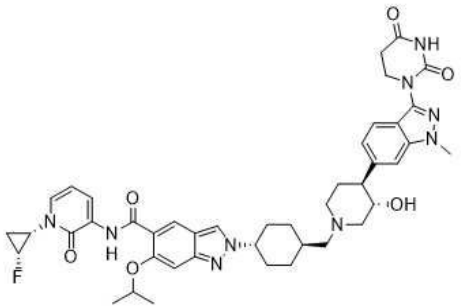
[2289] **실시예 131**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

[2290] 

[2291] *2-((1R,4r)-4-(((3R)-3-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)옥시)벤질)모르폴리노)메틸)사이클로헥실)-6-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2292] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.91(s, 1H), 10.75(s, 1H), 9.07(dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.80(s, 1H), 8.62 - 8.52(m, 3H), 7.28(S, 1H), 7.13 - 6.93(m, 5H), 5.16 - 5.02(m, 2H), 4.45(m, 1H), 3.60(s, 2H), 3.41 - 3.25(m, 2H), 2.90 - 2.50(m, 7H), 2.29 - 1.89(m, 10H), 1.61 - 1.66(m, 1H), 1.55(d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.15(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 735.58 [M+H]$^+$.

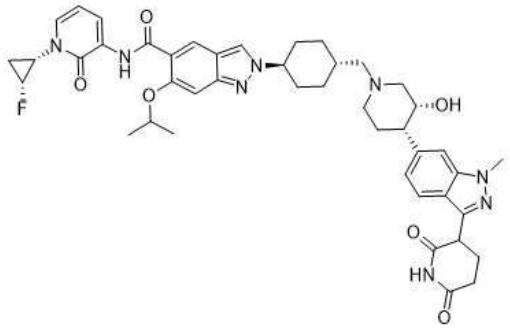
[2293] **실시예 132**를 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

[2294] 

[2295] *2-((1S,4S)-4-(((3S,4S)-4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2296] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.88(s, 1H), 10.54(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.52(dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.55(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.41(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.07(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.35(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.95-5.12(m, 2H), 3.89-3.97(m, 5H), 3.80-3.82(m, 1H), 3.43-3.48(m, 1H), 2.90-3.20(m, 2H), 2.53-2.79(m, 4H), 2.10-2.50(m, 5H), 1.93-2.17(m, 5H), 1.57-1.89(m, 3H), 1.50-1.52(m, 8H), 1.17-1.24(m, 3H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 808.71 [M+H]$^+$

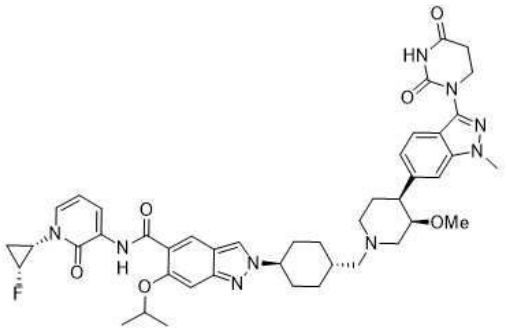
[2297] **실시예 133**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

[2298] 

[2299] *2-((1R,4S)-4-(((3R,4S)-4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2300] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.88(br s, 1H), 10.89(s, 2H), 8.57(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.52(dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 2H), 7.58(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.40(dd, *J* = 6.4, 0.8 Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.10(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.30(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.00-4.97(m, 2H), 4.44-4.50(m, 1H), 4.34-4.31(m, 1H), 3.99-3.96(m, 4H), 3.83(br s, 1H), 3.50-3.46(m, 1H), 2.98(d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.67-2.61(m, 1H), 2.53-2.50(m, 2H), 2.36-2.32(m, 8H), 2.23-2.19(m, 3H), 2.06-2.04(m, 2H), 1.52-1.50(m, 10H), 1.15-1.10(m, 2H). LCMS(ES+): m/z 807.64 [M+H]$^+$

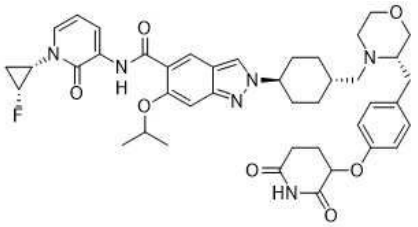
[2301] **실시예 134**를 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

[2302] 

[2303] *2-((1R,4S)-4-(((3R,4S)-4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메톡시피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2304] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.85(s, 1H), 10.56(s, 1H), 8.95(br s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.52(dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.62(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44-7.40(m, 2H), 7.22(s, 1H), 7.15(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.31(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.18-5.00(m, 2H), 4.58-4.46(m, 1H), 3.99-3.88(m, 7H), 3.48-3.43(m, 2H), 3.24-3.12(m, 7H), 3.04-2.95(m, 1H), 2.75(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.54-2.51(m, 1H), 2.33-2.20(m, 2H), 2.05-1.95(m, 6H), 1.52-1.32(m, 10H). LCMS(ES-): m/z 820.25 $[M-H]^-$

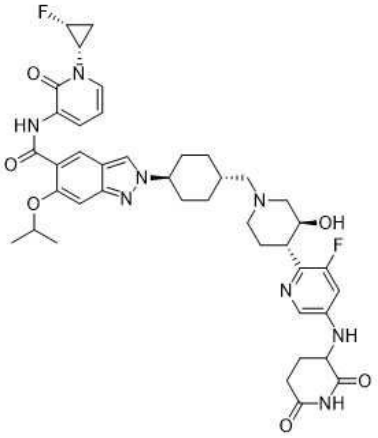
[2305] **실시예 135**를 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

[2306] 

[2307] *2-((1S,4S)-4-(((3S)-3-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)옥시)벤질)모르폴리노)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2308] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92(s, 1H), 10.88(s, 1H), 8.57-8.51(m, 3H), 7.40(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.12(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.94(d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.32(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.14-5.13(m, 1H), 5.01-4.97(m, 2H), 4.50-4.30(m, 1H), 3.72-3.69(bs, 2H), 3.54-3.38(m, 2H), 3.32-3.25(m, 2H), 2.88(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.71-2.51(m, 5H), 2.22-2.12(m, 6H), 2.20-2.02(m, 1H), 1.93-1.88(m, 3H), 1.63-1.50(m, 9H), 1.49-1.33(m, 2H). LCMS(ES+): m/z 769.68 $[M+H]^+$

[2309] **실시예 136**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

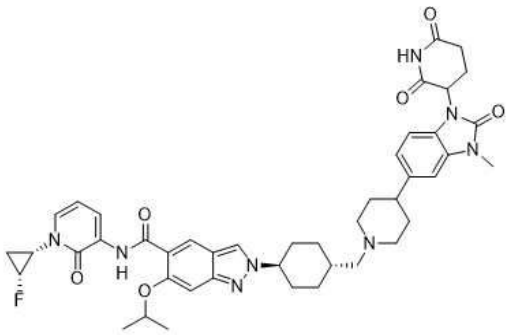


[2310]

[2311] *2-((1S,4S)-4-(((3S,4S)-4-(5-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)-3-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2312] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95(s, 1H), 10.85(s, 1H), 9.14(s, 1H), 8.50-8.59(m, 3H), 7.93(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.41(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 6.90(dd, *J* = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 6.31(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.97-5.00(m, 3H), 4.47-4.48(m, 2H), 4.10-4.11(m, 1H), 3.47-3.60(m, 3H), 2.98-3.09(m, 4H), 2.74-2.88(m, 1H), 2.58-2.68(m, 2H), 1.93-2.21(m, 10 H), 1.45-1.52(m, 8H), 1.26-1.29(m, 2H). LCMS [ES+]: m/z 787.65 $[M+H]^+$

[2313] **실시예 137**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

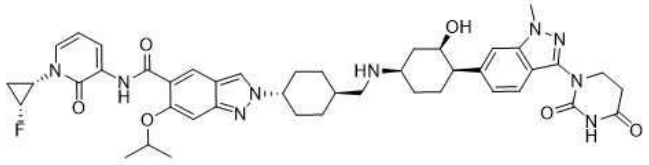


[2314]

[2315] *2-((1r,4S)-4-((4-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2316] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.10(s, 1H), 10.88(s, 1H), 8.84(br s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.52(dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.41(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.04-7.09(m, 2H), 6.93(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.31(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.34-5.39(m, 1H), 5.01-5.20(m, 1H), 4.50(br s, 1H), 3.66(d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.35-3.46(m, 4H), 3.02-3.15(m, 4H), 2.87-2.91(m, 2H), 2.54-2.68(m, 3H), 2.20-2.23(m, 2H), 1.75-2.15(m, 10H), 1.35-1.70(m, 8H), 1.20-1.34(m, 2H). LCMS(ES+): m/z 807.77 $[M+H]^+$

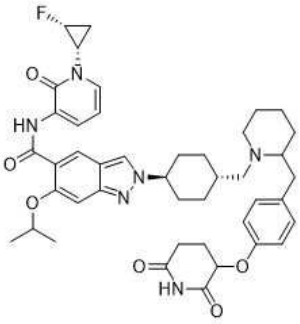
[2317] **실시예 138**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

[2318] 

[2319] *2-((1R,4S)-4-((((1R,3R,4R)-4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-하이드록시사이클로헥실)아미노)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2320] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98(s, 1H), 10.55(s, 1H), 8.58(s, 2H), 8.51(dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 8.23(br s, 1H), 7.94-7.92(m, 1H), 7.57(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.41(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.16(s, 1H), 6.32(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.23(s, 1H), 5.01-4.96(m, 2H), 4.48(br s, 1H), 4.13(s, 1H), 3.97(s, 3H), 3.91(t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.65-3.46(m, 2H), 3.01-2.97(m, 3H), 2.76(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.54(s, 3H), 2.54-2.50(m, 1H), 2.26-2.20(m, 5H), 1.97-1.91(m, 5H), 1.88-1.82(m, 1H), 1.67-1.65(m, 2H), 1.51(d, *J* = 3.6 Hz, 6H), 1.29-1.24(m, 2H). LCMS(ES+): m/z 822.88 $[M+H]^+$

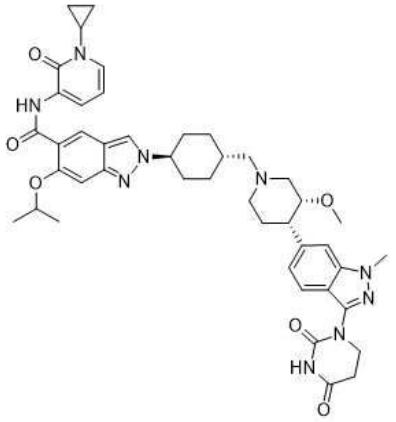
[2321] **실시예 139**를 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

[2322] 

[2323] *2-((1r,4S)-4-((2-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)옥시)벤질)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2324] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88(d, *J* = 4.4 Hz, 2H) ,8.56(d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 8.52(dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 2H), 7.41(d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.11(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.93(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.32(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.13-4.98(m, 3H), 4.56-4.52(m, 1H), 3.46-3.12(m, 1H), 3.02-2.97(m, 2H), 2.76-2.54(m, 5H), 2.39-2.14(m, 6H), 2.12-2.09(m, 4H), 1.60-1.41(m, 13H), 1.41-1.10(m, 4H). LCMS(ES+): m/z 766.96 $[M+H]^+$

[2325] **실시예 140**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

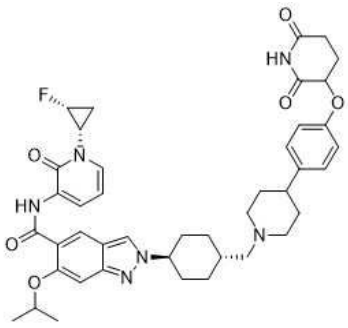


[2326]

[2327] *N-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-2-((1R,4r)-4-(((3R,4S)-4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-메톡시피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2328] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.89(s, 1H), 10.53(s, 1H), 8.56(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.48(dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.53(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.28(dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.11(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.25(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.99-4.98(m, 1H), 4.45-4.38(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.90(t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.54-3.47(m, 2H), 3.32(s, 1H), 3.06(s, 4H), 2.82-2.80(m, 1H), 2.74(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.20-1.92(m, 11H), 1.64-1.53(m, 2H), 1.52(d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.12-1.02(m, 4H), 0.92-0.90(m, 2H). LCMS(ES+): m/z 804.72 [M+H]$^+$

[2329] **실시예 141**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

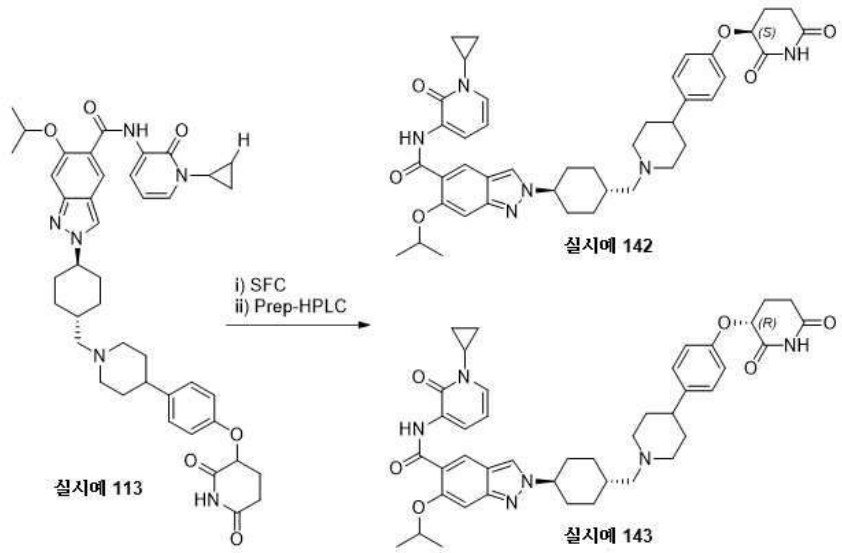


[2330]

[2331] *2-((1r,4S)-4-((4-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)옥시)페닐)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2332] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.93(s, 1H), 10.88(s, 1H), 8.88(br s, 1H), 8.60(d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.52(dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.41(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.30-7.16(m, 3H), 7.00(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.31(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.15-4.97(m, 3H), 4.49(br s, 1H), 3.64(d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.30-2.95(m, 5H), 2.72-2.58(m, 4H), 2.22-2.14(m, 4H), 2.10(br s, 8H), 1.70-1.40(m, 8H), 1.30-1.24(m, 2H). LCMS(ES+): m/z 753.79 [M+H]$^+$

[2333] **실시예 142 N-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-2-((1S,4r)-4-((4-(4-(((S)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)옥시)페닐)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드 및 실시예 143 N-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-2-((1R,4r)-4-((4-(4-(((R)-2,6-디옥소피페리딘-3-일)옥시)페닐)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드의 합성**

[2334] 

[2335] **실시예 113**(0.200 g)을 SFC로 분리하여 단일 입체이성질체를 수득하였다. SFC 분리 동안, SFC 분리 방법은 염기성 첨가제의 사용을 수반하기 때문에, 글루타르이미드 고리-개방을 피하기 위해 분획을 TFA 완충액에 수집하였다. 두 입체이성질체의 절대 배열은 결정되지 않았다. SFC로부터 초기 용리 피크(**실시예 142**)를 *S*-이성질체로서 임의로 할당하였고, 후기 용리 피크(**실시예 143**)를 *R*-이성질체로서 임의로 할당하였다. SFC의 분획을 prep-HPLC로 추가로 정제하여 암모늄 트리플루오로 아세테이트 염을 제거하였다.

[2336] 분취용 SFC 조건:

[2337] 컬럼/치수: R, R-WHELK-01(30x250) mm, 5 μ

[2338] % CO: 50 %

[2339] % 공용매: 50 %(ACN: IPA 중 0.2% 7N 메탄올성 암모니아)(1:1)

[2340] 총 유속: 120g/분

[2341] 배압: 00 bar

[2342] 온도: 30℃

[2343] UV: 330 nm

[2344] 용해도: MeOH+THF+ACN

[2345] Prep. HPLC 조건:

[2346] 컬럼/치수: SUNFIRE C18(19*150, 5um)

[2347] 이동상 A: 물 중 0.05% TFA

[2348] 이동상 B: 100%ACN

[2349] 구배(시간/%B): 0/15,2/15,13/39.2,13.1/98,16/98,16.1/15,18/15

[2350] 유속: 17ml/분

[2351] 용해도: THF+ACN+H2O

[2352] **실시예 142:**

[2353] LCMS(ES^+): *m/z* 735.74 $[M+H]^+$

[2354] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93-10.89(m, 2H), 8.83(br s, 1H), 8.59-8.55(m, 2H), 8.48(dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.29(dd, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.23-7.21(m, 1H), 7.17(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.09-6.96(m, 2H), 6.26(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.19-5.15(m, 1H), 5.01-4.98(m, 1H), 4.42-4.52(m, 1H), 3.65-3.50(m, 2H),

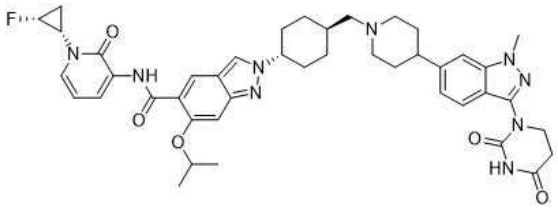
3.49-3.46(m, 1H), 2.95-3.05(m, 4H), 2.72-2.69(m, 1H), 2.62(d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.22-2.14(m, 4H), 1.97-1.91(m, 9H), 1.52(d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.30-1.24(m, 3H), 1.05-1.04(m, 2H), 0.91-0.90(m, 2H).

[2355] **실시예 143:**

[2356] LCMS(ES$^+$): *m/z* 735.74 [M+H]$^+$

[2357] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.93-10.89(m, 2H), 8.82(br s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.48(dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.29(dd, *J* = 7.0, 1.8 Hz, 1H), 7.23(s, 1H), 7.17(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.01-6.96(m, 3H), 6.26(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.19-5.15(m, 1H), 5.01-4.98(m, 1H), 4.50(br s, 1H), 3.66-3.63(m, 2H), 3.51-3.46(m, 1H), 3.06(br s, 4H), 2.72-2.67(m, 1H), 2.63-2.51(m, 2H), 2.22-2.14(m, 4H),2.15-1.91(m, 9H), 1.52(d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.30-1.27(m, 2H), 1.05-1.04(m, 2H), 0.92-0.90(m, 2H).

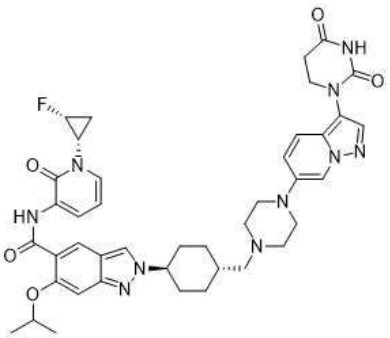
[2358] **실시예 144**를 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

[2359] 

[2360] *2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2361] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.91(s, 1H), 8.54(dd, *J* = 18.2, 7.4 Hz, 2H), 8.17(s, 1H), 7.55(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.47(s, 1H), 7.40(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.05(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.32(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.99(dd, *J* = 11.6, 5.6 Hz, 2H), 4.44(s, 1H), 3.97-3.89(m, 6H), 3.46(s, 1H), 3.33-3.02(m, 2H), 3.33-3.02(m, 3H), 2.23-2.03(m, 4H), 2.03-1.59(m, 12H), 1.51(dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 7H), 1.14(d, *J* = 11.2 Hz, 2H). LCMS(ES+): *m/z* 792.64 [M+H]$^+$

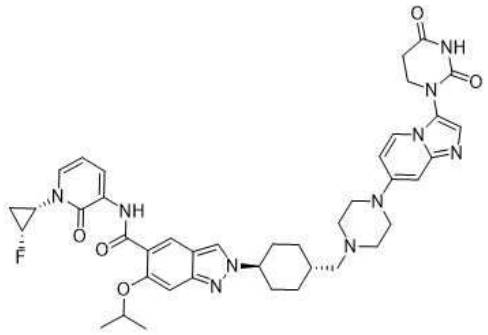
[2362] **실시예 145**를 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

[2363] 

[2364] *2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)피라졸로[1,5-a]피리딘-6-일)피페라진-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2365] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.90(S, 1H), 10.40(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.52(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.47(d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 6.30(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.13 - 4.97(m, 2H), 4.46 - 4.44(m, 1H), 3.74(t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.48 - 3.46(m, 1H), 3.32 - 3.12(m, 4H), 2.78 - 2.74(m, 2H), 2.55 - 2.50(m, 4H), 2.28 - 2.12(m, 4H), 2.02 - 1.89(m, 4H), 1.70 - 1.47(m, 9H), 1.21 - 1.11(m, 2H). LCMS(ES+): m/z 779.57 [M+H]$^+$

[2366] **실시예 146**을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

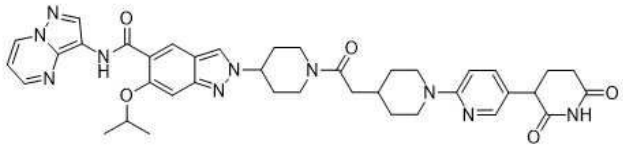


[2367]

[2368] *2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)이미다조[1,2-a]피리딘-7-일)피페라진-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2369] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.60(S, 1H), 10.40(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.52(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.15(s, 1H), 8.04(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.25(s, 1H), 6.89(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.68(s, 1H), 6.32(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.14 - 4.94(m, 2H), 4.46 - 4.44(m, 1H), 3.75(t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.48 - 3.46(m, 1H), 3.32 - 3.12(m, 4H), 2.78 - 2.74(m, 2H), 2.55 - 2.50(m, 4H), 2.28 - 2.12(m, 4H), 2.02 - 1.89(m, 4H), 1.74 - 1.39(m, 9H), 1.23 - 1.08(m, 2H). LCMS(ES+): *m/z* 779.57 $[M+H]^+$

[2370] **실시예 147**를 실질적으로 실시예 62의 합성에 따라 제조하였다

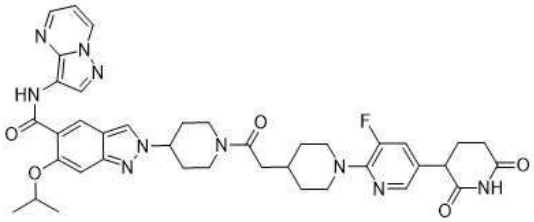


[2371]

[2372] *2-(1-(2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-6-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2373] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10.80(s, 1H), 10.75(s, 1H), 9.07(q, 1H), 8.80(s, 1H), 8.62(d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 8.53(q, 1H), 7.94(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.36(q, 1H), 7.29(s, 1H), 7.04(q, 1H), 6.80(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.04(m, 1H), 4.76(m, 1H), 4.57(m, 1H), 4.26(m, 2H), 4.09(m,1H), 3.72(m, 1H), 3.22(m, 1H), 2.80(m, 3H), 2.66(m, 1H), 2.53(m, 1H), 2.34(m, 2H), 2.16(m, 3H), 1.96(m, 4H), 1.75(m, 2H), 1.55(m, 6H), 1.19(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 733.11 $[M+H]^+$

[2374] **실시예 148**을 실질적으로 실시예 62의 합성에 따라 제조하였다



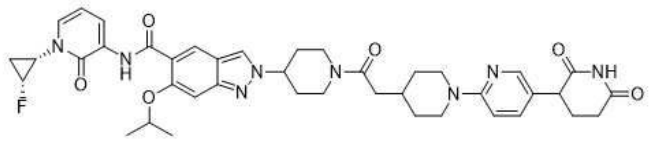
[2375]

[2376] *2-(1-(2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-6-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2377] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10.85(s, 1H), 10.75(s, 1H), 9.07(q, 1H), 8.80(s, 1H), 8.62(d, *J* = 2.2 Hz,

2H), 8.53(q, 1H), 7.87(s, 1H), 7.43(q, 1H), 7.30(s, 1H), 7.04(q, 1H), 5.04(m, 1H), 4.76(m, 1H), 4.57(m, 1H), 4.10(m, 1H), 3.89(m, 2H), 3.24(m, 1H), 2.83(m, 4H), 2.69(m, 1H), 2.55(m, 1H), 2.35(m, 2H), 2.20(m, 3H), 1.98(m, 4H), 1.78(m, 2H), 1.55(m, 6H), 1.30(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 751.17 $[M+H]^+$

[2378] **실시예 149**를 실질적으로 실시예 62의 합성에 따라 제조하였다

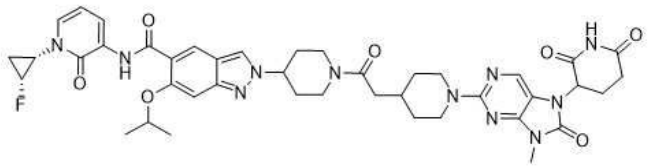


[2379]

[2380] *2-(1-(2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2381] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80(s, 1H), 10.79(s, 1H), 8.57(d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.52(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.40(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.36(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 6.80(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.32(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.17 - 4.92(m, 2H), 4.83 - 4.76(m, 1H), 4.59(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.26(d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.09(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.76 - 3.68(m, 1H), 3.49(m, 1H), 3.33(bs, 1H), 2.84 - 2.56(m, 5H), 2.36(m, 2H), 2.23 - 2.11(m, 3H), 2.04 - 1.86(m, 4H), 1.82 - 1.56(m, 4H), 1.52(d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.49 - 1.38(m, 1H), 1.28 - 1.14(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 767.39 $[M+H]^+$..

[2382] **실시예 150**을 실질적으로 실시예 62의 합성에 따라 제조하였다

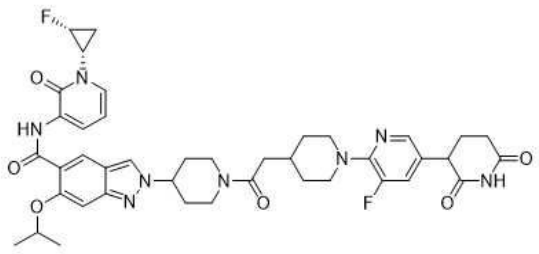


[2383]

[2384] *2-(1-(2-(1-(7-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-9-메틸-8-옥소-8,9-디하이드로-7H-퓨린-2-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2385] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11(s, 1H), 10.87(s, 1H), 8.58(d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.51(dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.40(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.51(dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.30(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.32-5.34(m, 1H), 5.01-5.18(m, 2H), 4.75(br s, 1H), 4.57(d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.99-4.05(m, 2H), 3.45-3.99(m, 1H), 3.24-3.45(m, 4H), 2.54-2.94(m, 7H), 2.34(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.16(br s, 2H), 2.01-2.07(m, 4H), 1.77(d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.50-1.52(m, 8H), 1.16-1.19(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 838.37 $[M+H]^+$..

[2386] **실시예 151**을 실질적으로 실시예 62의 합성에 따라 제조하였다

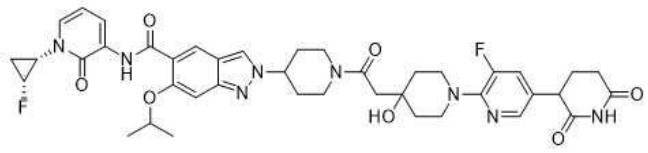


[2387]

[2388] *2-(1-(2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2389] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.85(s, 2H), 8.59(d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 8.52(dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.45(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.40(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 6.30(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.18 - 4.95(m, 2H), 5.0 - 4.97(m, 1H), 4.60 - 4.51(m, 1H), 3.94 - 3.92(m, 1H), 3.90(d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.84(dd, *J* = 12.6, 4.6 Hz, 1H), 3.43(s, 1H), 3.24(s, 1H), 2.89 - 2.79(m, 4H), 2.55 - 2.54(m, 1H), 2.36(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.19 - 2.16(m, 3H), 2.01 - 1.97(m, 4H), 1.78(d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 1.52 - 1.50(m, 1H), 1.51 - 1.38(m, 7H), 1.50 - 1.30(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 785.18 [M+H]$^+$.

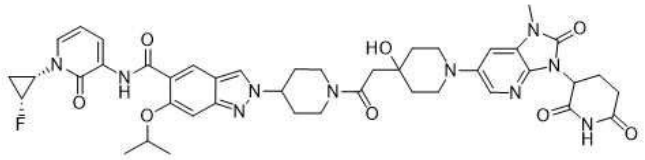
[2390] **실시예 152**를 실질적으로 실시예 62의 합성에 따라 제조하였다

[2391] 

[2392] *2-(1-(2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2393] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.11(s, 1H), 10.87(s, 1H), 8.58(d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.51(dd, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.40(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.51(dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 6.30(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.32-5.34(m, 1H), 5.01-5.18(m, 2H), 4.75(br s, 1H), 4.57(d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.99-4.05(m, 2H), 3.45-3.99(m, 1H), 3.24-3.45(m, 4H), 2.54-2.94(m, 7H), 2.34(d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.16(br s, 2H), 2.01-2.07(m, 4H), 1.77(d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.50-1.52(m, 8H), 1.16-1.19(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 838.37 [M+H]$^+$.

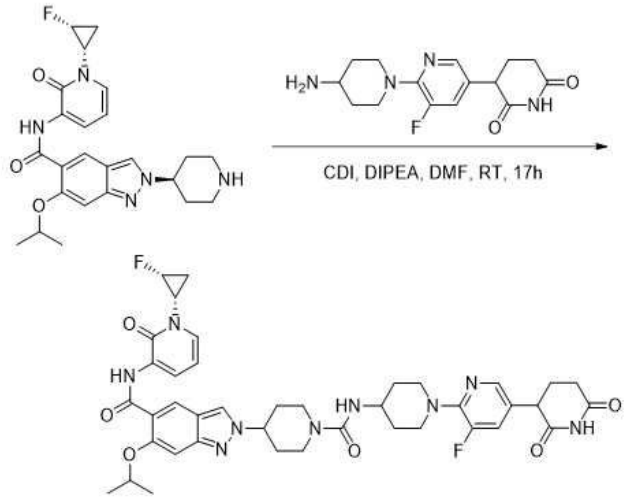
[2394] **실시예 153**(**5216**)을 실질적으로 실시예 62(**5911**)의 합성에 따라 제조하였다

[2395] 

[2396] 2-(1-(2-(1-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-1-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-6-일)-4-하이드록시피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드

[2397] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.09(s, 1H), 10.87(s, 1H), 8.59(d, J = 2.8 Hz, 2H), 8.52(dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.64(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40(d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 6.32(t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.28-5.32(m, 1H), 5.01- 4.95(m, 3H), 4.77-4.70(bs,1H), 4.69(d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.36(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.46-3.42(m, 1H), 3.35(s, 5H), 3.32-3.26(m, 1H), 3.09(t, J = 10.2 Hz, 2H), 2.94-2.81(m, 3H), 2.64 -2.51(m, 3H), 2.16 -2.02(m, 5H), 1.78 -1.69(m, 5H), 1.52 -1.45(m, 7H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 853.19 [M+H]$^+$.

[2398] **실시예 154 2-(1-((1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바모일)피페리딘-4-일)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드의 합성**



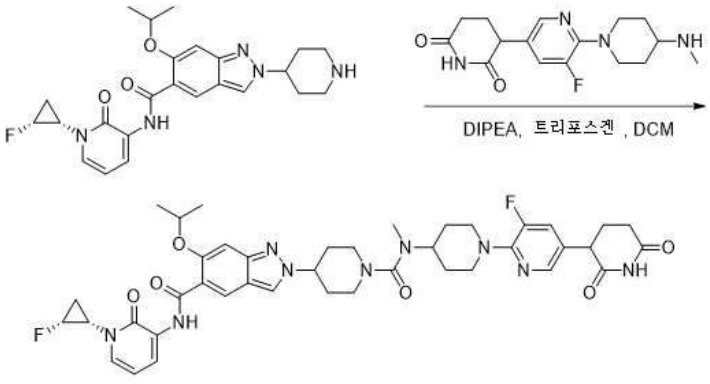
[2399]

[2400] DMF(3 mL) 중 N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2-(피페리딘-4-일)-2H-인다졸-5-카르복사미드(200 mg, 352.4 μmol, TFA 염)의 교반된 용액에 DIPEA(136.64 mg, 1.06 mmol, 184.15 μL)를 첨가한 후 디(이미다졸-1-일)메타논(68.57 mg, 422.88 μmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 3-(6-(4-아미노피페리딘-1-일)-5-플루오로피리딘-3-일)피페리딘-2,6-디온(177.76 mg, 422.88 μmol, TFA 염)을 첨가하고 반응 혼합물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질 생성물(300 mg)을 수득하였다. 생성된 조질을 prep. HPLC로 정제하여 2-(1-((1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바모일)피페리딘-4-일)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드 **실시예 154**(57.5 mg, 68.18 μmol, 19.35% 수율, 포름산 염)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[2401] Prep. HPLC 조건: 컬럼/치수: LUNA OMEGA PS(19*250); 이동상 A: 물 중 0.05 % FA; 이동상 B: 100%ACN(Org); 구배(시간/%B): 0/10,2/25,15.45/66,15.6/98,18/98,18.1/10,20.5/10; 유속: 17 ml/분; 용해도: 아세토니트릴 + THF + 물

[2402] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.89(s, 2H), 8.58(d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 8.52(dd, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.46(d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.41(dd, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 6.40(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.30(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.00 - 4.97(m, 2H), 4.70 - 4.62(m, 1H), 4.14(d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.98(d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.90 - 3.82(m, 1H), 3.68 - 3.62(m, 1H), 3.46 - 3.52(m, 1H), 2.96 - 2.69(m, 4H), 2.67 - 2.66(m, 1H), 2.55(s, 1H), 2.32(t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 2.09 - 2.07(m, 2H), 1.97 - 1.81(m, 5H), 1.51(d, *J* = 4.0 Hz, 6H), 1.38 - 1.44(m, 4H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 786.06 $[M+H]^+$.

[2403] **실시예 155 2-(1-((1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일)(메틸)카르바모일)피페리딘-4-일)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드의 합성**



[2404]

[2405] 첫번째 환저 플라스크에서, DCM(3 mL) 중 3-[5-플루오로-6-[4-(메틸아미노)-1-피페리딜]-3-피리딜]피페리딘-2,6-디온(0.20 g, 460.42 μmol, TFA 염)의 교반된 용액에 DIPEA(1.19 g, 9.21 mmol, 1.60 mL)를 -10℃에서 첨가하였다. 차가운 반응 혼합물에, 트리포스겐(150.29 mg, 506.46 μmol)을 -10℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하고 물(50 mL) 및 염수 용액(30 mL)으로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 진공에서 농축하여 아실 중간체를 수득하였다.

[2406] 두번째 환저 플라스크에서, DCM(3 mL) 중 6-이소프로폭시-N-[2-옥소-1-[rac-(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]-2-(4-피페리딜)인다졸-5-카르복사미드(208.80 mg, 426.16 μmol, HCl 염)의 교반된 용액에 DIPEA(1.19 g, 9.21 mmol, 1.60 mL)를 -10℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 10분 동안 동일한 온도에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 -10℃에서 첫번째 환저 플라스크의 아실 중간체에 적가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 여과하고 감압 하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 prep HPLC로 정제하여 2-[1-[[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜]-메틸-카르바모일]-4-피페리딜]-6-이소프로폭시-N-[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]인다졸-5-카르복사미드 **실시예 155**(65 mg, 79.40 μmol, 17.25% 수율,)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[2407] Prep HPLC 조건:

[2408] 컬럼/치수: X-SELECT C18(19*250, 5um)

[2409] 이동상 A: 물 중 0.1% FA

[2410] 이동상 B: 아세토니트릴

[2411] 구배(시간/%B):0/40,1/40,9.27/58.4,9.35/100,13/100,13.10/40,15/40.

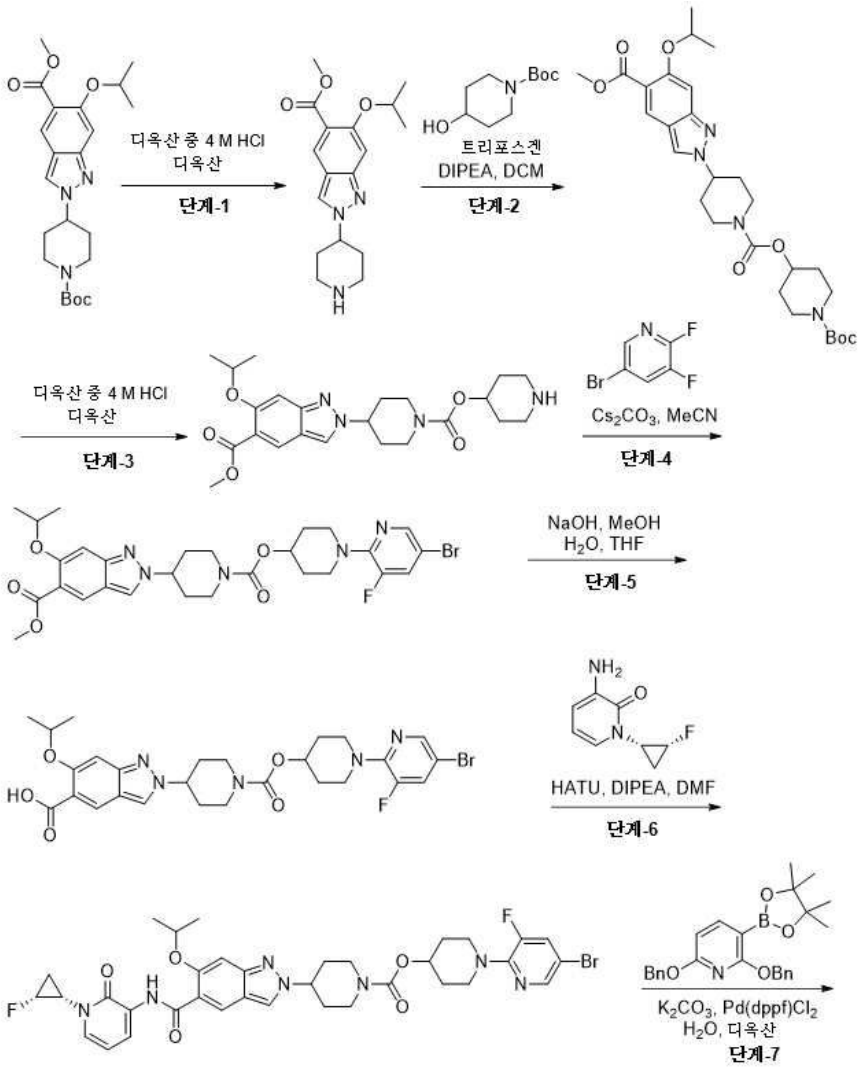
[2412] 유속: 17 ml/분

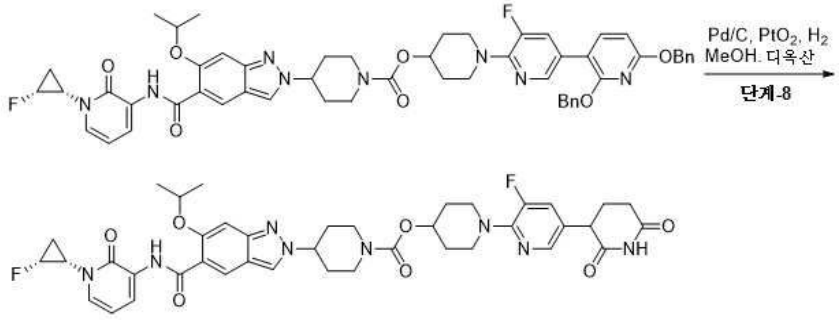
[2413] 용해도: ACN+THF

[2414] LCMS(ES+): m/z 800.65 $[M+H]^+$

[2415] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.86(s, 2H), 8.59(d, J = 7.2 Hz, 2H), 8.52(dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.46(dd, J = 14.4, 2.0 Hz, 1H), 7.40(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 6.30(t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.99-4.97(m, 2H), 4.64-4.58(m, 1H), 4.04(d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.87-3.85(m, 2H), 3.46-3.45(m, 2H), 3.32-2.96(m, 1H), 2.96-2.87(m, 4H), 2.75(s, 3H), 2.56-2.55(m, 1H), 2.18-2.12(m, 1H), 2.07-2.06(m, 4H), 1.72-1.69(m, 2H), 1.52-1.50(m, 3H), 1.52(d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.47-1.42(m, 1H), 1.10-0.91(m, 2H).

[2416] **실시예 156 1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일 4-(5-((1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)카르바모일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-2-일)피페리딘-1-카르복실레이트의 합성**

[2417] 

[2418] 

[2419] **단계-1:**

[2420] 1,4-디옥산(20 mL) 중 메틸 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실레이트(20 g, 47.90 mmol)의 용액에 디옥산 중 4M HCl(20 mL)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(200 mL)로 마쇄하여 메틸 6-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)인다졸-5-카르복실레이트(16.5 g, 45.90 mmol, 95.82% 수율, HCl 염)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 318.35 $[M+H]^+$

[2421] **단계-2:**

[2422] DCM(50 mL) 중 tert-부틸 4-하이드록시피페리딘-1-카르복실레이트(6 g, 29.81 mmol)의 교반된 용액에 DIPEA(6.94 g, 53.66 mmol, 9.35 mL)를 첨가하고 30분 동안 교반하였다. 그런 다음 트리포스겐(5.31 g, 17.89 mmol)을 0℃에서 첨가하고 동일한 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 별도의 플라스크에서, DCM(100mL) 중 메틸

6-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)인다졸-5-카르복실레이트(10.55 g, 29.81 mmol, HCl 염)을 DIPEA(9.63 g, 74.53 mmol, 12.98 mL)에 첨가하고 1시간 동안 교반한 후 상기 용액을 0℃에서 천천히 첨가하고 RT에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 물(200mL)로 급랭시키고 DCM(3x40mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(230-400 메쉬 실리카, 헥산 중 40-50% 에틸 아세테이트)로 메틸 2-[1-[(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시카르보닐]-4-피페리딜]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실레이트(5.6 g, 7.63 mmol, 25.59% 수율)를 담황색 검으로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 545.30 $[M+H]^+$

[2423] **단계-3:**

[2424] 디옥산(3 mL) 중 메틸 2-[1-[(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)옥시카르보닐]-4-피페리딜]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실레이트(150 mg, 275.41 μmol)의 용액에 디옥산 중 4M HCl(3 mL)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르(50 mL)로 마쇄하여 메틸 6-이소프로폭시-2-[1-(4-피페리딜옥시카르보닐)-4-피페리딜]인다졸-5-카르복실레이트(80 mg, 162.35 μmol, 58.95% 수율, HCl 염)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 445.51 $[M+H]^+$

[2425] **단계-4:**

[2426] MeCN(8 mL) 중 메틸 6-이소프로폭시-2-[1-(4-피페리딜옥시카르보닐)-4-피페리딜]인다졸-5-카르복실레이트(310 mg, 644.51 μmol, HCl 염)의 교반된 용액에 탄산세슘(629.98 mg, 1.93 mmol)을 RT에서 첨가하고 10분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 5-브로모-2,3-디플루오로-피리딘(150.02 mg, 773.42 μmol)을 첨가하고 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 빙냉수(20mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3x30mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 압력 하에 감소시켜 조질 생성물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(230-400 메쉬 실리카, 헥산 중 25-30% 에틸 아세테이트)로 정제하여 메틸 2-[1-[[1-(5-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-4-피페리딜]옥시카르보닐]-4-피페리딜]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실레이트(176 mg, 243.73 μmol, 37.82% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 618.58, 620.56 $[M, M+2]^+$

[2427] **단계-5:**

[2428] 메탄올(60 mL), 물(30 mL), THF(30 mL) 중 메틸 2-[1-[[1-(5-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-4-피페리딜]옥시카르보닐]-4-피페리딜]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실레이트(1.5 g, 2.43 mmol)의 교반된 용액에 수산화나트륨(194.01 mg, 4.85 mmol)을 첨가하고 RT에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 물(20mL)로 급랭시키고 디에틸 에테르(3x10mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축하여 2-[1-[[1-(5-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-4-피페리딜]옥시카르보닐]-4-피페리딜]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실산(1.1 g, 1.69 mmol, 69.78% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 604.39, 606.40 $[M, M+2]^+$

[2429] **단계-6:**

[2430] DMF(3.0 mL) 중 2-[1-[[1-(5-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-4-피페리딜]옥시카르보닐]-4-피페리딜]-6-이소프로폭시-인다졸-5-카르복실산(0.250 g, 413.59 μmol)의 교반된 용액에 DIPEA(106.91 mg, 827.18 μmol, 144.08 μL)를 첨가한 후 3-아미노-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]피리딘-2-온(84.63 mg, 413.59 μmol, HCl 염) 및 HATU(314.52 mg, 827.18 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 빙냉수(50 mL)로 희석하고, 고체를 여과 제거하여 조질을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(230-400 메쉬 실리카 겔, 용리액으로서 pet 에테르 중 0-80 % 에틸 아세테이트)로 정제하여 [1-(5-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-4-피페리딜] 4-[6-이소프로폭시-5-[[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]카르바모일]인다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(0.400 g, 395.33 μmol, 31.86% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 755.67 $[M+H]^+$

[2431] **단계-7:**

[2432] 물(1 mL) 및 디옥산(3 mL) 중 [1-(5-브로모-3-플루오로-2-피리딜)-4-피페리딜] 4-[6-이소프로폭시-5-[[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]카르바모일]인다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(50 mg,

66.26 μmol) 및 2,6-디벤질옥시-3-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피리딘(82.95 mg, 198.78 μmol)의 교반된 용액에 탄산칼륨(27.47 mg, 198.78 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 10분 동안 탈기하고 $Pd(dppf)Cl_2$(2.42 mg, 3.31 μmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤으로 추가 5분 동안 탈기하고 반응 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 원하는 화합물을 [1-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜] 4-[6-이소프로폭시-5-[[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]카르바모일]인다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(50 mg, 22.28 μmol, 33.62% 수율)로서 확인하였다.

[2433] **단계-8:**

[2434] 메탄올(1.5 mL) 및 디옥산(3.5 mL) 중 [1-[5-(2,6-디벤질옥시-3-피리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜] 4-[6-이소프로폭시-5-[[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]카르바모일]인다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(200.00 mg, 207.24 μmol)의 교반된 용액에 탄소 상 팔라듐(0.100 g, 939.67 μmol) 및 PtO_2(0.100 g, 440.37 μmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 25℃에서 48시간 동안 수소 분위기 하에 150 psi 압력으로 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 셀라이트 베드를 통해 여과하고, DCM 중 10% 메탄올(100 mL)로 세척하고, 감압 하에 농축하여 조질을 수득하였다. 조질을 prep-HPLC로 정제하여 [1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜] 4-[6-이소프로폭시-5-[[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]카르바모일]인다졸-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트 **실시예 156**(12.44 mg, 13.52 μmol, 6.52% 수율, TFA 염)을 갈색 고체로서 수득하였다.

[2435] Prep-HPLC 조건:

[2436] 컬럼/치수: LUNA C18

[2437] 이동상 A: 물 중 0.1% TFA

[2438] 이동상 B: 100% 아세토니트릴

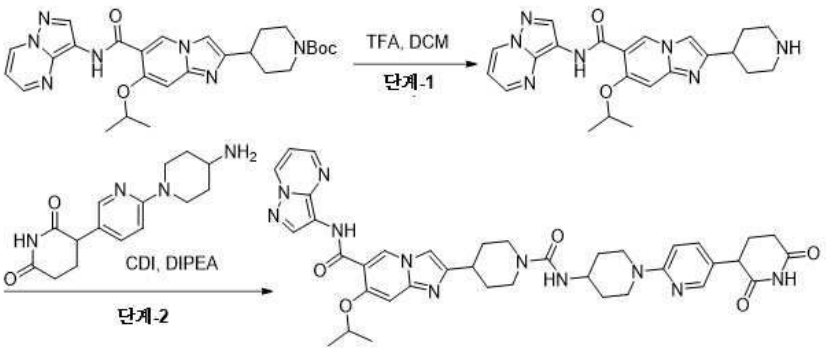
[2439] 구배(시간/%B): 0/20,2/20,6/46,15.25/46,15.26/100,24/100,24.01/20,27/20

[2440] 유속: 18 ml/분

[2441] 용해도: 아세토니트릴 + THF + 물

[2442] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.86(s, 1H), 10.83(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.51(dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.46(dd, J = 14.4, 1.2 Hz, 1H), 7.40(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 7.21-6.95(m, 1H), 6.30(t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.18-5.00(m, 2H), 4.86(br s, 1H), 4.18-4.15(m, 2H), 3.86-3.84(m, 2H), 3.66-3.64(m, 1H), 3.46-3.45(m, 1H), 3.35-3.30(m, 2H), 3.18-2.97(m, 2H), 2.65-2.58(m, 2H), 2.33-1.97(m, 8H), 1.71-1.50(m, 10H). LCMS(ES+): m/z 787.11 $[M+H]^+$

[2443] **실시예 157 2-[1-[[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]-4-피페리딜]카르바모일]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드의 합성**



[2444]

[2445] **단계-1:**

[2446] DCM(127 mL) 중 tert-부틸 4-[7-이소프로폭시-6-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일카르바모일)이미다조[1,2-a]피리딘-2-일]피페리딘-1-카르복실레이트(12.7 g, 24.44 mmol)의 교반된 용액에 TFA(38.99 g, 341.95 mmol, 26.34

mL)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 RT로 가온시키고 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 소모된 후, 용매를 제거하여 잔류물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르로 마쇄하여 고체 침전물을 수득하였다. 디에틸 에테르 층을 붓고 고체를 건조시키고 THF(100 mL)에서 30분 동안 교반하였다. 그런 다음 고체를 여과하고 건조시켜 7-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(12 g, 21.10 mmol, 86.33% 수율, 트리플루오로아세트산 염)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 420.33 $[M+H]^+$.

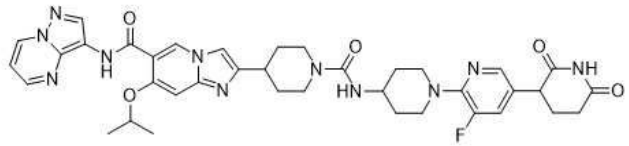
[2447] **단계-2:**

[2448] THF(1 mL) 및 DMF(1 mL) 및 DCM(1 mL)의 혼합물 중 3-[6-(4-아미노-1-피페리딜)-3-피리딜]피페리딘-2,6-디온(0.2 g, 693.62 μmol)의 교반된 용액에 카르보닐디이미다졸(134.96 mg, 832.34 μmol), DIPEA(268.93 mg, 2.08 mmol, 362.44 μL)를 첨가하고 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 화합물 7-이소프로폭시-2-(4-피페리딜)-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(148.02 mg, 277.45 μmol, TFA 염)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 물(5 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하였다. 조질을 prep-HPLC로 정제하여 2-[1-[[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-2-피리딜]-4-피페리딜]카르바모일]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드 **실시예 157**(0.042 g, 52.82 μmol, 7.62% 수율, 포르메이트 염)을 수득하였다.

[2449] Prep-HPLC 조건: 컬럼/치수: X BIRDGE C18(19*250) mm, 5 μm; 이동상 A: 물 중 5 mM AA; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배(시간/%B): 0/20,2/20,15/52.2,15.1/98,18/98,18.1/20,21/20; 유속: 17 ml/분; 용해도: ACN+물.

[2450] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.80(s, 1H), 10.51(s, 1H), 9.18(s, 1H), 9.09(q, 1H), 8.77(s, 1H), 8.54(q, 1H), 7.95(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.37(q, 1H), 7.18(s, 1H), 7.06(q, 1H), 6.83(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.25(d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.05(m, 1H), 4.25(d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.02(d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.72(q, 1H), 2.83(m, 1H), 2.68(m1H), 2.18(m, 1H), 1.95(m, 1H), 1.76(d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.60(s, 1H), 1.54(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.24(d, *J* = 5.8 Hz, 1H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 734.14 $[M+H]^+$.

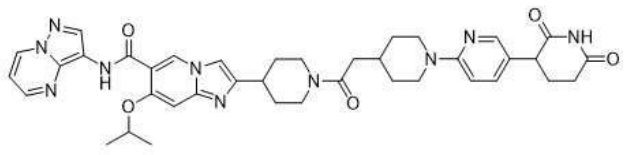
[2451] **실시예 158**을 실질적으로 실시예 157의 합성에 따라 제조하였다

[2452] 

[2453] *2-(1-((1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바모일)피페리딘-4-일)-7-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2454] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.85(s, 1H), 10.51(s, 1H), 9.18(s, 1H), 9.09(q, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.77(s, 1H), 8.53(m, 1H), 7.88(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.44(q, 1H), 7.18(s, 1H), 7.06(q, 1H), 6.28(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.05(m, 1H), 4.00(q, 1H), 3.84(q, 1H), 3.70(t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.86(m, 1H), 2.69(m, 1H), 2.55(d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 2.24(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.80(d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 1.54(d, *J* = 6.0 Hz, 1H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 752.33 $[M+H]^+$.

[2455] **실시예 159**를 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

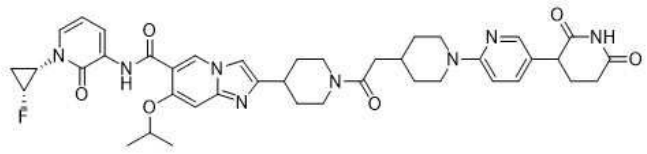
[2456] 

[2457] *2-(1-(2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-7-이소프로폭시-N-*

(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

[2458] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ: 13.88(s, 1H), 10.82(s, 1H), 10.50(s, 1H), 9.30(s, 1H), 9.11(q, 1H), 8.75(s, 1H), 8.56(q, 1H), 7.93(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.44(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.08(q, 1H), 6.88(s, 1H), 5.13(m, 1H), 4.51(m, 1H), 4.24(m, 2H), 4.03(m, 1H), 3.75(m, 1H), 3.18-3.15(m, 2H), 2.77(m, 2H), 2.54(m, 3H), 2.32(m, 3H), 2.19 - 2.01(m, 4H), 1.76(m, 2H), 1.54(m, 8H), 1.20(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 733.15 $[M+H]^+$.

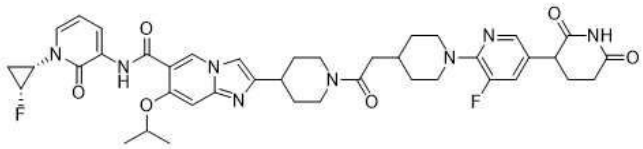
[2459] **실시예 160**을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

[2460] 

[2461] *2-(1-(2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2462] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10.76(m, 2H), 9.20(s, 1H), 8.48(q, 1H), 7.93(d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.44(q, 1H), 7.36(q, 1H), 7.19(s, 1H), 6.80(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.34(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.05(m, 2H), 4.46(m, 1H), 4.25(d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.98(m, 1H), 3.72(m, 1H), 3.46(m, 1H), 3.17(m, 1H), 2.93(m, 1H), 2.72(m, 4H), 2.54(m, 1H), 2.30(m, 2H), 2.17(m, 1H), 1.98(m, 4H), 1.71-1.24(m, 14H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 767.73 $[M+H]^+$.

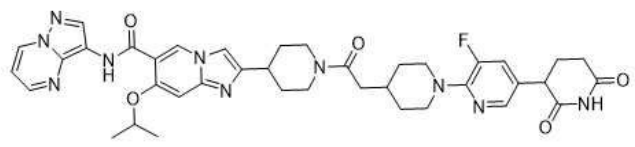
[2463] **실시예 161**을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

[2464] 

[2465] *2-(1-(2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2466] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.85(s, 1H), 10.74(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.51(m, 1H), 7.86(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.42(m, 1H), 7.16(s, 1H), 6.34(t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.05(m, 2H), 4.46(m, 1H), 3.91(m, 4H), 3.46(m, 1H), 3.18(m, 1H), 2.80-2.54(m, 6H), 2.27(m, 3H), 2.00(m, 4H), 1.75(m, 2H), 1.55(m, 11H), 1.29(m, 2H). LCMS(ES$^-$): *m/z* 783 $[M - H]^-$.

[2467] **실시예 162**를 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

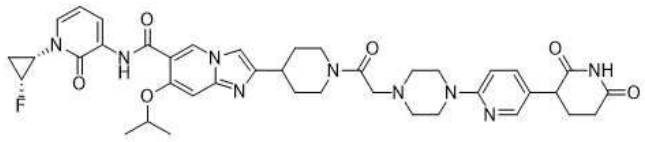
[2468] 

[2469] *2-(1-(2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-7-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2470] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10.84(s, 1H), 10.51(s, 1H), 9.19(s, 1H), 9.09(q, 1H), 8.77(s, 1H), 8.54(q, 1H), 8.26(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.42(q, 1H), 7.19(s, 1H), 7.06(q, 1H), 5.05(m,

1H), 4.46(m, 1H), 3.91(m, 4H), 3.17(m, 1H), 2.81(m, 5H), 2.55(m, 2H), 2.27(m,3H), 1.99(m, 4H), 1.76(m, 2H), 1.54(m, 6H), 1.29(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 751.73 $[M+H]^+$.

[2471] **실시예 163**을 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

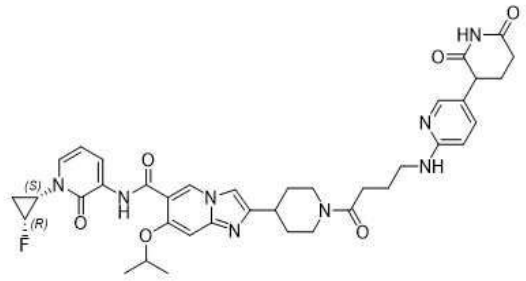


[2472]

[2473] *2-(1-(2-(4-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)아세틸)피페리딘-4-일)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2474] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.80(s, 1H), 10.74(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.47(q, 1H), 7.95(d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.41(m, 2H), 7.16(s, 1H), 6.81(d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.33(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.05(m, 2H), 4.41(d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.16(d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.74(q, 1H), 3.45(d, *J* = 12.7 Hz, 6H), 3.13(q, 2H), 2.94(s, 1H), 2.70(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.14(m, 1H), 1.97(m, 3H), 1.66(s, 2H), 1.51(m, 10H). LCMS(ES+): m/z 768.22 $[M+H]^+$

[2475] **실시예 164**를 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다

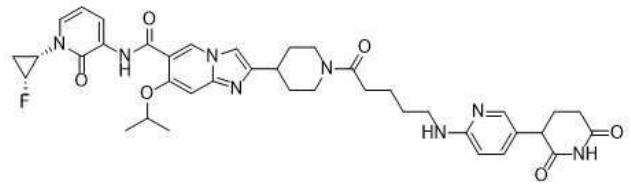


[2476]

[2477] *2-(1-(4-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)부타노일)피페리딘-4-일)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2478] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.74(d, 2H), 9.17(s, 1H), 8.48-8.46(dd, *J*=2, 7.6Hz, 1H), 7.78(d, *J*=2Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.43(d, *J*=5.6Hz, 1H), 7.21(dd, *J*=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 6.47(t, *J*= 5.4Hz, 1H), 6.42(d, *J*= 8.4Hz, 1H), 6.33(t, *J*=7.2Hz, 1H), 5.03-5.01(m, 2H), 4.44(d, 1H), 3.92(d, 1H), 3.65-3.61(dd, *J*=4.8, 12Hz, 1H), 3.46-3.45(m, 1H), 3.25-3.15(m, 3H), 2.90(m, 1H), 2.76-2.59(m, 2H), 2.49-2.38(m, 2H), 2.18-1.95(m, 3H), 1.77-1.74(m, 2H), 1.68-1.58(m, 2H), 1.57-1.42(m, 10H). LCMS(ES+): m/z: 727.61(M+H)$^+$

[2479] **실시예 165**를 실질적으로 실시예 68의 합성에 따라 제조하였다



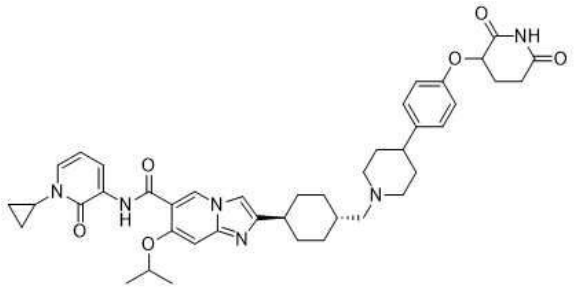
[2480]

[2481] *2-(1-(5-((5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)아미노)펜타노일)피페리딘-4-일)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2482] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74(d, 2H), 9.17(s, 1H), 8.48-8.46(dd, *J* =1.6, 7.2Hz, 1H), 7.78(d, *J*

=2Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.43(d, *J* =6Hz, 1H), 7.19(dd, *J* =2.4, 8.4Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 6.45-6.40(m, 2H), 6.33(t, *J* =7.2Hz, 1H), 5.01(m, 2H), 4.44(d, 1H), 3.92(d, 1H), 3.66-3.61(dd, *J* =5, 11.8Hz, 1H), 3.46-3.43(m, 1H), 3.24-3.15(m, 3H), 2.90(m, 1H), 2.79-2.58(m, 2H), 2.49-32(m, 4H), 2.19-1.95(m, 4H), 1.67(s, 3H), 1.65-1.42(m, 10H). LCMS(ES+): *m/z* 741.23 $[M+H]^+$

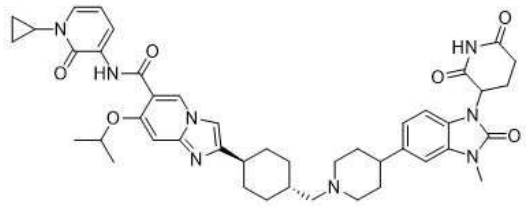
[2483] **실시예 166**을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

[2484] 

[2485] *N-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-2-((1r,4r)-4-((4-(4-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)옥시)페닐)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2486] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10.91(s, 1H), 10.76(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.45(m, 1H), 8.14(s, 1H), 7.72(d, *J* = 30.7 Hz, 1H), 7.31(q, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.15(m, 3H), 6.95(d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.27(m, 1H), 5.15(m, 1H), 5.03(m, 1H), 3.49(m, 1H), 3.11(m, 2H), 2.71(m, 6H), 2.59(m, 1H), 2.15(m, 5H), 1.91(d,2H), 1.72(m, 5H), 1.52(m, 8H), 1.05(m, 3H), 0.90(m, 2H). LCMS(ES^+): *m/z* 735.51 $[M+H]^+$.

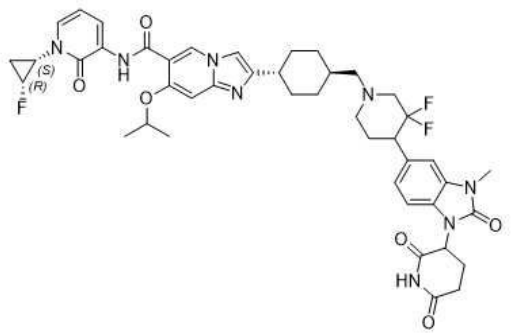
[2487] **실시예 167**을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

[2488] 

[2489] *N-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-2-((1r,4r)-4-((4-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2490] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ: 11.10(s, 1H), 10.68(s, 1H), 9.39(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.44(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.95(s, 1H), 7.36(d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.21- 7.00(m, 3H), 6.32(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.36(m, 1H), 5.18(m, 1H), 3.64(m, 2H), 3.50(m, 1H), 3.35(m, 3H), 2.89(m, 9H), 2.14-1.79(m, 11H), 1.52(m, 7H), 1.21(m, 1H), 1.05(m, 2H), 0.91(m, 2H). LCMS(ES^+): *m/z* 789.54 $[M+H]^+$.

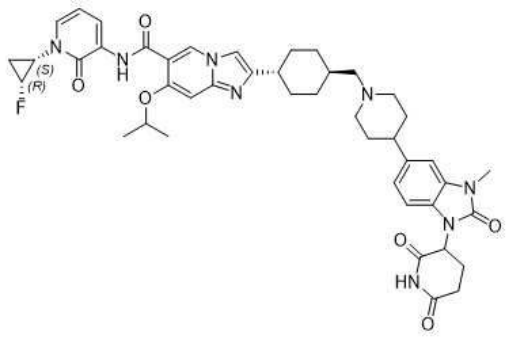
[2491] **실시예 168**을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

[2492] 

[2493] *2-((1r,4S)-4-((4-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2494] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ: 11.10(s, 1H), 10.75(s, 1H), 9.17(d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.48(m, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.43 -7.07(m, 4H), 6.34(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.36(m, 1H), 5.05(m, 2H), 3.46(m, 2H), 3.14(m, 4H), 2.93(m, 2H), 2.66(m, 2H), 2.50(m, 3H), 2.05(m, 4H), 1.59(m, 2H), 1.52(m, 2H), 1.50(m, 4H) 1.45(m, 9H), 1.04(m,1H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 843.73 [M+H]$^+$.

[2495] **실시예 169**를 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

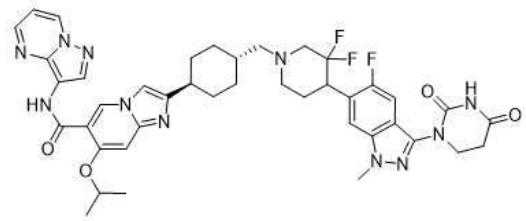


[2496]

[2497] *2-((1r,4S)-4-((4-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2498] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ: 11.10(s, 1H), 10.63(s, 1H), 9.47(d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.97(s, 1H), 8.48(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 21.3 Hz, 1H), 7.48(m, 2H), 7.07(m, 2H), 6.93(m, 1H), 6.38(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.36(m, 1H), 5.10(m, 2H), 3.63(m, 2H), 3.47(m, 1H), 3.35(s, 3H), 3.05(m, 4H), 2.89(m, 3H), 2.69(m, 2H), 2.14-1.9(m, 10H), 1.70 - 1.57(m, 9H), 1.49-1.22(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 807.40 [M+H]$^+$.

[2499] **실시예 170**을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

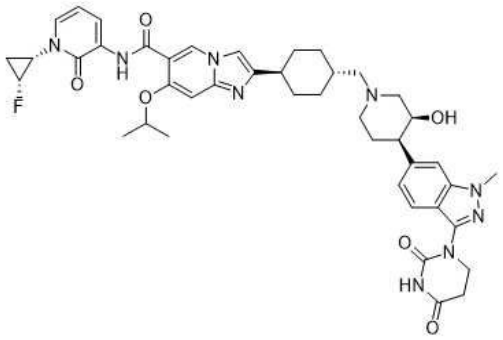


[2500]

[2501] *2-((1r,4r)-4-((4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-5-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-7-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2502] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ : 10.57(s, 1H), 10.52(s, 1H), 9.19(s, 1H), 9.09(q, 1H), 8.77(s, 1H), 8.54(q, 1H), 7.77(m, 2H), 7.42(d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 7.06(m, 1H), 5.05(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.92(m, 2H), 3.52(m, 1H), 3.20(m, 1H), 3.03(m, 1H), 2.75(m, 2H), 2.62(m, 1H), 2.34(m, 7H), 1.93(m, 2H), 1.84(m, 1H), 1.54(m, 9H), 1.07(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 812.28 [M+H]$^+$

[2503] **실시예 171**을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

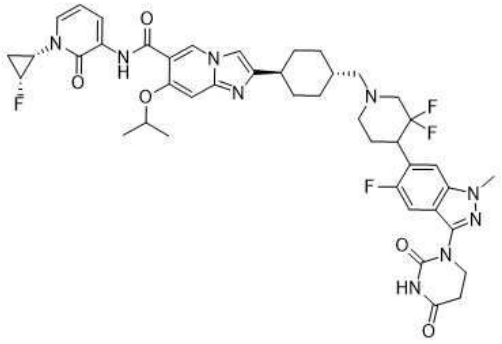


[2504]

[2505] *2-((1S,4S)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2506] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10.66(s, 1H), 10.56(s, 1H), 9.40(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.48(q, 1H), 7.95(s, 1H), 7.61(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.48(m, 3H), 7.12(d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.37(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.65(m, 1H), 5.16(m, 2H), 4.98(m, 1H), 4.22 - 3.95(m, 5H), 3.07(m, 8H), 2.76(m, 3H), 2.59(m, 1H), 2.13(m, 2H), 1.89(m, 4H), 1.56(m, 9H), 1.24(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 808.35 [M+H]$^+$.

[2507] **실시예 172**를 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

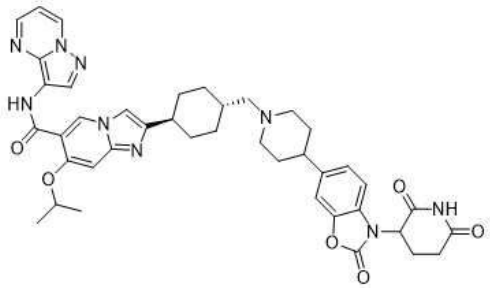


[2508]

[2509] *2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-5-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3,3-디플루오로피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2510] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10.60(d, *J* = 24.5 Hz, 2H), 9.43(d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.48(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.06(d, *J* = 34.4 Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.44(m, 3H), 6.37(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.18(m, 1H), 4.97(m, 1H), 4.03(m, 3H), 3.92(m, 2H), 3.11(m, 6H), 2.77(m, 3H), 2.45(m, 2H), 2.00(m, 2H), 1.57(m, 15H), 1.19(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 846.31 [M+H]$^+$

[2511] **실시예 173**을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

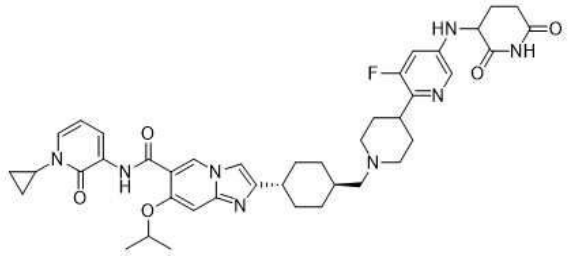


[2512]

[2513] *2-((1r,4r)-4-((4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디하이드로벤조[d]옥사졸-6-일)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-7-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2514] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ: 11.20(s, 1H), 10.52(d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 9.18(d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 9.09(q, 1H), 8.77(d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.54(q, 1H), 8.40(s, 3H), 7.73(d, *J* = 30.6 Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 7.21-7.12(m, 4H), 5.34(m, 1H), 5.05(m, 1H), 2.92(m, 4H), 2.63(m, 4H), 2.21(m, 4H), 2.00(m, 4H), 1.81(m, 9H), 1.54(m, 2H), 1.41(m, 1H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 760.25 [M+H]$^+$.

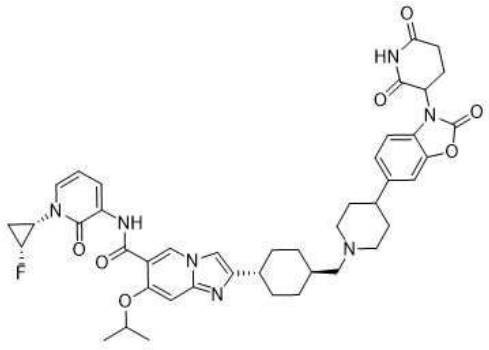
[2515] **실시예 174**를 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

[2516] 

[2517] *N-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-2-((1r,4r)-4-((4-(5-((2,6-디옥소피페리딘-3-일)아미노)-3-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2518] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.84(s, 1H), 10.66(s, 1H), 9.43(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.44(q, 1H), 7.94(d, *J* = 43.7 Hz, 2H), 7.38 - 6.93(m, 4H), 6.43(d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.32(t, *J* = 7.2 Hz,1H), 5.20(m, 1H), 4.40(m, 1H), 3.56 - 3.09(m, 8H), 2.69(m, 2H), 2.11(m, 1H), 1.93(m, 8H), 1.57(m, 9H), 1.21(m, 2H), 1.06(m, 2H), 0.91(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 753.28 [M+H]$^+$.

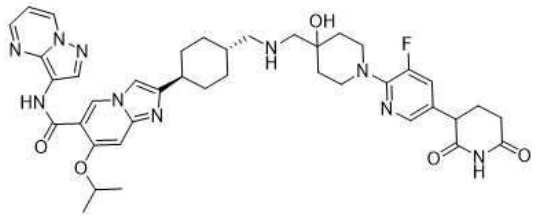
[2519] **실시예 175**를 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

[2520] 

[2521] *2-((1r,4S)-4-((4-(3-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디하이드로벤조[d]옥사졸-6-일)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2522] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ: 11.20(s, 1H), 10.75(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.48(d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.73(d, *J* = 30.5 Hz, 1H), 7.43(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 7.15(m, 3H), 6.34(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.35(m, 1H), 5.05(m, 2H), 3.32(m, 6H), 2.89(m, 5H), 2.51 -1.75(m, 20H), 1.48(m, 1H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 794.19 [M+H]$^+$.

[2523] **실시예 176**을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

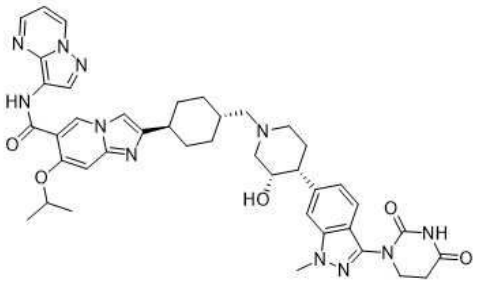


[2524]

[2525] *2-[4-[[[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-하이드록시-4-피페리딜]메틸아미노]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2526] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10.87(s, 1H), 10.50(s, 1H), 9.32(s, 1H), 9.12(q, 1H), 8.75(s, 1H), 8.57(q, 1H), 8.23(s, 2H), 7.92(d, *J* = 26.4 Hz, 2H), 7.46(q, 1H), 7.37(s, 1H), 7.09(q, 1H), 5.25(s, 1H), 5.13(m, 1H), 3.86(m, 1H), 3.68(m, 2H), 3.32(m, 2H), 3.02(m, 2H), 2.78(m, 4H), 2.56(m, 1H), 2.25(m, 1H), 2.12(m, 2H), 1.97(m, 4H), 1.71-1.54(m, 11H), 1.20(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 767.17 [M+H]$^+$.

[2527] **실시예 177**을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

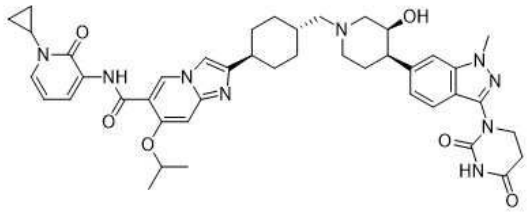


[2528]

[2529] *2-((1S,4r)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-7-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2530] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10.53(m, 2H), 9.33(s, 1H), 9.12(q, 1H), 8.89(s, 1H), 8.76(d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.57(q, 1H), 7.94(s, 1H), 7.61(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.39(d, *J* = 30.0 Hz, 1H), 7.11(m, 2H), 5.65(m, 1H), 5.14(m,1H), 4.23(m, 1H), 3.95(m, 3H), 3.89(m, 2H), 3.10 - 2.76(m, 10H), 2.60(m, 1H), 2.14(m, 2H), 1.90(m, 4H), 1.55(m, 8H), 1.24(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 774.41 [M+H]$^+$.

[2531] **실시예 178**을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다



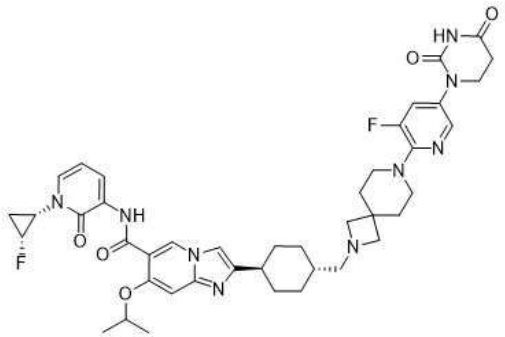
[2532]

[2533] *N-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-2-((1S,4r)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2534] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ: 10.76(s, 1H), 10.53(s, 1H), 9.16(s, 1H), 8.42(m, 1H), 7.72(d, *J* = 28.8 Hz, 1H), 7.52(d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.45(s, 1H), 7.31(q, 1H), 7.13(m, 2H), 6.29(t, *J* = 7.2 Hz, 1H),

5.03(m, 1H), 3.93(m, 6H), 3.82(m, 1H), 3.50(m, 1H), 2.97(m, 2H), 2.75(m, 3H), 2.58(m, 1H), 2.37(m, 2H), 2.19(m, 3H), 2.07(m, 2H), 1.97(m, 3H), 1.77(m,2H), 1.52(m, 6H), 1.43(m, 2H), 1.04(m, 3H), 0.90(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 790.30 $[M+H]^+$.

[2535] **실시예 179**를 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

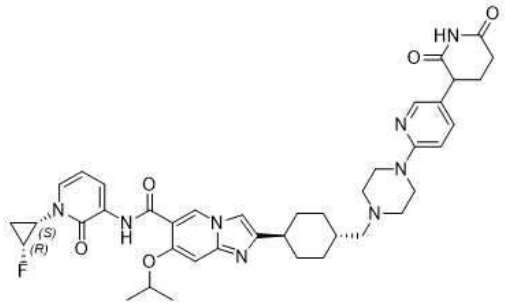


[2536]

[2537] *2-((1r,4S)-4-((7-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2538] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.63(s, 1H), 10.46(s, 1H), 9.71(s, 1H), 9.45(d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.48(d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.02(d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 7.63(q, 1H), 7.50(d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 6.38(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.30-4.95(m, 2H), 4.08(q, 2H), 4.00-3.53(m, 4H), 3.65-3.35(m, 3H), 3.33-3.18(m, 3H), 3.16(t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.81(t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.71-2.66(m, 2H), 2.22-2.03(t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 2.00-1.82(m, 5H), 1.75-1.42(m, 11 H), 1.32-1.13(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 798.81 $[M+H]^+$

[2539] **실시예 180**을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

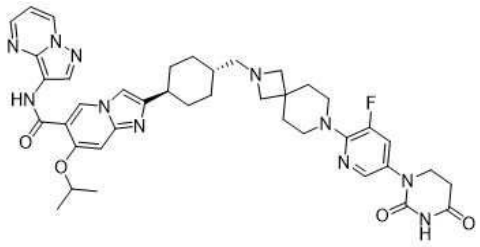


[2540]

[2541] *2-((1r,4S)-4-((4-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페라진-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2542] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.84(s, 1H), 10.64(s, 1H), 9.46(s, 1H), 9.35(s, 1H), 8.48(q, 1H), 8.03(d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 7.51(q, 2H), 7.43(s, 1H), 6.97(d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.38(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.30 - 4.89(m, 2H), 4.37(d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 3.80(q, 1H), 3.76-3.61(m, 2H), 3.50-3.40(m, 1H), 3.21(t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.09(s, 4H), 2.83(t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.75-2.67(m, 2H), 2.35-2.15(m, 3H), 2.08-1.87(m, 4H), 1.72-1.41(m, 9 H), 1.19(t, *J* = 11.9 Hz, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 739.26 $[M+H]^+$

[2543] **실시예 181**을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

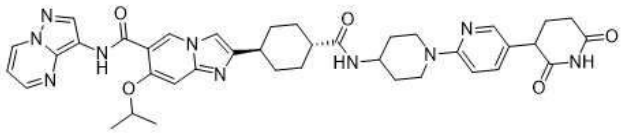


[2544]

[2545] *2-((1r,4r)-4-((7-(5-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-3-플루오로피리딘-2-일)-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일)메틸)사이클로헥실)-7-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2546] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.48(d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 9.68(s, 1H), 9.36(d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 9.12(d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.75(s, 1H), 8.57(d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 8.02(t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.63(d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 7.40(s, 1H), 7.10(q, 1H), 5.15(t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.09(t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.89(q, 3H), 3.41(s, 2H), 3.30(s, 2H), 3.22-3.17(m, 3H), 2.81(d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.72(d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.12(d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 1.92(d, *J* = 26.8 Hz, 6H), 1.7-1.62(m, 1H), 1.54 -1.42(m, 8 H), 1.18(t, *J* = 7.0 Hz, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 764.25 [M+H]$^+$

[2547] **실시예 182**를 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

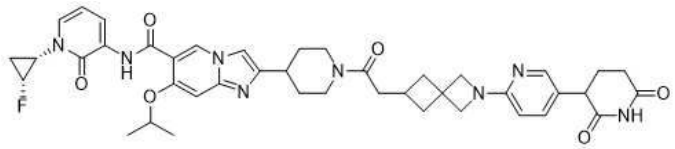


[2548]

[2549] *2-((1r,4r)-4-((1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)피페리딘-4-일)카르바모일)사이클로헥실)-7-이소프로폭시-N-(피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일)이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2550] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11.12(s, 1H), 9.50(d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.78(d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.38(d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.25(d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.81(m, 1H), 5.40(q, 1H), 5.18(d, *J* = 82.1 Hz, 1H), 4.77(d, *J* = 18.5 Hz, 1H), 4.16(d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.78(q, 1H), 2.75(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.72(s, 1H), 1.46(m, 1H), 0.98(s, 1H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 733.27 [M+H]$^+$

[2551] **실시예 183**을 실질적으로 실시예 47의 합성에 따라 제조하였다

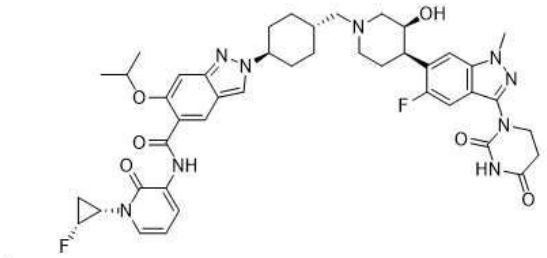


[2552]

[2553] *2-(1-(2-(2-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)피리딘-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)아세틸)피페리딘-4-일)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2554] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ: 10.79(s, 1H), 10.74(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.48-8.46(dd, *J* =1.6, 7.6Hz, 1H), 7.88(d, *J* =2Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.43(d, *J* =7.2Hz, 1H), 7.35(dd, *J* =2.4, 8.4Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 6.35-6.31(m, 2H), 5.04(m, 2H), 4.44(d, 1H), 3.94(m, 3H), 3.81(s, 2H), 3.71(dd, *J* =4.8, 12.4Hz, 1H), 3.46-3.45(m, 1H), 3.15(t, 1H), 2.92(m, 1H), 2.71-2.66(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.33-2.30(m, 2H), 2.22-1.87(m, 6H), 1.59-1.42(m, 11H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 779.19 [M+H]$^+$

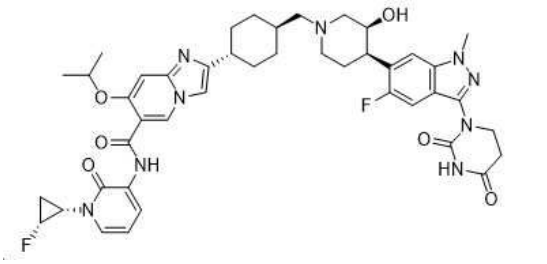
[2555] **실시예 184**를 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

[2556] 

[2557] *2-((1S,4S)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-5-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2558] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.86(s, 1H), 10.54(s, 1H), 8.51-8.57(m, 3H), 7.56(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.34-7.41(m, 2H), 7.25(s, 1H), 6.30(t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.20-4.99(m, 2H), 4.45(br s, 1H), 4.09(d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 3.89(t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.81-3.82(m, 1H), 2.98-3.05(m, 4H), 2.74(t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.91-2.23(m, 10H), 1.72-1.65(m, 11H), 1.12-1.15(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 826.59 [M+H]$^+$

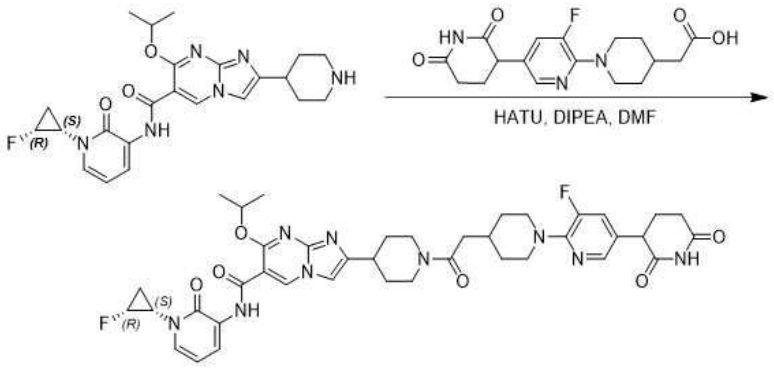
[2559] **실시예 185**를 실질적으로 실시예 15의 합성에 따라 제조하였다

[2560] 

[2561] *2-((1S,4S)-4-(((3S,4R)-4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-5-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)-3-하이드록시피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드*

[2562] ^{1}H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6): 10.66(s, 1H), 10.57(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.47(q, 1H), 8.76(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.49-7.38(m, 4H), 6.37(t, 1H), 5.74(s, 1H), 5.29-4.95(m, 3H), 4.17(s, 1H), 4.00(s, 3H), 3.93(m, 2H), 3.45-3.20(m, 5H), 3.05(m, 2H), 2.90-2.62(m, 4H), 2.15(m, 2H), 1.90(m, 4H), 1.70-1.40(m, 11H), 1.23(m, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 826.52 [M+H]$^+$

[2563] **실시예 186 2-(1-(2-(1-(5-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-플루오로피리딘-2-일)피페리딘-4-일)아세틸)피페리딘-4-일)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복사미드의 합성**



[2564]

[2565] DMF(2 mL) 중 7-이소프로폭시-N-[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]-2-(4-피페리딜)이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복사미드(245.38 mg, 431.61 μmol, TFA 염) 및 2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜]아세트산(0.200 g, 431.61 μmol, TFA 염)의 교반된 용액에 DIPEA(167.35 mg, 1.29 mmol, 225.54 μL) 및 HATU(180.52 mg, 474.77 μmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 prep-HPLC로 정제하여 2-[1-[2-[1-[5-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-플루오로-2-피리딜]-4-피페리딜] 아세틸]-4-피페리딜]-7-이소프로폭시-N-[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜] 이미다조[1,2-a] 피리미딘-6-카르복사미드(0.1 g, 127.10 μmol, 29.45% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.

[2566] 분취용-HPLC 조건:

[2567] 컬럼/치수: X-BRIDGE C18(19 * 250 * 5 μ)

[2568] 이동상 A: 물 중 10 MM AA

[2569] 이동상 B: 100% 아세토니트릴

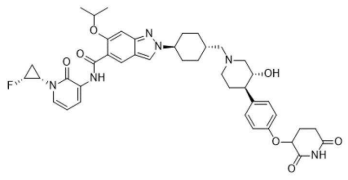
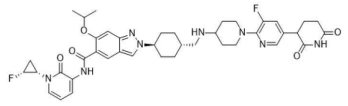
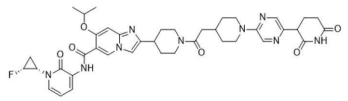
[2570] 구배(시간 %B): 0/10, 2/20, 13.50/58, 13.60/98, 16/98, 16.10/10, 19/10

[2571] 유속: 17mL/분

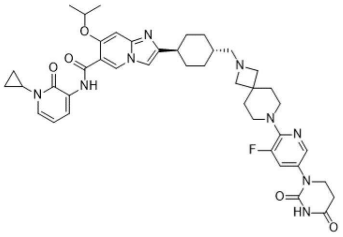
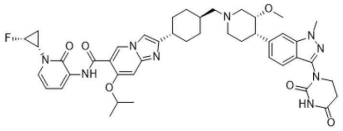
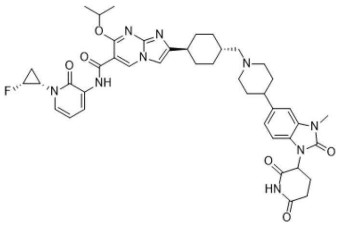
[2572] 용해도: 물 + 아세토니트릴

[2573] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.98(s, 1H), 10.68(s, 1H), 9.48(s, 1H), 8.45(m, 1H), 7.86(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.40(m, 2H), 6.34(t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.60(m, 1H), 5.00(m, 1H), 4.44(m, 1H), 3.91(m, 3H), 3.81(m, 1H), 3.47(m, 1H), 2.91(m, 1H), 2.50(m, 7H), 2.22(m, 2H), 1.96(m, 4H), 1.74(m, 2H), 1.47(m, 10 H), 1.31(m, 2H). LCMS(ES$^+$): m/z 786.53 $[M+H]^+$

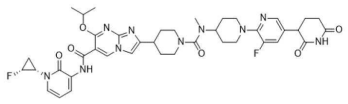
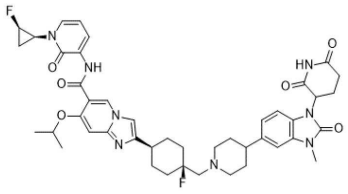
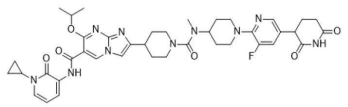
[2574] 아래 실시예는 위에 나열된 실시예와 유사하게 제조하였다:

실시예 번호	구조	LCMS (ES^+): m/z $[M+H]^+$	NMR
187		769.63	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO) δ 10.88(s, 1H), 10.86(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.52 - 8.50(d, J= 7.2 Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 7.40(d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 7.15(d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.91(d, J= 8.8 Hz, 1H), 6.31(t, J= 7.6 Hz, 1H), 5.14(bs, 1H), 5.04 - 4.94(m, 2H), 3.58 - 3.40(bs, 2H), 3.06(bs, 1H), 2.84(bs, 1H), 2.76 - 2.53(m, 4H), 2.33 - 2.04(bs, 7H), 1.99 - 1.82(m, 5H), 1.68 - 1.56(bs, 4H), 1.52(d, J= 11.6 Hz, 6H).
188		753.54	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-D6) δ 10.85(s, 2H), 8.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 8.48(dd, J = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 8.37(s, 1H), 7.87(s, 1H), 7.43(dd, J = 14.4, 1.6 Hz, 1H), 7.28(dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.24(s, 1H), 6.25(t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.99 - 4.97(m, 1H), 4.45 - 4.38(m, 1H), 3.90 - 3.82(m, 3H), 3.51 - 3.48(m, 1H), 2.95 - 2.89(m, 3H), 2.69 - 2.63(m, 5H), 2.17 - 2.14(m, 1H), 1.99(d, J = 4.0 Hz, 2H), 1.97 - 1.88(m, 7H), 1.52(d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.48(s, 1H), 1.17-1.14(m, 2H), 1.05 - 1.03(m, 2H), 1.02 - 0.98(m, 2H), 0.92 - 0.90(m, 2H).
189		768.24	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ: 10.74(s, 1H), 10.80(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.52(s, 1H), 8.47(dd, J= 7.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 8.23(d, J= 1.2 Hz, 1H), 8.10(d, J= 1.2 Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.43(m, 1H), 7.15(s, 1H), 6.33(t, J= 7.2 Hz, 1H), 5.01(m, 2H), 4.41(m, 1H), 4.31(m, 2H), 3.98(m,1H), 3.89(m, 1H), 3.45(m, 1H), 3.16(m, 1H), 2.90(m, 3H), 2.87(m, 1H), 2.32(m, 2H), 2.07(m, 1H), 2.02(m, 4H), 1.75(d, J= 11.2 Hz, 2H), 1.47(m, 10 H), 1.17(m, 3H)

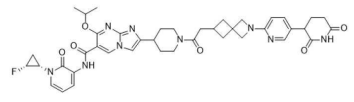
[2575]

190		780.66	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO): δ 10.65(s, 1H), 10.46(s, 1H), 9.71(s, 1H), 9.43(s, 1H), 8.43(q, J = 2.9 Hz, 1H), 8.02(s, 2H), 7.63(q, J = 5.4 Hz, 1H), 7.70-7.35(m, 2H), 6.32(t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.31-5.20(m, 1H), 4.10(t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.91(q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.75(t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.60-3.40(m, 1H), 3.40(s, 2H), 3.31(s, 2H), 3.16(d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.75(q, J = 14.8 Hz, 1H), 2.75-2.60(m, 2H), 2.11(d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.00-1.82(m, 5H), 1.75-1.35(m, 9H), 1.25-1.08(m, 2H), 1.05(q, J = 6.8 Hz, 2H), 0.91(q, J = 5.5 Hz, 2H).
191		822.22	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ 10.66(s, 1H), 10.56(s, 1H), 9.40(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.48(q, 1H), 7.95(s, 1H), 7.62(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48(d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.15(d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.37(t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.15(m, 1H), 4.97(m, 1H), 3.99(s, 1H), 3.93(t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.86(d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.48(q, 1H), 3.16(s, 1H), 3.01(d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.76(t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.14(d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.95(m, 1H), 1.67(s, 1H), 1.56(q, 1H), 1.46(m, 1H), 1.25(d, J = 9.9 Hz, 1H).
192		808.67	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO) δ 11.10(s, 1H), 10.64(d, J = 5.4 Hz, 1H), 9.60(s, 1H), 8.83(s, 1H), 8.47(d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.76(d, J = 17.0 Hz, 1H), 7.49(d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.08(t, J = 8.2 Hz, 2H), 6.92(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.37(t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.63(m, 1H), 5.36(m, 1H), 5.06(m, 1H), 3.51(m, 2H), 3.35(m, 4H), 3.03-2.9(m, 6H), 2.70-2.50(m, 2H), 2.03 -1.8(m, 10H), 1.60-1.54(m, 10H), 1.21(m, 2H).

[2576]

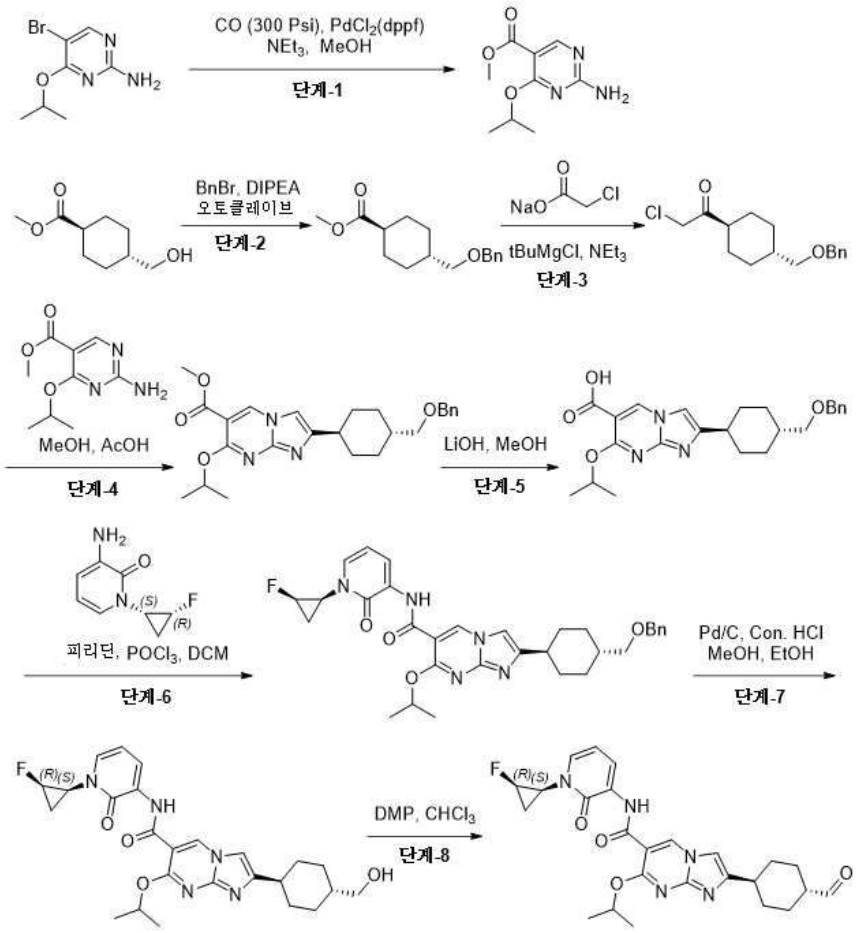
193		801.17	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO) δ: 10.88(s, 1H), 10.69(s, 1H), 9.46(s, 1H), 8.47(dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.47-7.43(m, 2H), 6.35(t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.62-5.61(m, 1H), 5.15-4.95(m, 1H), 4.03(d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.86-3.83(m, 1H), 3.78-3.68(m, 1H), 3.60(d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.48(t, J = 2.8 Hz, 1H), 2.91-2.82(m, 5H), 2.70-2.67(m, 4H), 2.55-2.54(m, 1H), 2.81-2.20(m, 1H), 2.00-1.98(m, 3H), 1.95-1.82(m, 2H), 1.79-1.60(m, 5H), 1.58-1.55(m, 6H), 1.48-1.41(m, 1H).
194		825.66	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO) δ 11.08(s, 1H), 10.75(s, 1H), 9.17(s, 1H), 8.48(q, 1H), 8.31(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.43(d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.14(d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.00(d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92(d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.34(t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.33(q, 1H), 5.05(m, 1H), 3.46(m, 1H), 3.34(s, 1H), 3.03(d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.90(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.22(t, J = 9.8 Hz, 1H), 2.00(m, 1H), 1.72(q, 1H), 1.52(q, 1H).
195		783.19	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO) δ: 10.90(s, 1H), 10.70(s, 1H), 9.45(s, 1H), 8.42(dd, J = 7.2Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.88(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.45(dd, J = 14.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.33(dd, J = 6.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.29(t, J = 7.2 Hz, 1H), 5.62-5.60(m, 1H), 4.04-4.01(m, 2H), 3.88-3.81(m, 1H), 3.79 - 3.69(m, 1H), 3.65 - 3.59(m, 2H), 3.55 - 3.49(m, 1H), 2.90 - 2.82(m, 5H), 2.72 - 2.66(m, 4H), 2.50 - 2.49(m, 1H), 2.35 - 2.22(m, 1H), 2.00 - 1.94(m, 3H), 1.82 1.79(m, 2H), 1.70 - 1.60(m, 4H), 1.54(d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.05 - 1.04(m, 2H), 0.93 - 0.90(m, 2H).

[2577]

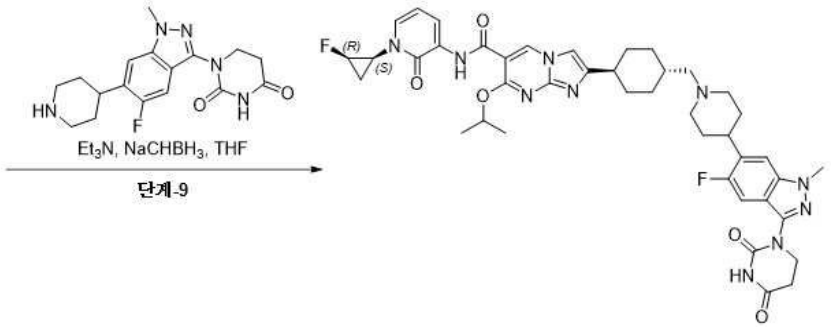
196		780.62	^{1}H NMR(400 MHz, DMSO) δ: 10.85(s, 1H), 10.69(s, 1H), 9.46(s, 1H), 8.47(dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.88(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63(s, 1H), 7.45(d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.35(dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.34(dd, J = 14.4, 7.6 Hz, 2H), 5.61(d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.19-4.95(m, 1H), 4.45-4.35(m, 1H), 3.94(s, 3H), 3.81(s, 2H), 3.71(dd, J = 12.0, 4.8 Hz, 1H), 3.48-3.47(m, 1H), 3.25-3.16(m, 1H), 2.99-2.91(m, 1H), 2.71-2.62(m, 2H), 2.50(s, 3H), 2.33-2.32(m, 2H), 2.25-2.13(m, 1H), 1.97-1.92(m, 4H), 1.58-1.42(m, 12H).

[2578]

[2579] **실시예 197 2-[4-[[4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-N-[1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-2-옥소-3-피리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복사미드의 합성**



[2580]



[2581]

[2582] **단계-1:**

[2583] parr 오토클레이브(2 L)를 5-브로모-4-이소프로폭시-피리미딘-2-아민(50 g, 215.45 mmol), MeOH(700 mL)로 채우고 N_2 가스로 10분 동안 퍼지하였다. Pd(dppf)Cl_2(4.72 g, 6.46 mmol), 트리에틸아민(26.16 g, 258.5 mmol, 36 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 CO 가스(300 psi)로 채우고 생성된 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 셀라이트의 패드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트(500 mL)로 세척하였다. 합한 여액을 감압 하에 농축하여 조질 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔(100-200 메쉬) 및 용리액으로서 Pet 에테르 중 30 내지 60%의 EtOAc를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 2-아미노-4-이소프로폭시피리미딘-5-카르복실레이트(31 g, 129.32 mmol, 60% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

LCMS(ES^+): *m/z* 212.32 $[M+H]^+$

[2584] **단계-2:**

[2585] 2 L 오토클레이브를 메틸 4-(하이드록시에틸) 사이클로헥산 카르복실레이트(200 g, 1.16 mol), DIPEA(458 mL 2.55 mol), 벤질 브로마이드(337.2 g, 1.97 mol, 234 mL)를 실온에서 채우고 130℃에서 8시간 동안 교반하였

다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 물(500 mL)로 급랭시키고 에틸 아세테이트(3 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하였다. 조질 생성물을 실리카 겔(100-200 메쉬) 및 용리액으로서 석유 에테르 중 5-10%의 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 메틸 4-(벤질옥시-메틸)사이클로헥산카르복실레이트(230 g, 76% 수율)를 황색 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.31(m, 5H), 4.43(s, 2H), 3.57(s, 3H), 3.23(d, *J*= 8, 2H), 2.23(m, 1H), 1.83(d, *J*= *11.6* 2H), 1.77(d, *J*= *11.6* 2H), 1.54(s, 1H), 1.29(m, 2H), 1.01(m, 2H).

[2586] **단계-3:**

[2587] THF(1 L) 중 메틸 4-(벤질옥시메틸)사이클로헥산카르복실레이트(100 g, 381.18 mmol)의 교반된 용액에 트리에틸아민(154.29 g, 1.52 mol, 212.52 mL) 및 나트륨 클로로아세테이트(177.60 g, 1.52 mol)를 -20℃에서 첨가하고 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음 tert-부틸염화마그네슘 용액(THF 중 2 M, 762 mL)을 1시간에 걸쳐 동일한 온도에서 적가하였다. 반응 혼합물을 이 온도에서 4시간 동안 교반시켰다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응물을 차가운 포화 염화암모늄 용액(400 mL)으로 급랭시키고 에틸 아세테이트(2 x 500 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액(500 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 1-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-2-클로로-에탄온(90 g, 85% 수율)을 회색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.31(m, 5H), 4.63(s, 2H), 4.45(d, *J*= 12, 3H), 3.25(m, 2H), 2.49(m, 1H), 1.85(m, 4H), 1.54(s, 1H), 1.29(m, 2H), 1.01(m, 2H).

[2588] **단계-4:**

[2589] 메탄올(140 mL) 중 메틸 2-아미노-4-이소프로폭시-피리미딘-5-카르복실레이트(20 g, 94.69 mmol) 및 1-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-2-클로로-에탄온(60.00 g, 213.68 mmol)의 교반된 용액에 아세트산(8.39 g, 139.75 mmol, 8.00 mL)을 첨가하고 혼합물을 질소 가스로 10분 동안 퍼지하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 48시간 동안 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하여 조질 화합물을 수득하고, 이를 역상 컬럼 크로마토그래피(C18 컬럼, MeCN 중 0.1% 포름산(0 내지 65%)로 정제하였다. 분획을 합하고 에틸 아세테이트(2 x 200 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축하여 메틸 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복실레이트(24 g, 42.70 mmol, 45% 수율)를 담갈색 반고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 438.26 $[M+H]^+$

[2590] **단계-5:**

[2591] 메탄올(40 mL), THF(40 mL), 및 물(20 mL) 중 메틸 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복실레이트(4 g, 9.14 mmol)의 교반된 용액을 0℃로 냉각시킨 후 수산화리튬 일수화물, 98%(1.15 g, 27.43 mmol, 762.13 μL)를 첨가하고 반응 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응 혼합물을 감압 하에 농축하였다. 수득된 잔류물을 물(40 mL)에 용해시키고 pH=5-6이 될 때까지 2N HCl로 산성화하고 DCM 중 10% 메탄올(3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복실산(2.5 g, 5.35 mmol, 58.5% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 424.37 $[M+H]^+$

[2592] **단계-6:**

[2593] DCM(25 mL) 중 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복실산(2.5 g, 5.90 mmol) 3-아미노-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]피리딘-2-온 하이드로클로라이드(1.45 g, 7.08 mmol)의 교반된 용액에 피리딘(4.58 g, 57.87 mmol, 4.68 mL)을 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하였다. 그런 다음 포스포릴 트리클로라이드(3.37 g, 21.96 mmol)를 0℃에서 첨가하고 2시간 동안 rt에서 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 물(100 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고 DCM(100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 농축하여 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드(8.0 g, 13.41 mmol, 62.96% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES$^+$): *m/z* 574.51 $[M+H]^+$

[2594] **단계-7:**

[2595] 메탄올(37.5 mL) 및 에탄올(75 mL) 중 2-[4-(벤질옥시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복사미드(3.75 g, 6.54 mmol)의 교반된 용액에 10% 탄소 상 팔라듐 50% 습식 기준(3.75 g, 35.23 mmol) 및 염산, 36% w/w aq. soln.(238.34 mg, 6.54 mmol, 297.92 μL)을 첨가하고 반응물을 2시간 동안 25℃에서 수소 분위기 하에 교반하였다. 반응 완료 시, 반응 혼합물을 DCM 중 10% MeOH(100 mL)를 사용하여 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 감압 하에 농축하였다. 수득된 조질 생성물을 DCM 중 10% MeOH(100 mL)에 용해시키고 $NaHCO_3$ 수용액으로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 감압 하에 농축하여 2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[2-옥소-1-[rac-(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복사미드(2 g, 3.72 mmol, 56.95% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 484.29 $[M+H]^+$

[2596] **단계-8:**

[2597] 클로로포름(10 mL) 중 2-[4-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜]이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복사미드(1 g, 2.07 mmol)의 교반된 용액에 데스-마틴 페리오디난(1.43 g, 3.38 mmol)을 0-5℃에서 첨가하고 2시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, 반응물을 차가운 포화 중탄산나트륨 용액(50 mL)으로 급랭시키고, 에틸 아세테이트(50 mL x 2)로 추출하였다. 합한 유기 층을 포화 염수 용액으로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 진공에서 농축하였다. 조질 생성물을 디에틸 에테르(20 mL)로 마쇄하여 2-(4-포름일사이클로헥실)-7-이소프로폭시-N-[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜] 이미다조[1,2-a] 피리미딘-6-카르복사미드(0.8 g, 1.51 mmol, 73.10% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS(ES^+): *m/z* 482.64 $[M+H]^+$

[2598] **단계-9:**

[2599] THF(5 mL) 중 2-(4-포름일사이클로헥실)-7-이소프로폭시-N-[2-옥소-1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-3-피리딜] 이미다조[1,2-a] 피리미딘-6-카르복사미드(125 mg, 259.60 μmol,) 및 1-(5-플루오로-1-메틸-6-(피페리딘-4-일)-1H-인다졸-3-일)디하이드로피리미딘-2,4(1H,3H)-디온(119.26 mg, 259.60 μmol, TFA 염)의 교반된 용액에 트리에틸아민, 99%(131.34 mg, 1.30 mmol, 180.91 μL)를 첨가하고 65℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시킨 후 나트륨 시아노보로하이드라이드(81.56 mg, 1.30 mmol)를 첨가하고 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 출발 물질이 완전 소모된 후, THF를 감압 하에 제거하고 물(5 mL)을 잔류물에 첨가하고 약 15분 동안 교반하였다. 그런 다음 이를 여과하고 수득된 고체를 prep-HPLC로 정제하여 2-[4-[[4-[3-(2,4-디옥소헥사하이드로피리미딘-1-일)-5-플루오로-1-메틸-인다졸-6-일]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-N-[1-[(1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필]-2-옥소-3-피리딜]-7-이소프로폭시-이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복사미드(0.05 g, 60.52 μmol, 23.31% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다.

[2600] <u>Prep-HPLC 방법:</u>

[2601] 컬럼/치수: SUNFIRE c18(19*150mm*5μm)

[2602] 이동상 A: 물 중 0.1% FA

[2603] 이동상 B: 아세토니트릴

[2604] 구배(시간/%B): 0/10, 2/10, 8/30, 12/30, 12.10/100

[2605] 유속: 18 ml/분

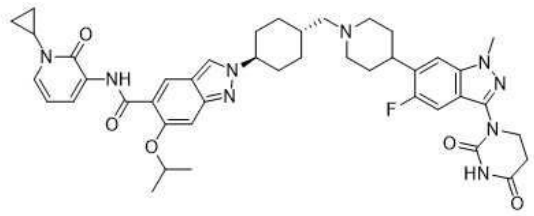
[2606] 용해도: MeCN + THF

[2607] LCMS(ES^+): *m/z* 811.58 $[M+H]^+$

[2608] ^1H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ = 10.69(s, 1H), 10.54(s, 1H), 9.46(d, *J*= 4Hz, 1H), 8.47(d, *J* =7.2 Hz, 1H), 7.65-7.58(m, 2 H), 7.45(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.36(d, *J* = 11.2 Hz, 1 H) 6.35(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.65-5.63(m, 1H), 5.19-4.95(m, 1H), 3.99(s, 3H), 3.90(t, *J*=6.6Hz, 2H), 3.48-3.45(m, 1H), 3.01(d, 2H), 2.98-2.84(m, 1H), 2.74(t, *J*=6.6Hz, 2H), 2.65(m, 1H), 2.20-2.18(m, 2H), 2.08-1.80(m, 10H), 1.60-

1.53(8H), 1.47-1.41(m, 3H), 1.06-1.03(m, 2H).

[2609] **실시예 198**을 실질적으로 실시예 113의 합성에 따라 제조하였다

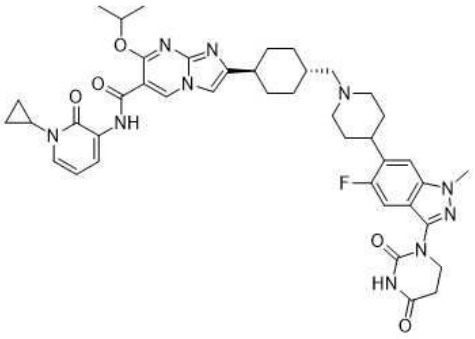


[2610]

[2611] *N-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-2-((1r,4r)-4-((4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-5-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-6-이소프로폭시-2H-인다졸-5-카르복사미드*

[2612] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.98(s, 1H), 10.55(s, 1H), 8.56(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.48(d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 7.61(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.37(d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 7.28(d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.27(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.97(d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.51(s, 1H), 4.00(s, 3H), 3.90(t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.51(s, 1H), 3.00-2.51(m, 5H), 2.50-2.07(m, 4H), 2.05-1.67(m, 11H), 1.52(d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.14(d, *J* = 12.0 Hz, 4H), 0.91(d, *J* = 6.8 Hz, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 792.67 [M+H]$^+$.

[2613] **실시예 199**를 실질적으로 실시예 197의 합성에 따라 제조하였다



[2614]

[2615] *N-(1-사이클로프로필-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-2-((1r,4r)-4-((4-(3-(2,4-디옥소테트라하이드로피리미딘-1(2H)-일)-5-플루오로-1-메틸-1H-인다졸-6-일)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리미딘-6-카르복사미드*

[2616] ^{1}H NMR(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10.71(s, 1H), 10.55(s, 1H), 9.45(d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.43(q, 1H), 7.61(q, 2H), 7.35(m, 2H), 6.30(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.62(m, 1H), 4.00(s, 3H), 3.90(t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.51(m, 1H), 3.00(d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 2.85(s, 1H), 2.75(t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.58(s, 1H), 2.21(q, 2H), 2.06(q, 6H), 1.93(d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 1.78(d, *J* = 19.7 Hz, 3H), 1.55(t, *J* = 3.1 Hz, 6H), 1.42(q, 3H), 1.05(q, 2H), 0.92(t, *J* = 4.6 Hz, 2H). LCMS(ES$^+$): *m/z* 793.59 [M+H]$^+$.

[2617] **V. 생물학적 활성**

[2618] **검정 1. IRAK4 분해 검정, HiBiT 방법**

[2619] 선택된 화합물을 HiBiT 방법을 사용하여 IRAK4 분해 검정에서 테스트하였다. DC_{50} 값은 표 1에 주어진다.

[2620] *재료*

[2621] 페놀 레드-무함유 둘베코 변형된 이글 배지(DMEM) 및 소 태아 혈청(FBS)은 Gibco(미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재)에서 구입하였다. Nano-Glo® HiBiT Lytic Assay System은 Promega(미국 위스콘신주 매디슨 소재)에서 구입하였다. 세포 배양 플라스크 및 384-웰 마이크로플레이트는 VWR(미국 펜실베니아주 라드너 소재)에서 획득하였다. 293T세포주(미국 캘리포니아주 레드우드 시티 소재의 Synthego)는 293T 세포에서 IRAK4 유전자의 C-말단

에 HiBiT 융합 태그를 녹인(knocking-in)하여 조작하였다.

[2622] *IRAK4 분해 분석*

[2623] IRAK4 분해는 Nano-Glo® HiBiT Lytic Assay 키트를 사용하여 발광 신호의 정량화를 통해 측정하였다. 테스트 화합물을 11-점 절반 로그 희석 시리즈를 사용하여 이중으로 384-웰 플레이트에 첨가하였으며, 최고 용량을 10 mM로 설정하였다. 그런 다음 HiBiT-태그된 IRAK4를 발현하는 293T세포를 384-웰 플레이트에 웰 당 10,000개 세포의 세포 밀도로 첨가하였다. 플레이트를 5% CO_2와 함께 6시간 동안 37℃에서 유지하였다. DMSO로만 처리된 세포는 음성 대조군으로 역할을 하였으며; 검정 배지만을 함유하는 웰은 배경 대조군으로 역할을 하였다. 6-시간 인큐베이션한 후, Nano-Glo® HiBiT Lytic Assay 시약을 세포에 첨가하였다. EnVision™ Multilabel Reader(미국 캘리포니아주 산타 클라라 소재의 PerkinElmer)를 사용하여 발광을 획득하였다.

[2624] **표 1**은 시험관 내 IRAK 검정에서 본 개시내용의 선택된 화합물의 활성을 보여주며, 여기서 각 화합물 번호는 본원에 기재된 **실시예 1-196**에 제시된 화합물 넘버링에 상응한다.

[2625] "+++++"는 10 nM 미만의 DC_{50} 값을 나타낸다.

[2626] "++++"는 10 nM - 100 nM의 DC_{50} 값을 나타낸다.

[2627] "+++"는 100 nM 초과 - 500 nM의 DC_{50} 값을 나타낸다.

[2628] "++"는 500 nM 초과 - 1000 nM의 DC_{50} 값을 나타낸다.

[2629] "+"는 1000 nM 초과의 DC_{50} 값을 나타낸다

[2630] 표 1

실시예	DC_{50}
1	+++
2	++++
3	+++
4	++
5	++
6	+++
7	+++
8	+
9	++
10	++++
11	++++
12	+++
13	++++
14	++
15	++++
16	++++
17	++++
18	++++
19	+++++
20	++++
21	++++
22	++++
23	++++
24	++++

[2631]

25	+++
26	+++
27	++++
28	++++
29	++++
30	+++++
31	++++
32	+++
33	+++
34	+++
35	++++
36	+++
37	++++
38	+++++
39	++++
40	+++
41	++++
42	+++
43	++++
44	++++
45	+++
46	++++
47	+++++
48	+++++
49	+++++
50	+++++

[2632]

51	+++++
52	+++++
53	++++
54	+++
55	+++++
56	+++++
57	+++++
58	++++
59	++++
60	+++
61	+++
62	+++++
63	++++
64	++
65	++++
66	++++
67	+++++
68	++++
69	+++++
70	+++++
71	++++
72	++++
73	+++++
74	++++
75	++++
76	++++

[2633]

77	++++
78	++++
79	++++
80	++++
81	++++
82	++++
83	++++
84	++++
85	++++
86	++++
87	+++++
88	++++
89	+++++
90	++++
91	++++
92	++++
93	+++
94	+++
95	+++
96	++++
97	++++
98	++++
99	++++
100	++++
101	++++
102	++++

[2634]

103	++++
104	+++++
105	++++
106	+++
107	++++
108	++++
109	++++
110	++++
111	++++
112	++++
113	+++++
114	++++
115	+++++
116	+++++
117	+++++
118	++++
119	+++++
120	+++++
121	+++++
122	+++++
123	+++++
124	+++++
125	+++++
126	+++++
127	++++
128	+++++

[2635]

129	+++++
130	+++++
131	++++
132	+++++
133	+++++
134	+++++
135	+++++
136	+++++
137	+++++
138	+++++
139	+++++
140	+++++
141	+++++
142	+++++
143	++++
144	+++++
145	+++++
146	+++++
147	+++++
148	++++
149	+++++
150	+++++
151	+++++
152	+++++
153	++++
154	+++++

[2636]

155	++++
156	++++
157	+++++
158	+++++
159	+++++
160	+++++
161	++++
162	++++
163	+++++
164	++++
165	++++
166	++++
167	+++++
168	++++
169	+++++
170	++++
171	+++++
172	++++
173	+++++
174	++++
175	+++++
176	+++++
177	+++++
178	+++++
179	+++++
180	++++

[2637]

181	+++++
182	+++++
183	+++++
184	+++++
185	+++++
186	+++++
187	+++++
188	+++++
189	+++++
190	++++
191	+++++
192	+++++
193	++++
194	++++
195	++++
196	+++++
197	+++++
198	+++++

[2638]

[2639] **검정 2. IKZF1 분해 검정, HiBiT 방법**

[2640] 본 개시내용의 선택된 화합물을 HiBiT 방법을 사용하여 IKZF1 분해 검정에서 테스트하였다. 결과는 표 2에 제시된다.

[2641] *재료*

[2642] RPMI 페놀 레드 무함유 배지 및 소 태아 혈청(FBS)은 Gibco(미국 뉴욕주 그랜드 아일랜드 소재)에서 구입하였다. Nano-Glo® HiBiT Lytic Assay System은 Promega(미국 위스콘신주 매디슨 소재)에서 구입하였다. NCIH929(HiBiT-IKZF1) 세포주는 사내에서 생성하였으며, 이는 NCIH929 세포(ATCC CRL-9068 미국 버지니아주 머내서스 소재)에서 CRISPR을 통해 HiBiT 융합 태그가 있는 IKZF1을 내생적으로 발현하였다. 세포 배양 플라스크 및 384-웰 마이크로플레이트는 VWR(미국 펜실베니아주 라드너 소재)에서 획득하였다.

[2643] *IKZF1 분해 분석*

[2644] IKZF1 분해는 Nano-Glo® HiBiT Lytic Assay 키트를 사용하여 발광 신호의 정량화에 기반하여 결정하였다. 본 개시내용의 테스트 화합물, 및 양성 대조군으로서 포말리도미드(POMALYST®, 미국 뉴욕주 뉴욕 소재의 Bristol Myers Squibb)를 11 점 절반 로그 역가로 중복하여 10 μM의 최고 농도로부터 384-웰 플레이트에 첨가하였다. HiBiT-태그된 IKZF1을 발현하는 NCIH929 세포를 10% FBS 및 0.05 mM 2-메르캅토에탄올을 함유하는 RPMI 배지가 포함된 384-웰 플레이트에 웰 당 15000개 세포의 세포 밀도로 첨가하였다. 플레이트를 5% CO_2와 함께 6시간 동안 37℃에서 유지하였다. 테스트 화합물의 부재 하에 처리된 세포는 음성 대조군이었고 배지만을 함유하는 웰은 양성 대조군이었다. 6-시간 인큐베이션한 후, Nano-Glo® HiBiT Lytic Assay 시약을 지정된 웰에 첨가하였다. EnVision® Multilabel Reader(미국 캘리포니아주 산타 클라라 소재의 PerkinElmer)에서 발광을 획득하였다.

[2645] **표 2**는 시험관내 IKZF1 검정에서 본 개시내용의 선택된 화합물의 활성을 보여주며, 여기서 각 화합물 번호는 본원에 기재된 **실시예 1-197**에 제시된 화합물 넘버링에 상응한다.

[2646] **표 2**

실시예	DC_{50}(nM)
23	N/A
31	N/A
38	N/A
41	N/A
47	N/A
48	N/A
49	N/A
50	N/A
52	N/A
53	N/A
55	N/A
68	N/A
69	N/A
70	N/A
71	N/A
73	N/A
81	N/A
87	N/A
96	N/A
98	N/A
104	N/A
105	N/A
108	N/A
113	N/A
114	N/A
115	N/A
120	N/A
121	N/A
122	N/A
123	N/A
125	N/A
128	N/A
129	N/A
142	N/A
147	N/A
153	N/A
159	N/A
162	N/A

[2647]

[2648] "N/A"는 테스트된 최고 농도에서 유의미한 활성이 검출되지 않음을 의미한다.

[2649] IKZF1 단백질 수준에 대한 유의한 효과는 표 2에 나열된 본 개시내용의 테스트 화합물을 최대 10 μM의 농도로 사용하여 NCIH929.11 세포를 6시간 처리한 후 관찰되지 않은 반면 양성 대조군인 포말리도미드는 6시간에 44 nM의 DC_{50}으로 IKZF1의 90% 분해를 유도하였다.

[2650] **검정 3. 수컷 비글 개에서의 약동학(PK)**

[2651] 본 발명의 2개 화합물의 혈장 내 약동학(PK) 프로필을 단일 용량 IV(5 mg/kg) 및 PO(10 mg/kg) 투여 후 수컷 비글 개에서 결정하였다. 이 연구는 비-GLP 조건 하에 수행하였으며, 달리 언급되지 않는 한, 모든 분석 시약은 표준 실험실 시약 등급이었다.

[2652] 수컷 비글 개를 개별적으로 사육하고 제어된 환경에서 관리하였다. Pedigree® 표준 개 사료(인도 텔랑가나 소재의 Pedigree India Private Ltd)를 1일 1회 제공하였다. 식수는 무제한으로(*ad libitum*) 이용가능하였다. 동물실의 환경 제어는 온도 범위 22-25℃, 상대 습도 범위 40-70%, 및 12-시간 명/12-시간 암 주기를 유지하도록 설정하였다. 수의사가 인증한 체중 10±1 kg의 정상적인 건강한 동물을 선택하고 연구 개시 전 최소 3일 동안 적응시켰다. 개는 목 부위에 삽입된 칩 번호로 식별하였다. 연구 프로토콜은 기관동물윤리위원회(IAEC)에 의해 검토되고 승인받았다.

[2653] 실시예 48에 기재된 바와 같은 2-[4-[[4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드("화합물 48"), 및 실시예 169에 기재된 바와 같은 2-((1R,4S)-4-((4-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드

("화합물 169")를 각각 화합물을 교반하면서 폴리에틸렌 글리콜(PEG400)(10%)에 용해시킨 다음, 물 중 11.11% 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린(HPβCD)(90%)을 천천히 첨가하여 제형화하였다. 비히클 용량은 PEG400(10%) 및 물 중 11.11% HP-β-CD(90%)였다. 제형 및 비히클은 투약 당일에 새로 제조하였고 사용할 때까지 실온에서 저장하였다.

[2654] 약물 투여 전에 모든 동물의 체중을 재었다. 동물을 테스트된 각 화합물에 대해 정맥내(IV) 그룹 및 경구(PO) 그룹으로 각 그룹 당 3마리씩 나누었다. 비히클 투약 그룹은 또한 IV 및 PO 그룹을 포함하였으며, 각각 3마리의 동물로 구성된 총 6개의 그룹, 즉 총 18마리 동물로 이루어졌다. 동물을 실험 테이블 상에 눕혀 흉골을 물리적으로 눌렀다. IV 용량을 정맥내 볼루스 주사로 요골피정맥으로 투여하고 PO 용량을 위관을 통해 투여하였다. 투약 부피는 IV 그룹의 경우 1 mL/kg 및 PO 그룹의 경우 2 mL/kg이었다. 투약 농도는 각각 IV 및 PO 두 그룹에 대해 5 mg/mL였다. 동물을 밤새 금식시켰고 음식을 투여 4시간 후에 제공하였다. 투여 후, 동물을 임의의 질병 징후 또는 치료 반응에 대해 정기적으로 관찰하였다. 이 외에도, 동물을 임의의 경우 임의의 임상 징후에 대해 매일 2회 관찰하고 이에 따라 기록하였다.

[2655] 비히클 처리 그룹으로부터, 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 단리를 위해 투여 전, 및 2, 8, 24, 48, 72 및 96시간 시점에 전혈을 수집하였다. 테스트된 화합물 IV 및 PO 투약 그룹 둘 다에 대해, 혈장 분리를 위해 투여 전, 및 0.033, 0.083, 0.167, 0.33, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72 및 96시간 시점에 전혈을 수집하였다. 사용된 항응고 용액은 6%(v/v) 시트르산나트륨(200 mM, pH 4.79)(미리 냉각된 튜브)이었다. 투여 전, 2, 8, 24, 48, 72 및 96시간에 수집된 IV 및 PO 화합물 처리 투약 그룹 둘 다의 전혈을 PBMC 단리에 적용하였다.

[2656] PBMC 단리를 위해 위에 지정된 명시된 시점에 수집된 전혈을 아래 검정 4에 기재된 바와 같이 PBMC 단리 절차에 즉시 적용하였다.

[2657] 샘플 제조를 위해, 대략 1-2 mL의 전혈을 말초 정맥에서 채취하여 리튬 헤파린을 함유하는 라벨링된 튜브에 수집한 다음, 얼음에서 저장하였다. 혈액 샘플을 15분 이내에 원심분리하여 1540 g로 4℃에서 10분 동안 혈장을 분리하였다. 혈장을 분리하고 미리 라벨링된 마이크로원심분리 튜브로 옮기고 생체분석할 때까지 -80±10℃에서 즉시 동결시켰다. 샘플을 테스트 항목, 그룹, 동물 번호, 및 수집 시점으로 식별하였다. 혈액 샘플 수집을 위해, 0.5시간 동안 ±2분 및 1 내지 8시간 동안 ±5분 및 24시간 동안 ±15분의 시간 창이 허용되었고 편차로 간주되지 않았다.

[2658] 모든 샘플을 ExionLC™ AD 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 시스템(매사추세츠주 프레이밍햄 소재의 AB Sciex LLC)으로 분석한 후 SCIEX Triple Quad™ 4500(매사추세츠주 프레이밍햄 소재의 AB Sciex LLC)을 사용한 직렬 질량 분광계 분석(MS/MS)으로 분석하였다. 샘플을 수성 (A) 이동상으로서 Milli-Q® 물 중 0.1% 포름산(매사추세츠주 버링턴 소재의 EMD Millipore) 및 유기 (B) 이동상으로서 100% 메탄올과 함께 10 mM 아세트산암모늄을 사용하여 Kinetex® 5 µm EVO C18 컬럼(50 x 4.6mm)(캘리포니아주 토런스 소재의 Phenomenex, Inc.)에서 분리하였다. 유속은 1 ml/분으로 설정하였다. LC 구배 프로그램은 0분에 95% A의 초기 조건을 포함하였으며, 1분에 5% A로 전환하고 2.5분까지 유지한 후 2.6분에 95% A의 초기 조건으로 돌아가 95% A에서 3.0분까지 유지하였다.

[2659] 질량 분광계에 의해 분석물 및 내부 표준을 검출하기 위해 양성 전기분무 이온화(ESI) 방법을 사용하였다. 화합물 48에 대한 선택적 반응 모니터링(SRM) 조건은 Q1 m/z 773.1, Q3 m/z 389, 탈클러스터링 전위(DP) 100 V 및 충돌 에너지(CE) 57 eV였다. 화합물 169에 대한 SRM 조건은 Q1 m/z 807.5, Q3 m/z 765.6, DP 80 V 및 CE 49 eV였다. TA 및 내부 표준에 대한 다른 MS/MS 조건은 충돌 셀 출구 전위(CXP) 10, 충돌 가스(CAD) 매질, 커튼 가스(CUR) 40, 분무기 가스(GS1) 55, 히터 가스(GS2) 65, 이온 분무 전압(V) 5500, 온도(TEM) 550 및 인터페이스 히터(IHE) 켜짐을 포함하였다.

[2660] 샘플 생체분석을 위해, 혈장 샘플을 분석하기 위한 LC-MS/MS 방법을 생체분석 지침에 따라 개발하였다. 샘플 배치 전에 9개의 교정 표준 세트를 실행하였다. 교정 범위는 모든 샘플에 대해 1-1000 ng/mL였다. 역계산된 농도가 20% 초과로 벗어나지 않는 경우 교정 표준이 허용가능하였다. 최저 표준이 제외되는 경우 연구 샘플의 보고된 측정 농도는 다음 최저 허용가능한 표준을 초과해야 한다. 최고 표준이 제외되는 경우, 보고된 최고 교정 표준은 두번째로 높은 표준이다. 연구 샘플 농도가 정량 상한치(ULOQ)를 초과하는 경우, 연구 샘플을 블랭크 매트릭스로 희석하고, 처리하고, 분석하였다.

[2661] 품질 관리(QC) 샘플을 최소한 3가지 농도, 즉, LQC(최저 표준 농도의 5배 이하), HQC(최고 표준 농도의 75% 이상), 및 MQC(낮은 농도와 높은 농도 사이)로 제조하였다. 최소 6개 QC 샘플(3가지 농도 중복) 및 한 세트의 QC(LQC, MQC, 및 HQC) 샘플을 샘플 배치 전 및 후에 분석하였다. 각 QC의 역계산된 농도는 사전 연구 검증이 수

행되지 않은 경우 공칭 농도의 20% 이내였다. QC 수준은 완전히 폐기되지 않았다. 분석 실행을 채택하기 위해, 교정 표준 및 QC의 적어도 2/3이 언급된 허용 기준을 충족하였다.

[2662] AUC_{0-24}, AUC_{last}, AUC_{0-inf}, AUC_{Extra}(%), C_{max}, C_{max_D}, $T_{1/2}$, T_{max}, MRT, C_0, Vd, Cl, %F과 같은 약동학 매개변수를 Phoenix® 소프트웨어 버전 8.1(미국 뉴저지주 프린스턴 소재의 Certara)을 사용한 비구획 모델에 의해 각 동물에 대해 계산하였다. 계산된 매개변수의 모든 값은 값 ± SD로 4개의 유효 숫자까지 기록된다.

[2663] 화합물 48에 대한 수컷 비글 개에서 이 PK 연구 결과는 아래 표 3 및 표 4 및 도 1에 제시되어 있고, 화합물 169에 대한 결과는 아래 표 5 및 표 6 및 도 2에 제시되어 있다.

[2664] **표 3**

[2665] 수컷 비글 개에서 화합물 48의 5 mg/kg IV 투약 후 계산된 약동한 매개변수

[2666]

	5 mg/kg IV				
값	C_0 (ng/mL)	$T_{½}$ (h)	Vdss (L/kg)	Cl (ml/분/kg)	AUC_{last} (h*ng/mL)
평균	4180	34.47	58.45	46.32	1719
SD	796.7	15.95	14.65	3.904	208.8

[2667] **표 4**

[2668] 수컷 비글 개에서 화합물 48의 10 mg/kg PO 투약 후 계산된 약동학 매개변수

[2669]

	10 mg/kg PO		
값	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	%F
평균	33.88	241.5	7.023
SD	11.50	158.9	4.621

[2670] **표 5**

[2671] 수컷 비글 개에서 화합물 169의 5 mg/kg IV 투약 후 계산된 약동학 매개변수

[2672]

	5 mg/kg IV				
값	C_0 (ng/mL)	$T_{½}$ (h)	Vdss (L/kg)	Cl (ml/분/kg)	AUC_{last} (h*ng/mL)
평균	3161	42.48	57.97	35.04	2211
SD	1274	10.05	12.71	3.046	216.6

[2673] **표 6**

[2674] 수컷 비글 개에서 화합물 169의 10 mg/kg PO 투약 후 계산된 약동학 매개변수

[2675]

	10 mg/kg PO		
값	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	%F
평균	32.22	472.5	10.69
SD	14.38	53.78	1.216

[2676] **검정 4. 수컷 비글 개에서의 약력학(PD)**

[2677] 검정 3에서 수집된 전혈 시점 샘플로부터 수컷 비글 개 PMBC의 약력학(PD) 바이오마커 분석을 수행하였다.

[2678] PBMC 단리를 위해, 위의 검정 3에 기재된 전혈 시점 샘플을 즉시 처리하여 PBMC의 높은 생존력을 보장하였다. 모든 샘플을 18℃ 내지 20℃에서 처리하였다. 새로 수집된 전혈(2 mL)을 동일한 부피의 포스페이트 완충 식염수와 혼합하였다. 이 혼합물을 여러 번 뒤집어 완전히 혼합하게 하였다. Histopaque®(카탈로그 번호 10771, 미주리주 세인트루이스 소재의 Sigma-Aldrich) 병을 여러 번 뒤집어 배지를 균일하게 하였다. 멸균 주사기를 사용하여 Histopaque® 배지 2 mL를 뽑아 멸균 원심분리 튜브에 첨가하였다. 전혈-PBS 샘플(4 ml)을 혼합하지 않고 Histopaque® 배지 위에 조심스럽게 적층하였다. 튜브를 600 g에서 30 내지 40분 동안 18℃ 내지 20℃에서 브레이크를 끄고 원심분리하였다. 혈장 및 혈소판을 함유하는 상부 층을 멸균 피펫을 사용하여 천천히 뽑아 PBMC 세포 층을 경계면에 건드리지 않고 남겨두었다. PBMC 층을 멸균 피펫을 사용하여 멸균 원심분리 튜브로 옮겼다. PBMC를 원심분리 튜브에서 3 부피(~ 6 mL)의 Hank 균형 염 용액(HBSS)(뉴욕주 그랜스 아일랜드 소재의 Gibco)으로 세척하였다. 세포를 피펫 안팎으로 부드럽게 끌어당겨 현탁하였다. 튜브를 250 g으로 10 내지 15분 동안 18℃ 내지 20℃에서 원심분리하고 상청액을 버렸다. 그런 다음 PBMC를 HBSS 6 내지 8 ml에 재현탁하였다. 세포 계수를 위해, 세포 현탁액을 Trypan Blue 염료로 1:1로 희석하고 잘 혼합하였다. 세포 수(생존 및 사멸)를 계수하고, 세포 생존력을 계산하였다. 각 PBMC 샘플의 세포 수 및 세포 생존력을 기록하였다. 튜브를 500 g으로 10분 동안 18℃ 내지 20℃에서 다시 원심분리하였다. 상청액을 제거하고, 세포 펠릿을 -80℃에서 동결시켰다.

[2679] 동결된 개 PBMC 세포 펠릿을 E220 집속형 초음파분쇄기(미국 매사추세츠주 워번 소재의 Covaris)를 사용하여 4℃ 수조에서 10초 동안 150 와트에서 초음파처리함으로써 2개 펠릿 부피의 용해 완충액(100 mM 트리에틸중탄산암모늄(TEAB), 4% SDS, 1x Roche 프로테아제 억제제 칵테일)에서 균질화하였다. 그런 다음 용해물을 18,000g로 20분 동안 4℃에서 원심분리하여 정화하고 단백질 농도를 비시초닌산(BCA) 검정(미국 매사추세츠주 월섬 소재의 ThermoFisher Scientific)으로 결정하였다.

[2680] 단백질 분해를 위해, 동일한 양의 단백질을 각 샘플에서 취하였다. 단백질을 10 mM DTT로 10분 동안 70℃에서 환원시키고 25 mM 요오도아세트아미드로 30분 동안 암실에서 알킬화하였다. 트립신 분해를 S-Trap™ 방법(미국 뉴욕주 파밍데일 소재의 Protifi)으로 37℃에서 밤새 수행하였다. 간단히 말해서, 샘플을 10%(w/w) 트립신을 함유하는 100 mM TEAB 중 90% MeOH와 혼합하고 내부 포장된 S-Trap 마이크로컬럼 위에 로딩하였다. 샘플을 100 mM TEAB 중 90% MeOH로 세척하고, 100 mM TEAB에서 16시간 동안 37℃에서 분해하였다. 생성된 펩티드를 5개의 중질 표지된 IRAK4 펩티드(미국 매사추세츠주 가드너 소재의 Vivitide, LLC)로 각각 2 fmol(컬럼 로딩)로 스파이킹하고, C18 StageTip을 사용하여 탈염시키고, SpeedVac으로 건조시키고, nanoLC-MS/MS 분석할 때까지 -80℃에서 유지하였다.

[2681] 펩티드 분석을 EASY-nLC 1200(ThermoFisher Scientific)에 결합된 Q Exactive HF 질량 분광계로 구성된 nanoLC-MS/MS 플랫폼에서 수행하였다. 펩티드를 EASY-Spray™ C18 컬럼(50 cm x 75 μm, 2 μm)(ThermoFisher Scientific)에서 50℃에서 분리하였다. 이동상은 물 중 0.1% 포름산(A) 및 80% 아세토니트릴, 0.1% 포름산(B)이었다. 펩티드를 275 nL/분의 유속으로 2%에서 45% B까지 효과적인 80분 구배에 걸쳐 100-분 방법으로 용출하였다. 펩티드를 분무 전압 1,800 V로 이온화하였다. 질량 분광 데이터를 5 쌍의 경질 및 중질 IRAK4 펩티드(아래 표 7)를 포함하는 병렬 반응 모니터링(PRM)에서 획득하였다. MS2에 대해 30,000 해상도와 5e5 AGC 및 150 ms 최대 IT를 설정하였고, 단리 창을 1.0 Th로 설정하였다. (N)CE를 중질 표지된 펩티드를 사용하여 최적화하였다.

[2682] **표 7**

[2683] 5 쌍의 경질 및 중질 개 IRAK4 펩티드

펩티드	질량 [m/z]	전하 상태 [z]	극성	(N)CE
경질1_NVTNNFDERPISLGGNK (서열번호:1)	625.6500	3	양성	26
중질1_NVTNNFDERPISLGGNK (서열번호:1)	628.3214	3	양성	26
경질2_VSDFGLAR (서열번호:2)	432.7323	2	양성	18
중질2_VSDFGLAR (서열번호:2)	437.7365	2	양성	18
경질3_SANILLDEDFTAK (서열번호:3)	718.8670	2	양성	21
중질3_SANILLDEDFTAK (서열번호:3)	722.8741	2	양성	21
경질4_FHSFSFYELK (서열번호:4)	435.5485	3	양성	18
중질4_FHSFSFYELK (서열번호:4)	438.2199	3	양성	18
경질5_IVGTTAYMAPEALR (서열번호:5)	746.8951	2	양성	25
중질5_IVGTTAYMAPEALR (서열번호:5)	751.8992	2	양성	25

[2684]

[2685] 펩티드 정량화를 Skyline에서 처리하였다. 적어도 5개의 전이를 선택하고 합산하여 피크 강도를 생성하였다. 각 펩티드의 L/H 강도 비율을 대조군의 평균으로 정규화하고 모든 펩티드를 각 동물에 대해 평균내어 IRAK4 상대적 존재비 수준을 얻었다.

[2686] IRAK4 정량에 대한 약력한 분석 결과는 아래 표 8 및 도 3에 제시되어 있다.

[2687] **표 8**

	비히클로부터 IRAK4 변화	
시간(h)	화합물 48	화합물 169
0	+12%	-11%
2	-51%	-57%
24	-97%	-97%
48	-95%	-96%
96	-95%	-95%

[2688]

[2689] **검정 5. 수컷 시노몰구스 원숭이에서의 약동학**

[2690] 본 발명의 2개 화합물의 혈장 내 약동학(PK) 프로필을 단일 용량 IV(5 mg/kg) 및 PO(10 mg/kg) 투여 후 수컷 시노몰구스 원숭이에서 결정하였다. 이 연구는 비-GLP 조건 하에 수행하였고, 달리 언급되지 않는 한, 모든 분석 시약은 표준 실험실 시약 등급이었다. 연구는 실험실 동물의 관리 및 사용에 대한 지침, 동물 복지 법(Animal Welfare Act, the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals)을 준수하는 IACUC 지침에 따라 수행하였다.

[2691] 미경험이 아닌 수컷 시노몰구스 원숭이는 인간에서 사용하도록 의도된 화합물에 대한 PK 연구를 지지하는 허용 가능한 종이다. 동물은 Hainan Jingang Laboratory Animal Co. Ltd(중국 하이커우 하이난성 충산 지구 푸청 Nayangxintan) 또는 다른 적격한 공급처에서 공급받았다. 살아있는 동안, 동물을 국립연구위원회의 "실험실 동물의 관리 및 사용에 대한 지침"에 따라 스테인레스 강 메쉬 케이지에서 개별적으로 사육하였다. 동물에게 대략 120 g의 인증된 원숭이 사료를 매일 2회 공급하였다. 이러한 양은 그룹의 음식 섭취 또는 그룹 또는 개체의 개별 체중 변화 및/또는 인증된 식이요법 변화에 기반하여 필요에 따라 조정하였다. 게다가, 동물은 영양 강화 및 역삼투(RO) 물을 모든 동물이 무제한으로 이용할 수 있도록 매일 과일을 받았다. RO 물을 3개월마다 분석하고 모든 사료 배치를 사용 전에 분석하였다. 사료 및 물 분석 기록은 시설 기록에 유지하였다. 방(들)은 10 내지 20회 공기 교환/시간을 사용하여 상대 습도 범위 40-70%(3시간 초과 동안 이 범위에서 임의의 이탈은 편차로서 기록됨) 및 온도 범위 18-26℃(이 범위에서 임의의 이탈은 편차로서 기록됨)에 대해 제어 및 모니터링하였다. 방은 연구 활동에 의해 중단이 필요한 경우를 제외하고 12-시간 명/암 주기로 운영하였다. 연구를 위해 체중이 ≥2 kg 이고 연령이 ≥2세인 정상적인 건강한 동물을 선택하였다. 원숭이는 가슴에 독특한 피부 문신으로 식별

하였다.

[2692] 실시예 48에 기재된 바와 같은 2-[4-[[4-[1-(2,6-디옥소-3-피페리딜)-3-메틸-2-옥소-벤즈이미다졸-5-일]-1-피페리딜]메틸]사이클로헥실]-7-이소프로폭시-N-피라졸로[1,5-a]피리미딘-3-일-이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드("화합물 48"), 및 실시예 169에 기재된 바와 같은 2-((1R,4S)-4-((4-(1-(2,6-디옥소피페리딘-3-일)-3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤조[d]이미다졸-5-일)피페리딘-1-일)메틸)사이클로헥실)-N-(1-((1S,2R)-2-플루오로사이클로프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로피리딘-3-일)-7-이소프로폭시이미다조[1,2-a]피리딘-6-카르복사미드("화합물 169")를 각각 화합물을 교반하면서 폴리에틸렌 글리콜(PEG400)(10%)에 용해시킨 후, 물 중 11.11% 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린(HPβCD)(90%)을 첨가하여 제형화하였다. 비히클 용량은 PEG400(10%) 및 물 중 11.11% HP-β-CD(90%)였다. 제형 및 비히클을 투약 당일에 새로 제조하고 사용할 때까지 실온에서 저장하였다.

[2693] 약물 투여 전에 모든 동물의 체중을 재었다. 동물을 테스트된 각 화합물에 대해 정맥내(IV) 그룹 및 경구(PO) 그룹으로 각 그룹 당 3마리씩 나누었다. 비히클 투약 그룹은 또한 IV 및 PO 그룹을 포함하였으며, 각각 3마리의 동물로 구성된 총 6개의 그룹, 즉 총 18마리 동물로 이루어졌다. IV 용량을 정맥내 볼루스 주사로 두부 또는 복재 정맥에 투여하였다. 투약에 사용된 정맥은 투여 후 처음 4시간 동안 혈액 샘플 수집에 사용되지 않았다. PO 용량을 비위관에 의해 투여하였다. 비위 PO 용량을 비히클 3 mL(비위 튜브 부피의 대략 3배)를 사용하여 플러싱하였다. 모든 튜브의 크기가 동일하며 동물 사이에 가변적이지 않았고 동일한 길이로 절단하여 플러시 부피가 비슷하도록 하였다. 투약 부피는 IV 그룹의 경우 2.5 mL/kg이고 PO 그룹의 경우 5 mL/kg이었다. 투약 농도는 IV 및 PO 그룹 둘 다에 대해 2 mg/mL였다. 섭식 조건은 PO 그룹의 경우 밤새 공복이었지만 IV 그룹은 그렇지 않았다. 투여 후, 동물을 임의의 질병 징후 또는 치료 반응에 대해 정기적으로 관찰하였다. 이 외에도, 동물을 임의의 경우에 임의의 임상 징후에 대해 매일 2회 관찰하고 이에 따라 기록하였다.

[2694] 비히클 처리 그룹의 경우, 바이오마커 분석을 2, 8, 24, 48, 72 및 96시간 시점에 전혈 및 PBMC에서 수행하였다. 테스트된 두 화합물에 대해, 혈장 분리를 위해 전혈을 0.033, 0.083, 0.167, 0.33, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 및 96시간 시점에 IV 투약 그룹 및 0.167, 0.33, 1, 2, 4, 6, 8, 24, 48, 72, 및 96시간 시점에 PO 투약 그룹으로부터 수집하였다. 화합물 처리 그룹으로부터, 바이오마커 분석을 2, 8, 24, 48, 72 및 96시간 시점에 전혈 및 PBMC에서 수행하였다.

[2695] PBMC 단리를 위해 지정된 위에 명시된 시점에 수집된 전혈을 아래 검정 6에 기재된 바와 같이 PBMC 단리 절차에 즉시 적용하였다.

[2696] 샘플 제조를 위해, 혈액 0.5 mL를 PK 생체분석에 활용하였고; 2 mL를 PBMC 단리 및 IRAK4 분석에 활용하였다. 항응고 용액은 혈장 PK 샘플 및 PBMC 단리를 위해 지정된 전혈에 대해 에틸렌디아민테트라아세트산 이칼륨 염(K2-EDTA)이었다.

[2697] PK 샘플 생체분석을 위해, 대략 0.5 mL의 전혈을 얼음에서 5 μL의 0.5 M K2-EDTA를 함유하는 Eppendorf® Protein LoBind 튜브(미국 코네티컷 엔필드 소재의 Eppendorf)로 라벨링된 튜브에 수집하였다. 샘플을 수집 1시간 이내에 3,200 g로 10분 동안 2 내지 8℃에서 원심분리하였다. 생성된 혈장 샘플 0.2 mL를 2 μL 20% Triton X-100을 함유하는 라벨링된 Eppendorf® Protein LoBind 튜브로 옮기고 생체분석할 때까지 -80℃에서 저장하였다. 샘플을 각각 0.1 mL씩 2개 분취량으로 나누었으며, 하나는 생체분석에 적용하고, 다른 하나는 백업을 위해 보관하였다.

[2698] PK 샘플 생체분석을 위해, 모든 샘플을 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)로 분석한 후 SCIEX Triple Quad™ 6500+(미국 매사추세츠주 프레이밍햄 소재의 Sciex)을 사용하여 직렬 질량 분광계 분석(MS/MS)으로 분석하였다. 샘플을 수성 (A) 이동상으로서 물/ACN(95:5 v/v) 중 2 mM 아세트산암모늄 및 유기 (B) 상으로서 2 mM 아세트산암모늄 물/ACN(5:95 v/v)을 사용하여 XSELECT CSH C18 2.5 μm 컬럼 XP(2.1 x 50 mm)(미국 매사추세츠주 밀퍼드 소재의 Waters)에서 분리하였다. 유속은 0.6 ml/분으로 설정하였다. LC 구배 프로그램은 0분에 95% A의 초기 조건, 0.2분까지 유지. 1.2분에 5% A로 전환 및 1.4분까지 유지 후 1.41에 95% A의 초기 조건으로 복귀, 95% A에서 1.6분까지 유지를 포함하였다. 컬럼 온도는 50.0℃에서 유지하였다. 양성 전기분무 이온화(ESI) 방법은 질량 분광법에 의해 분석물 및 내부 표준을 검출하기 위해 사용하였다. 화합물 48에 대한 선택 반응 모니터링(SRM) 조건은 Q1 m/z 773.60, Q3 m/z 389.20, 탈클러스터링 전위(DP) 100 V 및 충돌 에너지(CE) 55 eV였다. 화합물 169에 대한 SRM 조건은 Q1 m/z 807.60, Q3 m/z 423.30, 탈클러스터링 전위(DP) 110 V 및 충돌 에너지(CE) 55 eV였다. 베라파밀(verapamil)에 대한 SRM 조건은 Q1 m/z 455.20, Q3 m/z 164.90이었다. 라베탈롤

(labetalol)에 대한 SRM 조건은 Q1 m/z 329.10, Q3 m/z 161.90이었다. TA 및 내부 표준에 대한 다른 MS/MS 조건은 충돌 셀 출구 전위(CXP) 16, 충돌 가스(CAD) 10, 커튼 가스(CUR) 40, 분무기 가스(GS1) 50, 히터 가스(GS2) 50, 이온 분무 전압(V) 5500, 온도(TEM) 550, 및 인터페이스 히터(IHE) 켜짐을 포함하였다.

[2699] 혈장 샘플 생체분석을 위해, 모든 혈장 샘플 및 블랭크 매트릭스를 물 중 20% Triton X-100과 혼합하였고, Triton X-100의 최종 농도는 생전 작업 공급원에서 0.2%였다. 모든 샘플, 즉, 알려지지 않음, 교정 표준, 품질 관리 및 희석 품질 관리(임의의 경우), 단일 블랭크, 및 이중 블랭크 샘플의 20 μL 분취량을 96 웰 플레이트에서 내부 표준 1(IS1) 400 μL로 급랭시켰다. IS1은 아세토니트릴(ACN)에 각각 100 ng/mL 농도의 라베탈롤(labetalol), 톨부타미드(tolbutamide), 베라파밀(verapamil), 덱사메타손(dexamethasone), 글리부리드(glyburide) 및 셀레콕십(celecoxib)을 함유한다. 이중 블랭크 샘플을 ACN 400 μL로 급랭시켰다. 플레이트를 10분 동안 800 rpm으로 와동시킨 다음 15분 동안 3220 g로 4℃에서 원심분리하였다. 그런 다음 상청액 50 μL 분취량을 또 다른 깨끗한 96-웰 플레이트로 옮기고 5분 동안 3220 g로 4℃에서 원심분리하고 샘플을 LC-MS/MS 분석에 직접 적용하였다.

[2700] 투여 제형 농도 검증을 위해, LC-UV 방법을 6개의 교정 표준으로 이루어진 교정 곡선으로 전개하였다. 분석 실행에 대한 허용 기준은 6개의 교정 표준 중 5개가 LC-UV 방법을 사용함으로써 공칭 값의 ±20% 이내에 있어야 한다는 것이다.

[2701] PK 샘플 생체분석을 위해, 혈장 샘플 분석을 위한 LC-MS/MS 방법을 비-GLP 준수에 대한 생체분석 지침에 따라 전개하였다. 방법 교정 곡선은 6개의 교정 표준으로 이루어지며, 교정 범위는 1.00-3000 ng/mL이다. 적어도 6개의 0이 아닌 교정 표준을 갖는 교정 곡선을 정량 하한치(LLOQ)를 포함하는 방법에 적용하였다. ≥75% 교정 표준에 대한 선형성은 혈장 내 공칭 값의 ±20% 이내에 있다. 교정 곡선에서 LLOQ 및 ULOQ와 같은 종료점이 제거되는 경우, 교정 곡선은 절두되었다. 절두된 교정 곡선은 초기 STD의 적어도 75%로 이루어져야 한다. 저농도, 중간 농도, 및 고농도로 이루어진 QC 세트를 방법에 적용하였다. ≥67% QC의 정확도는 혈장에 대한 공칭 값의 ±20% 이내로 다시 계산된다. 특이성 허용 기준의 경우, 단일 블랭크 매트릭스에서 평균 계산된 농도는 ≤50% LLOQ이어야 한다. 민감도 허용 기준은 생물학적 매트릭스에 따라, 혈장의 경우 ≤2 ng/mL이고, 혈장 이외의 매트릭스의 경우 ≤4 ng/mL로 설정하였다.

[2702] AUC_{0-24}, AUC_{last}, AUC_{0-inf}, AUC_{Extra}(%), C_{max}, C_{max_D}, $T_{½}$, T_{max}, MRT, C_0, Vd, Cl, 및 %F와 같은 약동학 매개변수를 Phoenix WinNonlin 6.3 소프트웨어 프로그램을 사용하여 비구획 모델에 의해 개별 동물에 대해 계산하였다. 계산된 매개변수의 모든 값은 값 ± SD로 4개 유효 숫자까지 기록된다.

[2703] 화합물 48에 대한 수컷 시노몰구스 원숭이에서 이 PK 연구 결과는 아래 표 9 및 표 10 및 도 4에 제시되어 있고, 화합물 169에 대한 결과는 아래 표 11 및 표 12 및 도 5에 제시되어 있다.

[2704] **표 9**

[2705] 수컷 시노몰구스 원숭이에서 화합물 48의 5 mg/kg IV 투약 후 계산된 약동학 매개변수

	5 mg/kg IV				
값	C_0 (ng/mL)	$T_{½}$ (h)	Vdss (L/kg)	Cl (ml/분/kg)	AUC_{last} (h*ng/mL)
평균	5973	44.2	70.3	48.6	1740
SD	3013	53.6	77.7	13.7	662

[2706]

[2707] **표 10**

[2708] 수컷 시노몰구스 원숭이에서 화학물 48의 10 mg/kg PO 투약 후 계산된 약동학 매개변수

	10 mg/kg PO		
값	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	%F
평균	18.3	84.3	2.42
SD	4.53	45.7	-

[2709]

[2710] **표 11**

[2711] 수컷 시노몰구스 원숭이에서 화합물 169의 5 mg/kg IV 투약 후 계산된 약동학 매개변수

	5 mg/kg IV				
값	C_0 (ng/mL)	$T_{½}$ (h)	Vdss (L/kg)	Cl (ml/분/kg)	AUC_{last} (h*ng/mL)
평균	10287	44.3	32.6	17.0	4679
SD	3684	34.9	21.1	3.24	1281

[2712]

[2713] **표 12**

[2714] 수컷 시노몰구스 원숭이에서 화합물 169의 10 mg/kg PO 투약 후 계산된 약동학 매개변수

	10 mg/kg PO		
값	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (h*ng/mL)	%F
평균	101	1019	10.8
SD	61.4	470	

[2715]

[2716] **검정 6. 수컷 시노몰구스 원숭이에서의 약력학(PD)**

[2717] PBMC 단리를 위해, 대략 1 mL의 혈액 샘플을 K2-EDTA가 함유된 BD Vacutainer® EDTA 튜브(카탈로그 번호 36643, 미국 뉴욕주 프랭클린 레이크스 소재의 Becton, Dickinson and Co.)에 수집하고 실온에서(RT) 저장하였다. 혈액을 실온에서 PBS로 1:1로 희석하였다. 튜브 내용물을 위 아래 5번 피펫팅하여 부드럽게 혼합하였다. PBS/혈액 혼합물을 15 mL 팔콘 튜브에서 2 ml Ficoll® Paque Plus(카탈로그 번호 17-1440-03, 미국 매사추세츠주 말버러 소재의 Cytiva)의 상단에 조심스럽게 적층한 다음, 가속을 6으로 설정하고 브레이크를 0으로 설정하여 RT에서 30분 동안 600 g으로 원심분리하였다. 혈장과 PBMC를 함유하는 Ficoll® Paque Plus 사이의 중간 '흐린' 경계면을 15 mL 튜브로 옮기고 PBS 10 mL로 1회 세척한 다음, 10분 동안 RT에서 250 g로 원심분리하였다. 세포 펠릿을 건드리지 않고 상청액을 버렸다. 적혈구가 여전히 존재하는 경우, 용해 완충액 1 mL를 첨가하고, 2분 동안 RT에서 인큐베이션 한 다음, 10 mL PBS를 첨가하여 용해를 종료시킨 다음, 5분 동안 RT에서 250 g로 원심분리하였다. 세포 펠릿을 건드리지 않고 상청액을 버리고 분석할 때까지 -80℃에서 저장하였다.

[2718] 세포 계수를 위해, 세포 현탁액을 Trypan Blue 염료로 1:1로 희석하고 잘 혼합하였다. 세포 수(생존 및 사멸)를 계수하고, 세포 생존력을 계산하였다. 각 PBMC 샘플의 세포 수 및 세포 생존력을 기록하였다.

[2719] MSD 분석용 샘플 제조를 위해, 포스파타제 및 프로테아제 억제제를 함유한 RIPA 용해 및 추출 완충액(카탈로그 번호 89900, 미국 매사추세츠주 월섬 소재의 ThermoScientific) 100 µL를 30분 동안 4℃에서 첨가하여 200만 개의 세포를 용해시켰다. 포스파타제 및 프로테아제 억제제를 함유한 RIPA 용해 및 추출 완충액을 제조하기 위해, cOmplete™ 1정, PhosSTOP™ 1정, 포스파타제 억제제 칵테일 2 및 3(모두 각각 카탈로그 번호 11836153001, 4906845001, P5726 및 P0044, 미국 미주리주 세인트 루이스 소재의 Sigma Aldrich) 각각 100 µL를 10 mL RIPA 완충액과 혼합하였다. 용해된 PBMC 샘플을 분석할 때까지 -80℃에서 저장하였다. 샘플을 완전히

해동시킨 후 MSD 분석에 적용하였다. 데이터는 비교를 위해 단백질 농도 및 PBMC 세포 수를 별도로 사용하여 정규화하였다.

[2720] 샘플에서 IRAK4의 바이오마커 검출을 위해, ELISA-기반 방법인 MSD® 또는 Meso Scale Discovery® 바이오마커 검정 기술을 활용하였다.

[2721] 포획 또는 코팅 단계를 위해, IRAK4 단클론 항체(2H9)(Fisher, 카탈로그 번호 MA5-15883) 100 µL를 96 웰 MSD 다중-어레이 96 웰 플레이트(MSD 카탈로그 번호 L15XA-3, MSD 다중-어레이 96 웰 플레이트)에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 2-8℃에서 밤새 인큐베이션하였다. 플레이트를 트리스 완충된 염수 세척 완충액으로 5x 300 µL/웰 세척하였다. 차단 완충액(0.1% PBST 중 3% BSA)(Wuxi, 카탈로그 번호 BB-20211112-YJC) 300 µL를 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 진탕하지 않고 2시간 ±10분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 플레이트를 트리스 완충된 염수 세척 완충액으로 5x 300 µL/웰 세척하였다. 표준 및 샘플 100 µL를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 500 rpm으로 진탕하면서 1시간 ±10분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 플레이트를 트리스 완충된 염수 세척 완충액으로 5x 300 µL/웰 세척하였다. IRAK4 항체(카탈로그 번호 4363, 미국 매사추세츠주 댄버스 소재의 Cell Signaling Technology)를 함유하는 검출 용액 100 µL를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 500 RPM으로 진탕하면서 1시간 ±10분 동안 RT에서 인큐베이션하였다. 플레이트를 트리스 완충된 염수 세척 완충액으로 5x 300 µL/웰 세척하였다. Sulfo-Tag 표지된 항 토끼 항체(염소)(카탈로그 번호 R32AB-1, 미국 메릴랜드주 록빌 소재의 Meso Scale Diagnostics)를 함유하는 sulfotag 용액 100 µL를 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 밀봉하고 500RPM으로 진탕하면서 1시간 ±10분 동안 실온에서 인큐베이션하였다. 플레이트를 트리스 완충된 염수 세척 완충액으로 5x 300 µL/웰 세척하였다. MSD 판독 완충액(미국 메릴랜드주 록빌 소재의 Meso Scale Diagnostics) 150 µL를 판독 전에 각 웰에 첨가하였다.

[2722] IRAK4 정량에 대한 약력학 분석 결과는 아래 표 13 및 도 6에 제시되어 있다.

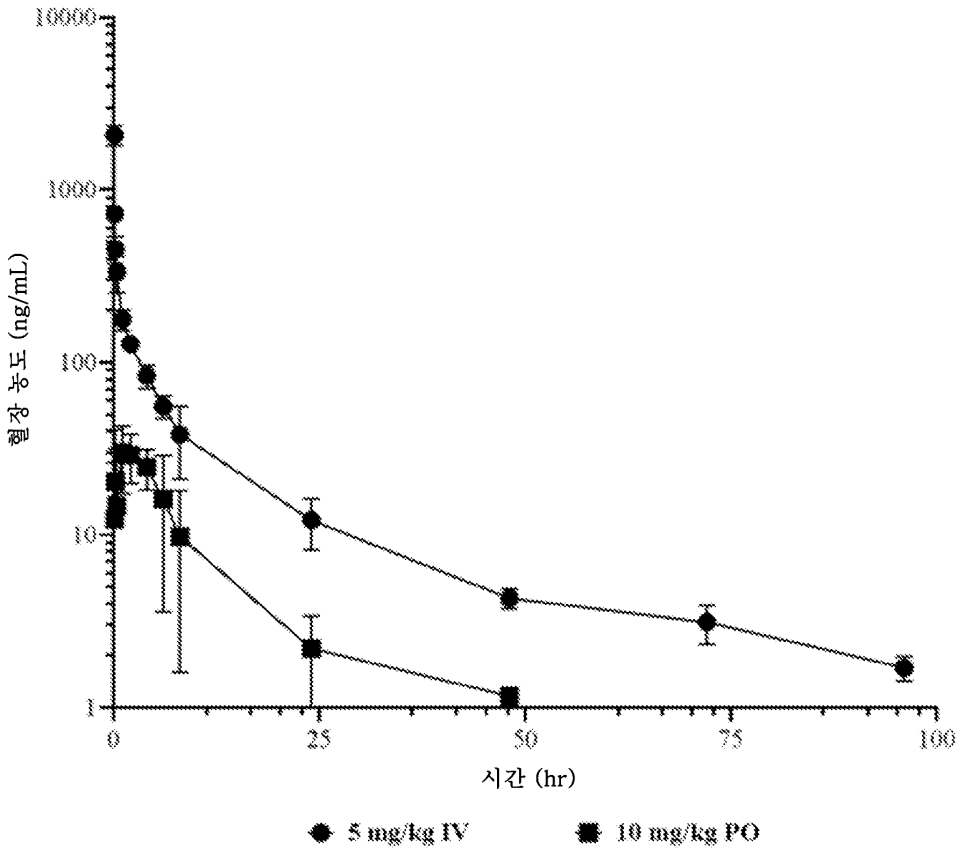
[2723] **표 13**

[2724]

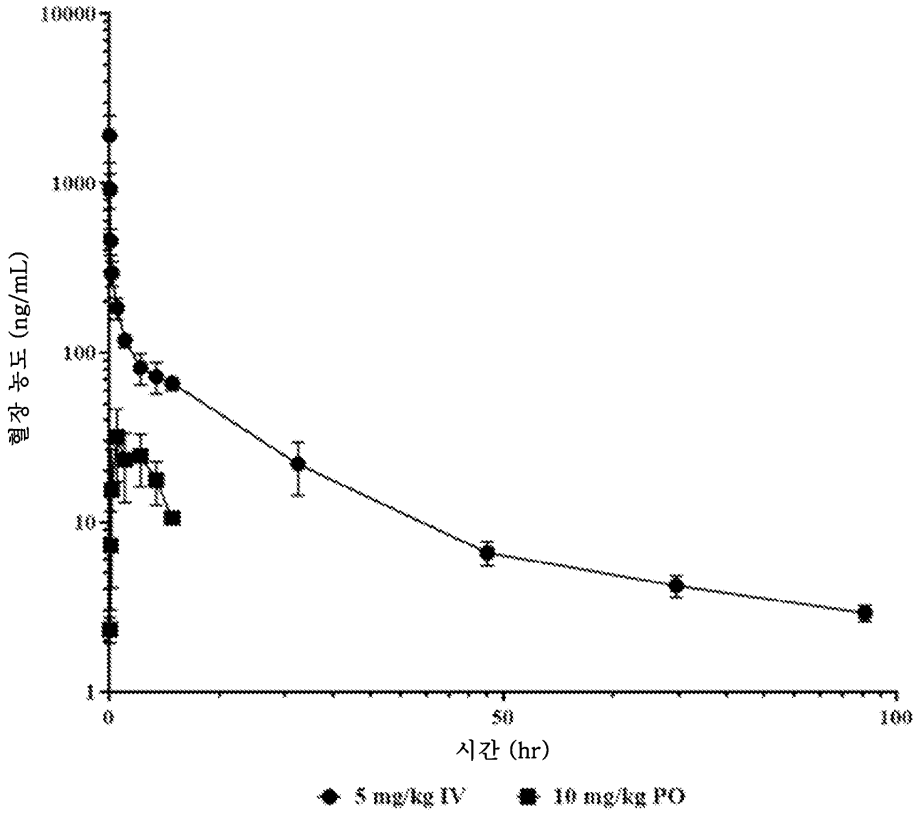
시간	비히클로부터 IRAK4 변화	
h	화합물 48	화합물 169
2	-50%	-62%
8	-87%	-83%
24	-96%	-97%
48	-94%	-97%
72	-94%	-94%
96	-87%	-90%

도면

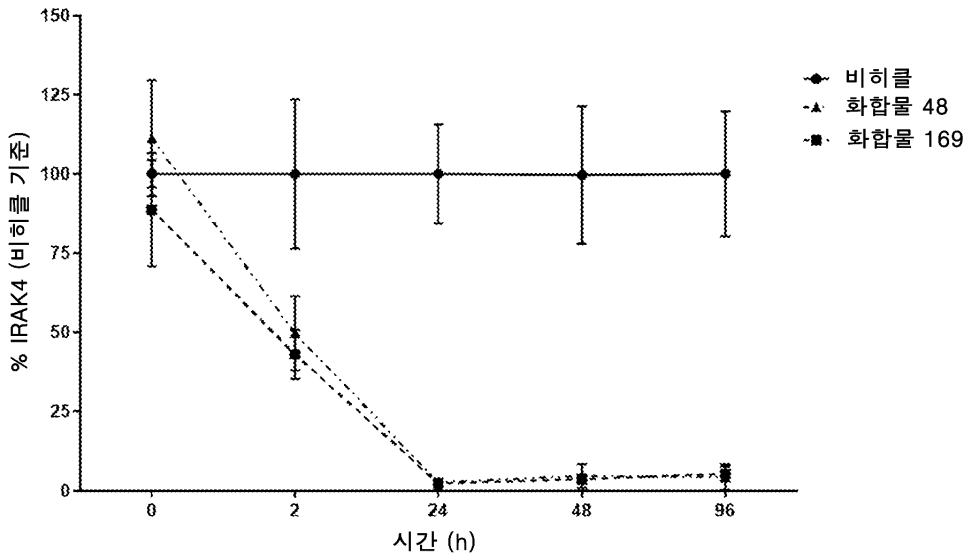
도면1


10000
1000
100
10
1
혈장 농도 (ng/mL)
0
25
50
75
100
시간 (hr)
5 mg/kg IV
10 mg/kg PO

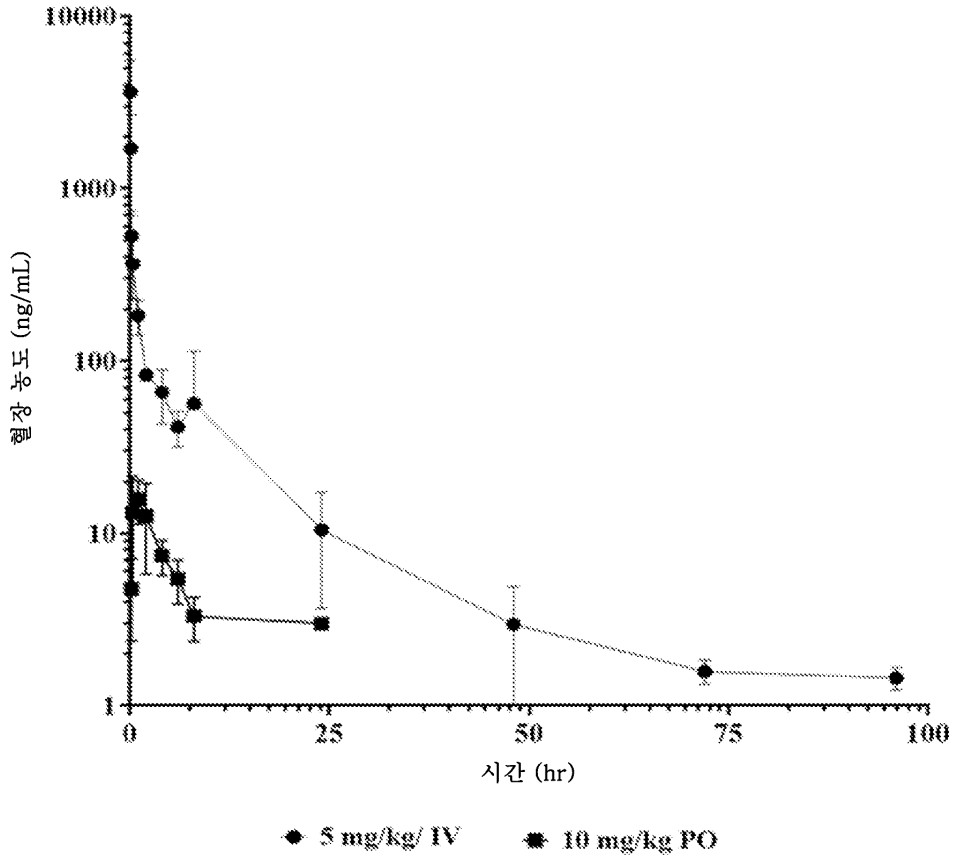
도면2


10000
1000
100
10
1
혈장 농도 (ng/mL)
0
50
100
시간 (hr)
5 mg/kg IV
10 mg/kg PO

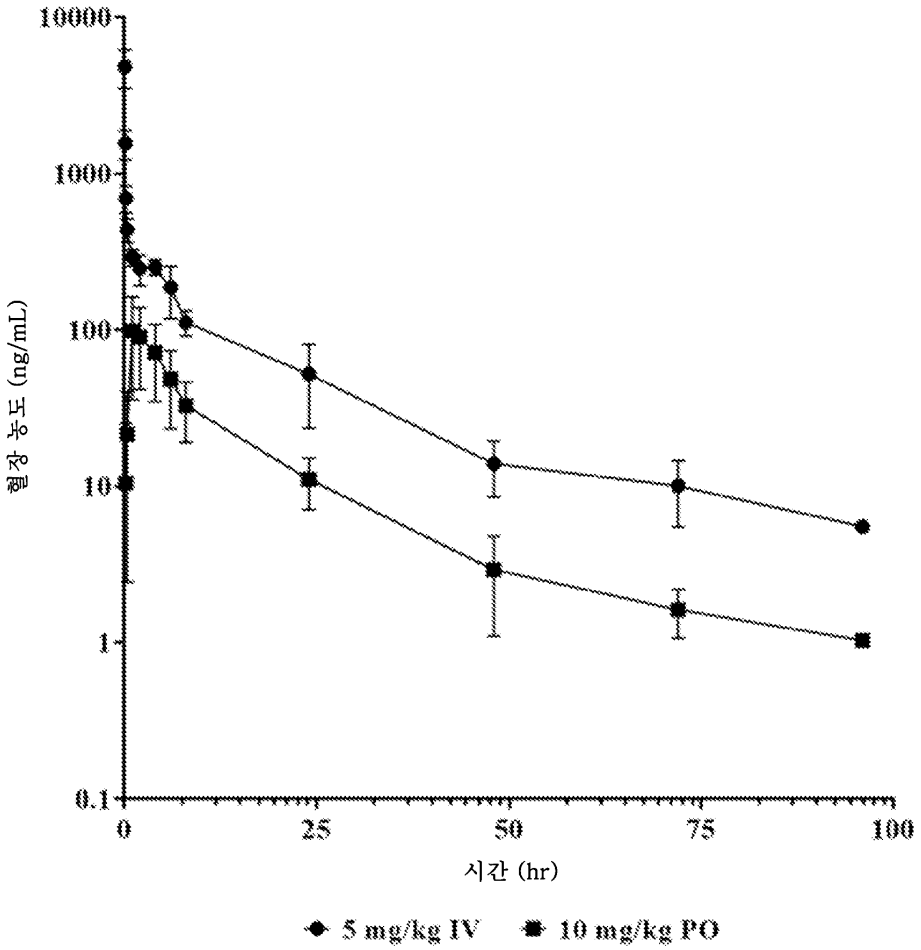
도면3


150
125
100
75
50
25
0
% IRAK4 (비히클 기준)
0
2
24
48
96
시간 (h)
비히클
화합물 48
화합물 169

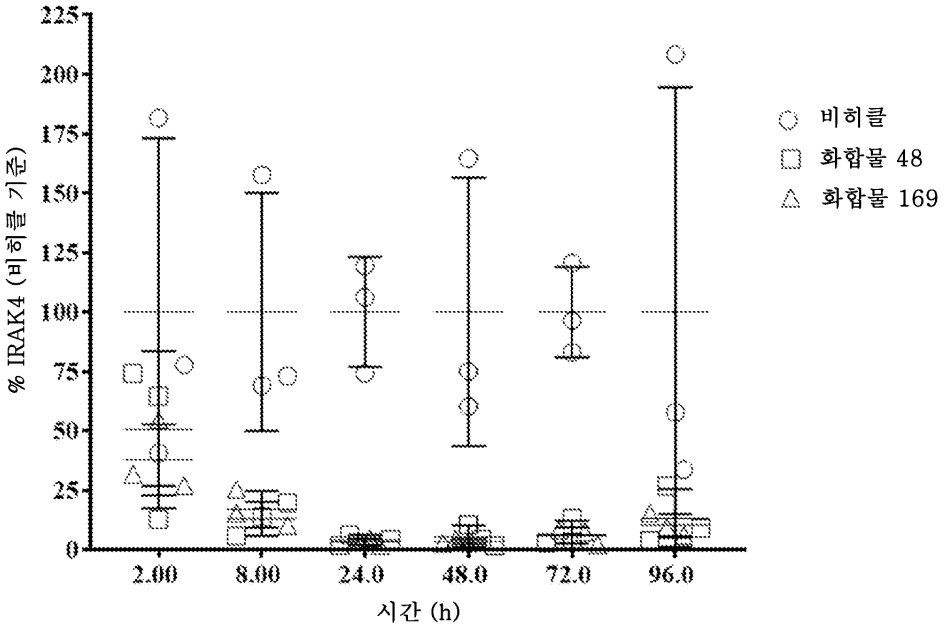
도면4


10000
1000
100
10
1
혈장 농도 (ng/mL)
0
25
50
75
100
시간 (hr)
5 mg/kg/ IV
10 mg/kg PO

도면5


10000
1000
100
10
1
0.1
혈장 농도 (ng/mL)
0
25
50
75
100
시간 (hr)
5 mg/kg IV
10 mg/kg PO

도면6


225
200
175
150
125
100
75
50
25
0
% IRAK4 (비히클 기준)
2.00
8.00
24.0
48.0
72.0
96.0
시간 (h)
비히클
화합물 48
화합물 169

서 열 목 록 (첨부)



아이콘을 클릭하시면 서열목록 파일이 열립니다.

본 공보 PDF는 첨부파일을 가지고 있습니다. Acrobat Reader PDF뷰어를 제공하지 않는 브라우저(크롬, 파이어폭스, 사파리 등)의 경우 첨부파일 열기가 제한되어 있으므로 Acrobat Reader PDF뷰어 설치 후 공보 PDF를 다운로드 받아 해당 뷰어에서 조회해주시기 바랍니다.