(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년02월12일
(11) 등록번호 10-2767739
(24) 등록일자 2025년02월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/496* (2024.01)
A61P 31/12 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/496 (2024.01)
(21) 출원번호 10-2021-7002231
(22) 출원일자(국제) 2019년06월26일
심사청구일자 2022년06월24일
(85) 번역문제출일자 2021년01월22일
(65) 공개번호 10-2021-0024586
(43) 공개일자 2021년03월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/039135
(87) 국제공개번호 WO 2020/006018
국제공개일자 2020년01월02일
(30) 우선권주장
62/690,439 2018년06월27일 미국(US)
62/840,459 2019년04월30일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20050124604 A1
US20050266510 A1
US20080139551 A1
WO2017177037 A1

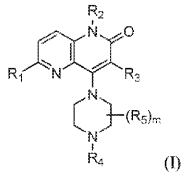
(73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스퀴브 컴퍼니
미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스톤, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
(72) 발명자
벨라파르티, 유펜더
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀴브 컴퍼니 내
추팍, 루이스 에스.
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 100 브리스톨-마이어스 스퀴브 컴퍼니 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이귀동

전체 청구항 수 : 총 14 항 심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 **T 세포 활성화제로서 유용한 치환된 나프티리디논 화합물**

(57) 요 약

본원에서 하기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 개시되며, 여기서 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 m은 본원에 정의되어 있다. 또한, 디아실글리세롤 키나제 알파 (DGKα) 및 디아실글리세롤 키나제 제타 (DGKζ) 중 하나 또는 둘 다의 활성을 억제하기 위해 이러한 화합물을 사용하는 방법 및 이러한 화합물을 포함하는 제약 조성물이 개시된다. 이들 화합물은 바이러스 감염 및 증식성 장애, 예컨대 암의 치료에 유용하다.



(I)

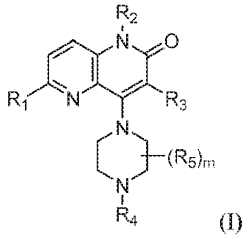
(52) CPC특허분류
A61P 31/12 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
(72) 발명자
다르네, 체탄 파드마카르
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
딩, 민
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 100 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
젠틀레스, 로버트 지.
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 100 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
후앙, 야종
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 100 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
캄블레, 만주나타 나라야나 라오
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 봄마산드라 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내
마틴, 스콧 더블유.
미국 06457 코네티컷주 미들타운 히코리 서클 121
만누리, 라주
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 봄마산드라 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내
맥도날드, 이바르 엠.
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 100 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
올슨, 리차드 이.
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 100 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
라하만, 하시부르
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 봄마산드라 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내
잘라감, 프라사다 라오
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 봄마산드라 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내
로이, 사우미아
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 봄마산드라 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내
토누쿠누루, 고피키샨
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 봄마산드라 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내
벨라이아, 시바수다르
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 봄마산드라 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내
와리에르, 자야쿠마르 산카라
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 봄마산드라 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내
젱, 샤오판
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 100 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
토카르스키, 존 에스.
미국 08543 뉴저지주 프린스톤 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스퀩 컴퍼니 내
다스굽타, 비레슈와르
미국 18902 펜실베이니아주 도일스타운 브리들 코트 5043
레디, 코타 라트나카르
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 봄마산드라 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내
라자, 티루벤카담
인도 560 099 카르나타카 방갈로르 봄마산드라 지가니 링크 로드 봄마산드라 인더스트리얼 에리어 포 페이즈 플롯 넘버2 앤드 3 비오콘 파크 비오콘 스페셜 이코노믹 존 신진 인터내셔널 리미티드 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염.



(I)

여기서

R_1은 H, F, Cl, Br, -CN, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nR_e$ 또는 $-P(O)R_eR_e$이고;

각각의 R_{1a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$ 또는 $-NR_aR_a$이고;

각각의 R_a는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

각각의 R_e는 독립적으로 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R_2는 H, 0 내지 4개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-3} 알킬 또는 0 내지 4개의 R_{2a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬이고;

각각의 R_{2a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, -O(C_{1-2} 알킬), C_{3-4} 시클로알킬, C_{3-4} 알케닐 또는 C_{3-4} 알키닐이고;

R_3은 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{3-4} 시클로알킬, C_{3-4} 플루오로시클로알킬 또는 $-NO_2$이고;

R_4는 $-CH_2R_{4a}$, $-CH_2CH_2R_{4a}$, $-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$, $-CHR_{4a}R_{4b}$ 또는 $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$이고;

R_{4a} 및 R_{4b}는 독립적으로 하기이고:

(i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_2R_e$ 또는 $-NR_aS(O)_2R_e$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬;

(ii) F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, -O(C_{1-4} 히드록시알킬), $-O(CH)_{1-3}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH)_{1-3}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, -C(O)(C_{1-4} 알킬), -C(O)OH, -C(O)O(C_{1-4} 알킬), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-3}$ 알킬)$_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-O(CH_2)_{1-2}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-O(CH_2)_{1-2}$(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴; 또는

(iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬) 및 C_{3-6} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나;

또는 R_{4a} 및 R_{4b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_f로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 또는

3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

각각의 R_f는 독립적으로 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$이거나, 또는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 모노시클릭 헤테로아릴 및 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 시클릭 기이고;

R_{4c}는 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

R_{4d}는 $-OCH_3$이고;

각각의 R_c는 독립적으로 H 또는 C_{1-2} 알킬이고;

R_d는 F, Cl, -CN, $-CH_3$ 및 $-OCH_3$으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환된 페닐이고;

각각의 R_5는 독립적으로 -CN, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-4} 알케닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-4} 알키닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 페닐, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 옥사디아졸릴, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 피리디닐, $-(CH_2)_{1-2}$(0 내지 4개의 R_g로 치환된 헤테로시클릴), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)O(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-C(O)NR_aR_a$ 또는 $-C(O)NR_a(C_{3-4}$ 시클로알킬)이고;

각각의 R_g는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬) 또는 $-NR_cR_c$이고;

m은 1, 2 또는 3이고;

n은 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R_1은 H, F, Cl, Br, -CN, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 시클로프로필, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nCH_3$ 또는 $-P(O)(CH_3)_2$이고;

각각의 R_{1a}는 독립적으로 F, Cl 또는 -CN이고;

각각의 R_a는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

R_2는 H 또는 0 내지 2개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-2} 알킬이고;

각각의 R_{2a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-O(C_{1-2}$ 알킬), 시클로프로필, C_{3-4} 알케닐 또는 C_{3-4} 알키닐이고;

R_3은 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-2} 알킬, $-CF_3$, 시클로프로필 또는 $-NO_2$이고;

R_{4a} 및 R_{4b}는 독립적으로 하기이고:

(i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬;

(ii) F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CH)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH)_{1-2}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$

알킬), -C(O)OH, -C(O)O(C_{1-4} 알킬), -NR_cR_c, -$NR_aS(O)_2$(C_{1-3} 알킬), -$NR_aC(O)$(C_{1-3} 알킬), -$NR_aC(O)O$(C_{1-4} 알킬), -P(O)(C_{1-2} 알킬)$_2$, -$S(O)_2$(C_{1-3} 알킬), -$O(CH_2)_{1-2}$(C_{3-4} 시클로알킬), -$O(CH_2)_{1-2}$(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴; 또는

(iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, -$OCH_2CH=CH_2$, -$OCH_2C\equiv CH$, -NR_cR_c, -$NR_aS(O)_2$(C_{1-3} 알킬), -$NR_aC(O)$(C_{1-3} 알킬), -$NR_aC(O)O$(C_{1-4} 알킬) 및 C_{3-4} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 및 헤테로아릴 기로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-3} 알킬이거나;

또는 R_{4a} 및 R_{4b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_f로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

각각의 R_f는 독립적으로 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, -$OCH_2CH=CH_2$, -$OCH_2C\equiv CH$, -NR_cR_c이거나, 또는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시 및 -NR_cR_c로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 모노시클릭 헤테로아릴 및 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 시클릭 기이고;

R_{4c}는 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

각각의 R_5는 독립적으로 -CN, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-3} 알케닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-3} 알키닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 페닐, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 옥사디아졸릴, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 피리디닐, -$(CH_2)_{1-2}$(0 내지 4개의 R_g로 치환된 헤테로시클릴), -$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)$(C_{1-4} 알킬), -$(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O$(C_{1-4} 알킬), -$(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2$(C_{1-4} 알킬), -C(O)(C_{1-4} 알킬), -C(O)OH, -C(O)O(C_{1-4} 알킬), -C(O)O(C_{3-4} 시클로알킬), -$C(O)NR_aR_a$ 또는 -$C(O)NR_a$(C_{3-4} 시클로알킬)인

화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R_1은 H, Cl, Br, -CN 또는 -OCH_3이고;

R_2는 -CH_3이고;

R_3은 H, F, Cl, Br, -CN, -CH_3, 시클로프로필 또는 -NO_2이고;

R_4는 -CH_2R_{4a}, -$CH_2CH_2R_{4a}$, -$CH_2CHR_{4a}R_{4d}$ 또는 -$CHR_{4a}R_{4b}$이고;

R_{4a}는 F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -CHF_2, -CF_3, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH(CH_3)_2$, -$OC(CH_3)_3$, -$OCH_2C(CH_3)_2OH$, -$OCH_2CH_2OCH_3$, -$OCHF_2$, -OCF_3, -$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, -C(O)CH_3, -$C(O)C(CH_3)_3$, -C(O)OH, -C(O)OCH_3, -$C(O)OC(CH_3)_3$, -$N(CH_3)_2$, -P(O)$(CH_3)_2$, -$S(O)_2CH_3$, -OCH_2(시클로프로필), -OCH_2CH_2(시클로프로필), -OCH_2CH_2(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 페닐, 플루오로페닐, 시아노페닐, 티오페닐, 플루오로페닐 및 메틸피페리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아

졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 티오페닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥세피닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조[d]이속사졸릴, 벤족사지닐, 벤족사지노닐, 인다졸릴, 인돌릴, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 퀴놀리닐 또는 나프티리디닐이고;

R_{4b}는

(i) $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CF_2CH_2OH$, $-CF_2CH_2OCH_3$, $-CH_2SCH_3$, 시클로프로필, $-CH_2$(시클로헥실) 또는 $-CH_2$(시클로프로필-옥사디아졸릴); 또는

(ii) F, Cl, Br, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-P(O)(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OCH_2$(시클로프로필), $-OCH_2CH_2$(시클로프로필), $-OCH_2CH_2$(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 페닐, 플루오로페닐, 시아노페닐, 티오페닐, 플루오로페닐 및 메틸피페리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 티오페닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥세피닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조[d]이속사졸릴, 벤족사지닐, 벤족사지노닐, 인다졸릴, 인돌릴, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 퀴놀리닐 또는 나프티리디닐이거나;

또는 R_{4a} 및 R_{4b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 플루오로페닐로 치환된 시클로프로필을 형성하고;

각각의 R_5는 독립적으로 -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)OCH_3$, $-CH_2NHS(O)_2CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_2$, $-CH_2$(히드록시아제티디닐), $-CH_2$(모르폴리닐), $-CH_2$(메틸피페라지닐), $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH$(시클로프로필), $-C(O)O$(시클로프로필), 시클로프로필, 페닐, 메틸옥사디아졸릴 또는 메틸피리디닐이고;

m은 1 또는 2인

화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

R_4는 $-CH_2R_{4a}$, $-CD_2R_{4a}$ 또는 $-CH_2CH_2R_{4a}$이고;

R_{4a}는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, 시아노시클로프로필 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 테트라히드로피라닐, 벤족사지닐, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 벤족사지노닐, 인다졸릴, 인돌릴 또는 퀴놀리닐인

화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제1항에 있어서,

R_4는 $-CHR_{4a}R_{4b}$, $-CDR_{4a}R_{4b}$ 또는 $-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$이고;

R_{4a}는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 이속사

졸릴, 나프티리디닐, 퀴놀리닐 또는 티아졸릴이고;

R_{4b}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CF_2CH_2OH$, $-CF_2CH_2OCH_3$, $-CH_2SCH_3$, 시클로프로필, $-CH_2$(시클로헥실) 또는 $-CH_2$(시클로프로필-옥사디아졸릴)이고;

R_{4d}는 $-OCH_3$인

화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

R_4는 $-CHR_{4a}R_{4b}$ 또는 $-CHR_{4b}CH_2R_{4a}$이고;

R_{4a} 및 R_{4b}는 독립적으로 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-P(O)(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OCH_2$(시클로프로필), $-OCH_2CH_2$(시클로프로필), $-OCH_2CH_2$(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 페닐, 플루오로페닐, 시아노페닐, 티오페닐, 플루오로페닐 및 메틸피페리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 티오페닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥세피닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조[d]이속사졸릴, 벤족사지닐, 벤족사지노닐, 인다졸릴, 인돌릴, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 퀴놀리닐 또는 나프티리디닐인

화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제1항에 있어서,

R_4는 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고,

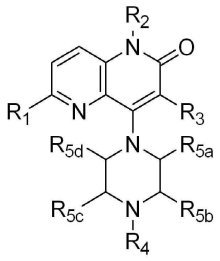
R_{4a}는 F, Cl, Br, -CN, $-CH_3$ 및 $-OCF_3$으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 각각 치환된 페닐 또는 피리디닐이고;

R_{4b}는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-P(O)(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OCH_2$(시클로프로필), $-OCH_2CH_2$(시클로프로필), $-OCH_2CH_2$(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 페닐, 플루오로페닐, 시아노페닐, 티오페닐, 플루오로페닐 및 메틸피페리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 티오페닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥세피닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조[d]이속사졸릴, 벤족사지닐, 벤족사지노닐, 인다졸릴, 인돌릴, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 퀴놀리닐 또는 나프티리디닐인

화합물 또는 그의 염.

청구항 8

제1항에 있어서, 하기 구조를 가지며:



여기서

(i) R_{5a}는 -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, 시클로프로필, -C(O)NH(시클로프로필) 또는 페닐이고, R_{5b}, R_{5c} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

(ii) R_{5a}는 시클로프로필이고, R_{5b}는 H이고, R_{5c}는 시클로프로필이고, R_{5d}는 H이거나;

(iii) R_{5b}는 -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)C(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, -C(O)NH(시클로프로필), -C(O)O(시클로프로필) 또는 메틸옥사디아졸릴이고, R_{5a}, R_{5c} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

(iv) R_{5b}는 $-CH_3$ 또는 메틸피리디닐이고, R_{5c}는 $-CH_3$이고, R_{5a} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

(v) R_{5a}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$ 또는 $-CH_2OCH_3$이고, R_{5c}는 $-CH_3$이고, R_{5b} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

(vi) R_{5a}는 $-CH_3$이고, R_{5b}는 $-CH_3$ 또는 $-CH_2OCF_2$이고, R_{5c} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

(vii) R_{5a}는 $-CH_3$이고, R_{5c}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2OH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)OCH_3$, $-CH_2NHS(O)_2CH_3$, $-CH_2$(모르폴리닐), $-CH_2$(히드록시아제티디닐) 또는 $-CH_2$(메틸피페라지닐)이고, R_{5b} 및 R_{5d}는 각각 H이거나; 또는

(viii) R_{5a}는 $-CH_2CH_3$이고, R_{5c}는 $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2OCH_3$이고, R_{5b} 및 R_{5d}는 각각 H인

화합물 또는 그의 염.

청구항 9

제4항에 있어서,

R_1은 Cl, -CN 또는 $-OCH_3$이고;

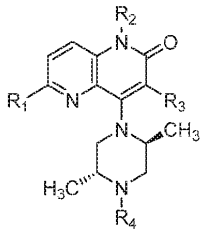
R_2는 $-CH_3$이고;

R_3은 H, F, Cl 또는 -CN인

화합물 또는 그의 염.

청구항 10

제1항에 있어서, 하기 구조를 가지며:



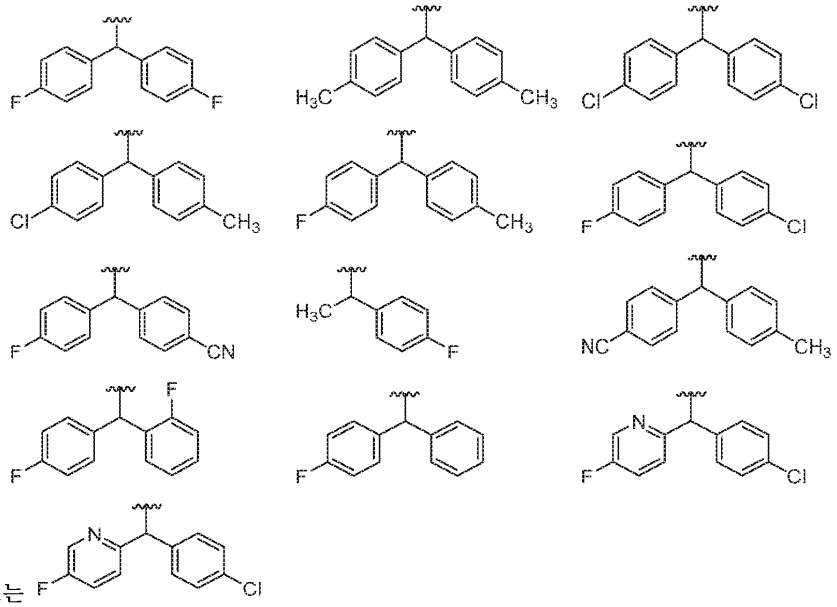
여기서

R_1은 -CN이고;

R_2는 $-CH_3$이고;

R_3은 H, F 또는 -CN이고;

R_4는



또는

인

화합물 또는 그의 염.

청구항 11

제1항에 있어서, 하기인 화합물 또는 그의 염:

8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1-2); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (3); 8-((2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (4); 4-((2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (5); 8-((2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (6); 4-((2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (7); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-3-(플루오로메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (8); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(플루오로메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보

니트릴 (9); (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (10); (S)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (11); (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (12); (S)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (13); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (14); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15-16); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (17); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (18); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-브로모-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (19); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-시클로프로필-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (20); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-브로모-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (21); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5,7-디메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (22); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-시클로프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (23-24); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (25); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (26); 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (27); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (28); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (29); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (30); (R)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (31); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (32); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (33); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (34); (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (35); (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (36); (S)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (37); (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (38); 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일) 피페라진-2-카르복실레이트 (39-40); 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드 (41-42); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-시아노피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (43); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-시아노피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (44-45); 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드 (46-48); 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (49); 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (50-51); 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실산 (52); 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실산 (53-54); 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실산 (55); 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드 (56); 1-(비스 (4-플루오로페닐)메틸)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드 (57-58); 1-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드 (59); 1-(비스(4-플루오

로페닐)메틸)-N-시클로프로필-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일) 피페라진-2-카르복스아미드 (60-61); 이소프로필 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (62-63); 이소프로필 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (64-65); 메틸 (S)-1-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (66); 메틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트 (67-68); 메틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트 (69-70); 메틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트 (71-72); 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (73); 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-3-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (74-75); 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(3-클로로-6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (76-77); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-히드록시프로판-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (78-79); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-플루오로프로판-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (80-81); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (84); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소부티릴피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (86-87); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-히드록시-3-메틸부탄-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (88-89); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-플루오로-3-메틸부탄-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (90-91); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(메톡시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (92-93); 메틸 1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-4-(6-시아노-3-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (94-95); 메틸 1-(비스(4-클로로페닐) 메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (96-97); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-브로모-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (98); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5,7-디메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (99); 8-(4-(비스 (4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (100-101); (R)-4-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (102); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (103); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, 디메틸포름아미드 (104); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, 디메틸포름아미드 (105); 시클로프로필 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (106-107); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (108-109); 6-브로모-4-((2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (110); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (111-112); 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (113); 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일) 피페라진-2-카르복실레이트 (114); 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (115); 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (116-117); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (118); 8-((2R,5S)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (119); 8-((2R,5S)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (120); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오

로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (121-122); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2,3-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (123-124); 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-이소프로필-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (125); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (126); (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (127); (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (128); 8-((2S)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (129-130); 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (131); 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (132); 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (133); (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (134); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (135); 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (136-137); 4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실산 (138); 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드 (139-140); 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드 (141-142); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-시아노피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (143-144); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-시아노피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (145); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (146-148); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(플루오로메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (149-151); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디시클로프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (152-153); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-페닐피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (154-156); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (157); 4-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (158); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (159); 4-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (160); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (161); 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(3-브로모-6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (162); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (163); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (167); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (168); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (169); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (170); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (171); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (172); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (173); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (174); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (175); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (176); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (177); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-

1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (178); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (179); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (180); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (181); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (182); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (183-184); 8-[(2S,5R)-4-[1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-2,2-디메틸프로필]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (185-186); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (187); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (188); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (189-190); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (191-192); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (193-194); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(6-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (197-198); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (197-198); 8-[(2S,5R)-4-[(5-클로로피리딘-2-일)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (201-202); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (201-202); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(6-메틸피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (203-204); 8-[(2S,5R)-4-[(2-에톡시피리딘-3-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (205-206); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[2-(프로판-2-일옥시)피리딘-3-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (207-208); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(2-메톡시피리딘-3-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (209-210); 8-[(2S,5R)-4-[(5-클로로피리딘-2-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (211-212); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (213-214); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (215-216); 7-클로로-8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (217-218); 3-클로로-4-{4-[(4-플루오로페닐)(페닐) 메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (219-220); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{페닐[4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (221-222); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (223-224); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(2-에틸-4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (225-226); 8-[(2S,5R)-4-[(2-에틸-4-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (227-228); 8-[(2S,5R)-4-[(2-에톡시-4-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (229-230); 4-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(2-에틸-4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (231-232); 4-[(2S,5R)-4-[(2-에틸-4-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (233-234); 4-[(2S,5R)-4-[(2-에틸페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (235-236); 8-[(2S,5R)-4-(디페닐메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (237); 4-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐) (페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (238-239); 4-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (240); 4-[(2S,5R)-4-[비스(4-플루오로

페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (241); 8-[(2S,5R)-4-{[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (242); 8-[(2S,5R)-4-{[2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐] 메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (243); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로-2-히드록시페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (244); 8-[(2S,5R)-4-[(2-히드록시페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (245); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (246); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐) 메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (247); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (248); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (249); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (250); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (251); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메틸페닐) 메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (252); 8-[(2S,5R)-4-[(4-시아노-2-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (253); 8-[(2S,5R)-4-{[2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (254); 8-[(2S,5R)-4-[(2-플루오로-6-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (255); 8-[(2S,5R)-4-[1-(2,6-디플루오로페닐)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (256); 8-[(2S,5R)-4-[비스(3-클로로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (257); 8-[(2S,5R)-4-[비스(2-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (258); 8-[(2S,5R)-4-[(2-클로로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (259); 8-[(2S,5R)-4-[(2-클로로-6-시아노페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (260); 8-[(2S,5R)-4-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (261); 8-[(2S,5R)-4-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (262); 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (263); 8-[(2S,5R)-4-벤질-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (264); 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (265); 8-[(2S,5R)-4-[(2-클로로-3,6-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (266); 8-[(2S,5R)-4-[(4-시아노-2,6-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (267); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (268); 8-[(2S,5R)-4-[(2-시아노-6-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (269); 8-[(2S,5R)-4-[비스(3-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (270); 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (271); 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (272); 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디플루오로페닐) (페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (273); 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (274); 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐) 메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (275); 8-[(2S,5R)-4-[(2,3-디플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (276); 8-[(2S,5R)-4-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (277); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (278); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]메틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-

1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (279); 8-[(2S,5R)-4-{[2-메톡시-6-(트리플루오로메틸) 피리딘-4-일]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (280); 8-[(2S,5R)-4-{[2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (281); 8-[(2S,5R)-4-[(3-클로로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (282); 8-[(2S,5R)-4-[(2,4-디플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (283); 8-[(2S,5R)-4-[(2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (284); 8-[(2S,5R)-4-[(2-플루오로페닐)(페닐) 메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (285); 8-[(2S,5R)-4-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (286); 8-[(2S,5R)-4-[(2-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (287); 8-[(2S,5R)-4-[(3,5-디플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (288); 8-[(2S,5R)-4-[(3,5-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (289); 8-[(2S,5R)-4-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (290); 8-[(2S,5R)-4-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (291); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (292); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (293); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (294); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (295); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(페닐) 메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (296); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (297); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-시아노페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (298); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (299); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-플루오로페닐) 메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (300); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (301); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (302); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (303); 8-((2S,5R)-4-((2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (304); 8-((2S,5R)-4-((2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (305); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (306); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (307); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (308-309); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA 염 (310-311); 8-((3R)-4-((4-플루오로페닐)(피리미딘-4-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (312-313); 8-((3R)-4-((4-클로로페닐)(2-메틸피리미딘-5-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (314); 8-((3R)-4-((4-플루오로페닐)(2-메틸피리미딘-4-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (315-316); 8-((3R)-4-((4-플루오로페닐)(피리미딘-5-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (317-318); 8-((3R)-4-((4-클로로페닐) (피리미딘-4-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (319-320); 8-((3R)-4-((2-(tert-부틸)피리미딘-4-일)(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (321); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-

디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (322); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (323-324); 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(4-(트리플루오로메틸) 페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (325-326); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (327-328); 8-((2S,5R)-4-((2,6-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (329 및 336); 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-((3-플루오로페닐) (4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (330-331); 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (332); 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-((2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (333-334); 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (335); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,4-디플루오로페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (337-339); 8-[(2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-[(피리딘-2-일)[4-(트리플루오로메톡시)페닐] 메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (340-341); 8-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(피리딘-2-일(4-(트리플루오로메톡시)페닐) 메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (342-343); 8-((2S,5R)-4-(1-(3,4-디플루오로페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (344); 8-((2R,5S)-2,5-디메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (345-346); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,4-디플루오로페닐) 프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (347-349); 8-((2S,5R)-4-((5-에틸피리딘-2-일)(3-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (350-351); 8-((2S,5R)-4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (352); 8-((2S,5R)-4-(1-(5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-7-일)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (353 및 356-357); 8-((2S,5R)-4-((5-에틸피리딘-2-일)(3-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (354); 8-((2S,5R)-4-((3-클로로페닐)(5-에틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (354-355); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (358-359); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (360-361); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (362 및 364); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(5-메틸피리딘-2-일) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (363-365); 8-((2S,5R)-4-((3,4-디플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (366); 8-((2S,5R)-4-((6-플루오로피리딘-2-일)(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (367-368); 8-((2S,5R)-4-((3-클로로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (369); 8-((2S,5R)-4-((3-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (370-371); 8-((2S,5R)-4-((3-클로로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (372); 8-((2S,5R)-4-((3-클로로-4-메틸페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (373 및 380); 8-((2S,5R)-4-((3-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (374 및 379); 8-((2S,5R)-4-((3,4-디플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (375-376); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(피리딘-2-일(4-(트리플루오로메톡시)페닐) 메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (377-378); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (381 및 382);

8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(피리다진-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (383-384); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(2-메틸피리미딘-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (385); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐) (5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (386); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (387-388); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(2-메틸피리미딘-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (389); 8-((2S,5R)-4-((3-플루오로페닐)(6-메틸피리딘-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (390); 8-((2S,5R)-4-((5-플루오로피리딘-3-일)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (391); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(피리미딘-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (392); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(피리미딘-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (393-394); 8-((2S,5R)-4-((3-플루오로페닐)(6-메틸피리딘-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (395); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(피리미딘-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (396-397); 8-((2S,5R)-4-((3-클로로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (398); 8-((2S,5R)-4-((3-클로로-4-메틸페닐)(5-메틸피리딘-2-일) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (399); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (400); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(2-메틸피리미딘-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (401); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(피리미딘-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (402); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (403); 8-((2S,5R)-4-((3-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (404); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(피리딘-2-일(4-(트리플루오로메톡시) 페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (405); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(2-메틸피리미딘-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (406); 8-((2S,5R)-4-(비스(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (407); 8-((2S,5R)-4-((2-(tert-부틸)피리미딘-4-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (408-409); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(2-메틸피리미딘-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (410); 8-((2S,5R)-4-(1-(3,4-디플루오로페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (411); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (412); 8-((3R)-4-((4-클로로페닐)(2-메틸피리미딘-5-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (413-414); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (415); 8-((2S,5R)-4-((5-플루오로피리딘-3-일)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (416); 8-((2S,5R)-4-((3-플루오로페닐)(6-메틸피리딘-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (417); 8-((2S,5R)-5-에틸-4-((4-플루오로페닐)(2-메틸피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (418-419); 8-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (420-421); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐) (피리딘-2-일)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (422-423); 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸-1-d)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 및 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸-1-d)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (424-425); 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸-1-d)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (426-427); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸-1-d)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (428-

429); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((2,4,6-트리플루오로페닐)메틸-d2)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (430); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (431); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(2,4,6-트리플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (432); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (433); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (434); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (435-436); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (437, 439, 및 442); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (438 및 440-441); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(6-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (443); 8-((2S,5R)-4-((5-플루오로피리딘-2-일)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (444); 8-((2S,5R)-4-((3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)(3-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (445); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (446); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (447); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (448); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (449); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((6-메틸피리딘-2-일)(p-톨릴)메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (450); 8-((2S,5R)-4-((3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (451); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (452-453); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((5-메틸피리딘-2-일)(p-톨릴)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (454, 457); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (455-456); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-플루오로-2,2-디메틸-2,3-디히드로벤조푸란-7-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (458-459); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((4-메틸피리딘-2-일)(p-톨릴)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (460-461); 8-((2S,5R)-4-((5-플루오로피리딘-2-일)(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (462, 466, 468); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (463-464); 8-((2S,5R)-4-((2,2-디메틸-2,3-디히드로벤조푸란-7-일)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (465, 467); 8-((2S,5R)-4-((3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (469); 8-((2S,5R)-4-((3-플루오로페닐)(6-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (470); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(6-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (471); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(4-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (472-474); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((1-메틸-1H-인다졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (475); 8-((2S,5R)-4-((6-플루오로피리딘-2-일)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (476, 478-479); 8-((2S,5R)-4-(시클로프로필(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (480-481); 8-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-메톡시페닐)에틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (482-483); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (484); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((4-메틸피리딘-2-일)(p-톨릴)메틸) 피페라

진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (485); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-클로로-4,5-디플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (486); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (487); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(2,4,6-트리플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (488-489, 555); 8-[(2S,5R)-4-[2-플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (556); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (557-558); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (559-560); 8-((2S,5R)-4-(2-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (561); 8-((2S,5R)-4-(4-(1-시아노시클로프로필)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (567); 8-((2S,5R)-4-((1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (568-569); 7-(디플루오로메틸)-8-((2S,5R)-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (570); 8-((2S,5R)-4-(3-(디메틸아미노)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (573); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)프로필-1-d)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (574-575); 8-((2S,5R)-4-(2-시아노-4-(트리플루오로메톡시) 벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (581); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (582-583); 8-((2S,5R)-4-(3-시아노-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (584); 8-((2S,5R)-4-(4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (585); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(3-(트리플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (586); 8-((2S,5R)-4-(4-(tert-부틸)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (587); 8-((2S,5R)-4-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (588); 8-((2S,5R)-4-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (589); 8-((2S,5R)-4-(4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (590); 8-((2S,5R)-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (591); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-디플루오로-4-히드록시페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (592); 8-((2S,5R)-4-(2-브로모-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (593); 8-((2S,5R)-4-(3-이소프로폭시벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (594); 8-((2S,5R)-4-(2-이소프로폭시벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (595); 8-((2S,5R)-4-((1-에틸-3-플루오로-1H-인돌-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (596); 8-((2S,5R)-4-(4-플루오로-2-이소프로폭시벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (598); 8-((2S,5R)-4-(3-에톡시벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (599); 8-((2S,5R)-4-(2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (601); 8-((2S,5R)-4-(4-이소프로필벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (602); 8-((2S,5R)-4-(4-클로로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (603); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((1-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (606); 8-((2S,5R)-4-(2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (607); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (608); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (609); 8-((2S,5R)-4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (610); 8-((2S,5R)-4-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라

진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (611); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (623); 8-((2S,5R)-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (624); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로-4-히드록시페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (625); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (626); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-디플루오로-4-히드록시페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (627-628); 8-((2S,5R)-4-(3-브로모-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (629); tert-부틸 8-{[(2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일]메틸}-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-4-카르복실레이트 (630); 8-[(2S,5R)-4-[(4-아세틸-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-8-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (631); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-(2-페닐에틸)피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (632); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[2-(4-메틸페닐)에틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (633); 8-[(2S,5R)-4-[(3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-8-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (634); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[(4-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-5-일)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (635); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{1-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (636-637); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[1-(퀴놀린-5-일)에틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (638-639); 8-[(2S,5R)-4-[1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (640-641); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]에틸} 피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (642-643); 8-[(2S,5R)-4-[1-(5-메톡시피리딘-2-일)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (644-645); 8-[(2S,5R)-4-[1-(4-시클로프로필-1,3-티아졸-2-일)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (646-647); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[1-(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)에틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (648-649); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[1-(퀴녹살린-6-일) 에틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (650-651); 8-[(2S,5R)-4-{1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]에틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (652-653); 8-[(2S,5R)-4-[1-(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (654-655); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (656-657); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메톡시페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (658-659); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-메톡시페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (660-661); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐) [4-(모르폴린-4-일)페닐]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (662-663); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[2-(모르폴린-4-일)페닐]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (664-665); 8-[(2S,5R)-4-{[4-(디플루오로메틸) 페닐](4-플루오로페닐)메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (666-667); 8-[(2S,5R)-4-[(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-4-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (668-669); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐) (페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (670-671); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[3-(모르폴린-4-일)페닐]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (672-673); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(피라진-2-일) 메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (674-675); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(피리미딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (676-677); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (678-679); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-

6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (680-681); 8-[(2S,5R)-4-[(2,4-디플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (682-683); 8-[(2S,5R)-4-[(2,4-디플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (684-685); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(5-메톡시피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (686-687); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-메탄술포닐페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (688-689); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)[5-(프로판-2-일옥시)피리딘-2-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (690-691); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (692-693); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)({피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일})메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (694-695); 8-[(2S,5R)-4-{[6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일](4-플루오로페닐)메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (696-697); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)({피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일})메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (698-699); 8-((2S,5R)-4-((4-시클로프로필티아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5, 6-디히드로-1, 5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (700-701); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (702-703); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (704-705); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,2-옥사졸-3-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (706-707); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (708); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,3-옥사졸-4-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (709-710); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,3-티아졸-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (711-712); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (713-714); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,2-티아졸-4-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (715-716); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,3-옥사졸-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (717-718); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,2-티아졸-5-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (719-720); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,3-티아졸-4-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (721-722); 8-[(2S,5R)-4-[(2-시클로프로필-1,3-티아졸-4-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (723-724); 8-[(2S,5R)-4-[(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (725-726); 8-[(2S,5R)-4-[(2-시클로프로필-1,3-티아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (727-728); 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (729-730); 8-((2S,5R)-4-((5-(tert-부틸)이속사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (731-732); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-메틸이속사졸-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (733-734); 8-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (735-736); 8-[(2S,5R)-4-[(3-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐) 메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (737-738); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[3-(옥산-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (739-740); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[3-(4-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (741-742); 8-[(2S,5R)-4-{[3-(디플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일](4-플루오로페닐)메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (743-744);

8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐) (3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (745-746); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[3-(프로판-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (747-748); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐) [3-(모르폴린-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (749-750); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (751-752); 8-[(2S,5R)-4-[(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (753-754); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (755); tert-부틸 3-(5-{[(2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일](4-플루오로페닐)메틸}-1,2,4-옥사디아졸-3-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (756-757); 8-[(2S,5R)-4-[(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (758-759); 8-[(2S,5R)-4-[(4-브로모페닐)(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (760-761); 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (762-763); 8-((2S,5R)-4-((5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (764-765); 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (766-767); 8-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (768-769); 8-((2S,5R)-4-((1-(tert-부틸)-1H-테트라졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (770-771); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-이소프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (772-773); 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (774-775); 8-((2S,5R)-4-((4-시클로프로필옥사졸-2-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (776-777); 8-[(2S,5R)-4-[(4-tert-부틸-1,3-옥사졸-2-일)(4-플루오로페닐) 메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (778-779); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-디플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (780-781); 8-[(2S,5R)-4-[1-(4-플루오로페닐)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (782-783); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[1-(4-메틸페닐)에틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (784-785); 4-{1-[(2R,5S)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일]에틸}벤조산 (786-787); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (788); 8-[(2S,5R)-4-[1-(4-브로모페닐)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (789-790); 8-[(2S,5R)-4-[1-(4-클로로페닐)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (791-792); 메틸 4-{1-[(2R,5S)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일]에틸}벤조에이트 (793-794); 메틸 3-{1-[(2R,5S)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일]에틸}벤조에이트 (795-796); 8-[(2S,5R)-4-[1-(2-플루오로페닐) 에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (797-798); 8-[(2S,5R)-4-[1-(5-메톡시피리딘-2-일)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (799-800); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (801-802); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[1-(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)에틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (803-804); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-클로로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (805); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (806); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-

1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (807-808); 8-[(2S,5R)-4-[(2-에틸페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (809-810); 8-[(2S,5R)-4-[(4-에틸페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (811-812); 8-[(2S,5R)-4-[(3,5-디플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (813-814); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐) (6-메틸피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (815-816); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (817-818); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (819 및 822); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (820-821); 8-[(2S,5R)-4-[(4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (823-824); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (825-826); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (827-828); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (829-830); 8-[(2S,5R)-4-[(2-클로로-4-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (831-832); 8-[(2S,5R)-4-[(5-플루오로피리딘-2-일)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (833); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (834-835); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (836-837); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메톡시페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (838-839); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (840-841); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (842-843); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (844-845); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (846-847); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (848-849); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,2-옥사졸-3-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (850-851); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (852-853); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,2-티아졸-5-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (854-855); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,3-티아졸-4-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (856-857); 8-[(2S,5R)-4-[(2-시클로프로필-1,3-티아졸-4-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (858-859); 8-[(2S,5R)-4-[(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (860-861); 8-[(2S,5R)-4-[(3-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (862-863); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (864-865); 8-[(2S,5R)-4-[(5-tert-부틸-1,2-옥사졸-3-일) (4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (866-867); 8-[(2S,5R)-4-[(5-시클로프로필-1,2-옥사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (868-869); 8-[(3R)-4-[비스(4-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (870); 8-[(3R)-4-[(4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-

1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (871); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)(4-시아노페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (872-873); 8-[(3R)-4-[(3,5-디플루오로페닐) (페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (874-875); 8-[(3R)-4-[(2-에틸페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (876-877); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (878-879); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (880-881); 8-[(3R)-4-[(2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (882-883); 8-[(3R)-4-[(4-에틸페닐)(4-플루오로페닐) 메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (884-885); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)(페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (886-887); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (888-889); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로피리딘-2-일)(4-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (890 및 892); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (891 및 893); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐) (2-메톡시피리딘-3-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (894-895); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (896-897); 8-[(3R)-4-[(5-플루오로피리딘-2-일) (4-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (898-899); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (900-901); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (902-903); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (904); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(6-메틸피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (905-906); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (907); 8-[(3R)-4-[(5-시아노피리딘-2-일)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (908); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일) 메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (909); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (910); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (911); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (912); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐) (3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (913); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)[4-(트리플루오로메틸) 페닐]메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (914); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (915); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (916-917); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (918-919); 8-[(3R)-4-[(4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (920); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)[6-(트리플루오로메틸) 피리딘-2-일]메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (921-922); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (923); 8-[(3R)-4-[(5-시아노피리딘-2-일)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (924); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (925); 8-[(3R)-4-[(3-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (926-927); 8-[(3R)-4-[(3-클로로페닐) (5-메틸피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카

르보니트릴 (928-929); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (930-931); 8-[(3R)-4-[(5-클로로피리딘-2-일)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (932-933); 8-[(3R)-4-[(2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-일)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (934-935); 8-[(3R)-4-[(5-클로로피리딘-2-일)(4-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (936-937); 8-[(3R)-4-[(2-클로로-4-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (938); 8-[(3R)-4-[(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-4-일)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (939-940); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (941-942); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(피라진-2-일) 메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (943); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (944-945); 8-[(3R)-4-[(2,4-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (946-947); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로페닐)[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (948-949); 8-[(3R)-4-[1-(2,6-디플루오로페닐)에틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (950-951); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[1-(4-메틸페닐)에틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (952-953); 8-[(3R)-4-[1-(4-시아노페닐)에틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (954-955); 8-[(3R)-4-[1-(3,4-디플루오로페닐)에틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (956); 8-[(3R)-4-[1-(4-플루오로페닐)에틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (957 및 959); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸} 피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (958 및 962); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (960-961); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[1-(피리딘-2-일)에틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (963 및 965); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[1-(6-메틸피리딘-2-일) 에틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (964); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (966 및 968); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (967); 8-[(3R)-4-[1-(2,4-디플루오로페닐)에틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7- 디카르보니트릴 (969-970); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (971-972); 4-{1-[(2R)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-메틸피페라진-1-일]에틸}벤조산 (973-974); 8-[(3R)-4-[1-(4-브로모페닐)에틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (974-975); 8-[(3R)-4-[1-(2,5-디메틸페닐)에틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (976-977); 8-[(3R)-4-[1-(4-클로로페닐)에틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (978-979); 메틸 4-{1-[(2R)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-메틸피페라진-1-일]에틸}벤조에이트 (980-981); 메틸 3-{1-[(2R)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-메틸피페라진-1-일]에틸}벤조에이트 (982-983); 8-[(3R)-4-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (984); 8-[(3R)-4-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (985); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (986); 8-[(3R)-4-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (987); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[(6-메틸피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (988); 8-[(3R)-4-[(6-시아노피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (989); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[(피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (990); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸}피페라진-1-일]-6-옥소-

5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (991); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[(퀴놀린-2-일)메틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (992); 8-[(3R)-4-[(2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (993); 8-[(3R)-4-({[1,1'-비페닐]-4-일}메틸)-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (994); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (995); 8-[(3R)-4-[(3,4-디클로로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (996); 8-[(3R)-4-[(2-클로로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (997); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[(피리딘-3-일)메틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (998); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{[2-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸} 피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (999); 8-[(3R)-4-[(3,5-디메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1000); 8-[(3R)-4-[(5-플루오로-2-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1001); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로-4-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1002); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1003); 8-[(3R)-4-({[1,1'-비페닐]-3-일}메틸)-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1004); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1005); 8-[(3R)-4-[(2-플루오로-5-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1006); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[(4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1007); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1008); 8-[(3R)-4-[(2-시아노페닐) 메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1009); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로-2-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1010); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1011); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[(3-메틸페닐) 메틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1012); 8-[(3R)-4-[(4-tert-부틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1013); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1014); 8-[(3R)-4-[(4-클로로-3-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1015); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1016-1017); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1018-1019); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,3-옥사졸-4-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1022-1023); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,3-티아졸-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1024-1025); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1026-1027); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,2-티아졸-4-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1028); 8-[(3R)-4-[(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1029-1030); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1031); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-클로로페닐) 메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1032); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1033-1034); 8-[(2S,5R)-4-[(4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1035-1036); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸] 피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1037-1038); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(4-플루오로페닐)[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일] 메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1039-1040); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(3-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸] 피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보

니트릴 (1041-1042); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1043-1044); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(4-플루오로페닐)[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1045-1046); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(3-플루오로페닐)(5-메톡시피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1047-1048); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[1-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1049-1050); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-{1-[4-(트리플루오로메틸)페닐] 에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1051-1052); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1053-1054); 8-[(2S,5R)-4-[1-(2,4-디플루오로페닐)에틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1055-1056); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-{1-[2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]프로필}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1057-1058); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]프로필}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1059-1060); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(4-플루오로페닐) 메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1061); 8-[(2S,5R)-4-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1062); 8-[(2S,5R)-4-[(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1063); 8-[(2S,5R)-4-[(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1064-1065); 8-[(2S,5R)-4-[(4-시클로프로필-1,3-티아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1066-1067); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(4-플루오로페닐)(1,3-옥사졸-4-일)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1068-1069); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(4-플루오로페닐) (1,3-티아졸-4-일)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1070-1071); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(4-플루오로페닐)(1,2-옥사졸-3-일)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1072-1073); 8-[(2S,5R)-4-[(5-시클로프로필-1,2-옥사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1074-1075); 8-[(2S,5R)-4-벤질-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1076); 8-[(2S,5R)-4-[(2,4-디플루오로페닐) 메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1077); 8-[(2S,5R)-4-[(2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1078); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1079); 8-[(2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1080); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-{[2-메톡시-4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1081); 8-[(2S,5R)-4-[(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1082); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-[1-(4-플루오로페닐)에틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1083-1084); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-{1-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1085-1086); 8-[(2S,5R)-4-[1-(2,4-디플루오로페닐)에틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1087-1088); 8-[(2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-[1-(2,4,6-트리플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1089-1090); 8-[(2S,5R)-4-[1-(3,4-디플루오로페닐)에틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1091-1092); 8-[(2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1093-1094); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-{1-[2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1095-1096); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1097); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-메틸페닐)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1098); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-클로로페닐)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1099); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-

일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1100-1101); 8-[(2S,5R)-4-[(4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1102-1103); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-[(4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1104-1105); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-[(4-플루오로페닐)[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1106-1107); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-[(3-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1108-1109); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1110-1111); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-[(4-플루오로페닐)[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1112-1113); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-[(4-플루오로페닐)(1,2-옥사졸-3-일)메틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1114-1115); 8-[(2S,5R)-4-[(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1116-1117); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1118); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-메틸페닐)메틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1119); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-클로로페닐)메틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1120); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1121-1122); 8-[(2S,5R)-4-[(4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1123-1124); 8-[(2S,5R)-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1125-1126); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1127-1128); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1129-1130); 8-[(2S,5R)-2-에틸-4-[(4-플루오로페닐)[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1131-1132); 8-[(2S,5R)-2-에틸-4-[(4-플루오로페닐)[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1133-1134); 8-[(2S,5R)-2-에틸-4-[1-(4-플루오로페닐)에틸]-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1135-1136); 8-[(2S,5R)-4-[1-(2,4-디플루오로페닐) 에틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1137-1138); 8-[(2S,5R)-4-[1-(3,4-디플루오로페닐)에틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1139-1140); 8-[(2S,5R)-2-에틸-5-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸} 피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1141-1142); 8-[(2S,5R)-2-에틸-5-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1143-1144); 8-[(2S,5R)-4-{1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]에틸}-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1145); 8-[(2S,5R)-2-에틸-5-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]프로필}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1146-1147); 8-[(2S,5R)-2-에틸-5-메틸-4-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1148); 8-[(2S,5R)-2-에틸-5-메틸-4-[(3,4,5-트리플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1149); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1150); 8-[(2S,5S)-4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1151); 8-[(2S,5S)-4-[비스(4-클로로페닐)메틸]-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1152); 8-[(2S,5S)-4-[(3-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1153-1154); 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1155); 8-[(2S,5S)-4-[비스(4-메틸페닐) 메틸]-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1156); 8-((2S,5S)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐) 메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1157-1158); 8-((2S,5S)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히

드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1159-1160); 8-[(2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-[(3,4,5-트리플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1161); 8-[(2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1162-1163); 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(에톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1164); N-(((2R,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-메틸피페라진-2-일)메틸)아세트아미드 (1165); 메틸 (((2R,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-메틸피페라진-2-일)메틸)카르바메이트 (1166); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸-5-(모르폴리노메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1167); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-5-[(3-히드록시아제티딘-1-일)메틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1168); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-5-[(디메틸아미노)메틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1169); 8-((2S,5S)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2-에틸-5-(메톡시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1170-1171); 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1172); 8-[(2R,5R)-4-[비스(4-메틸페닐)메틸]-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1173); 8-[(2R,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1174-1175); 8-[(2R,5R)-4-[(4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1176-1177); 8-[(2R,5R)-4-[1-(4-플루오로페닐) 에틸]-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1178-1179); 8-[(2R,5R)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1180-1181); 8-[(2R,5R)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1182); 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1183); 8-(4-(2-클로로-4-플루오로벤질)-3-((디플루오로메톡시) 메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1184-1185); 8-{4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-3-[(디플루오로메톡시)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1186-1187); 8-((2S,5R)-4-(2-(디플루오로메톡시)-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1188-1189); 8-[(2S,5R)-4-{시클로프로필[4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1190); 4-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}피페라진-1-일]-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (1191-1192); 8-[(2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-페닐부틸)피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1193-1194); 8-[(2S,5R)-4-{2-시클로헥실-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐] 에틸}-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1195-1196); 8-[(2S,5R)-4-{[2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1197); 8-[(2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐] 프로필}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1198-1199); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1200-1201); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1202-1203); 8-((2S,5R)-4-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1204-1205); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1206-1207); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1208-1209); 8-((2S,5R)-4-(1-(3-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1210-1211); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1212-1213); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1214-1215); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)에

틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1216-1217); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1218-1219); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐) 프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1220-1221); 8-((2S,5R)-4-(1-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1222-1223); 8-((2S,5R)-4-(1-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1224-1225); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시아노-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1226-1227); 8-((2S,5R)-4-(1-(5-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1228-1229); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1230); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1231-1232); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-이소프로필페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1233-1234); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(3,4,5-트리플루오로벤질)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1235); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1236-1237); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일) 페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1238-1239); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3,4,5-트리플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1240-1241); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1242-1243); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,5-디플루오로-4-메톡시페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1244-1245); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4,5-디메톡시페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1246-1247); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1248-1249); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-시아노시클로프로필)-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1250-1251); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-시아노시클로프로필)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1253-1254); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로-3-메틸페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1255); 8-((2S,5R)-4-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1256-1257); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1258-1259); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(2-메틸벤조[d]옥사졸-4-일)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1260-1261); 8-((2S,5R)-4-(1-(3-시아노-4-플루오로페닐) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1262); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(2-메틸벤조[d]티아졸-6-일)에틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1263-1264); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(메톡시메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1265-1266); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1267-1268); 8-((2S,5R)-4-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1269-1270); 8-((2S,5R)-4-(1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1271-1272); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1273-1274); 8-((2S,5R)-4-(4-에톡시-2,6-디플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1275-1276); 8-((2S,5R)-4-(2-메톡시-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1277-1278); 8-((2S,5R)-4-(2-히드록시-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1279-1280); 8-((2S,5R)-4-(1-(5-시클로프로필이속사졸-3-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1281-1282); 8-((2S,5R)-4-(1-(5-(tert-부틸)이속사졸-3-일)에틸)-2,5-디메틸

피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1283-1284); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1285-1286); 8-((2S,5R)-4-((2-(디메틸포스포릴)페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1287-1288); 8-((2S,5R)-4-(4-(디메틸포스포릴)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1289); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(디메틸포스포릴)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1290-1291); 8-((2S,5R)-4-((4-(디메틸포스포릴)페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1292-1293); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(디메틸포스포릴)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1294-1295); 8-((2S,5R)-4-((3-(1-아세틸아제티딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1296-1297); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(3-(1-메틸아제티딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1298-1299); 8-((2S,5R)-4-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1300-1301); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1302-1303); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-메톡시-3-(2-모르폴리노에톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1304-1305); 8-((2S,5R)-4-(1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1306-1307); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-2-메틸프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1308-1309); 8-((2S,5R)-4-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1310-1311); 8-((2S,5R)-4-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-메톡시프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1312-1313); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로-2-(메톡시메틸) 페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1314-1315); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로-3-(메톡시메틸) 페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1316-1317); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-(메틸티오)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1318-1319); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시아노-3-(2-메톡시에톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1320-1321); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시아노-3-(2-(디메틸아미노)에톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1322-1323); 8-((2S,5R)-4-(1-(6-이소프로폭시피리딘-3-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1324-1325); 8-((2S,5R)-4-(2-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1326-1327); 8-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1328-1329); 8-((2S,5R)-4-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1330); 8-((2S,5R)-4-(4-클로로-2-플루오로벤질)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1331); 8-((2S,5R)-5-에틸-4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1332); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1333-1334); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-(히드록시메틸)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1335); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1336-1337); 8-((2S,5R)-4-((4-시클로프로필티아졸-2-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1338-1339); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1340-1341); 8-((2S,5R)-4-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1342); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-

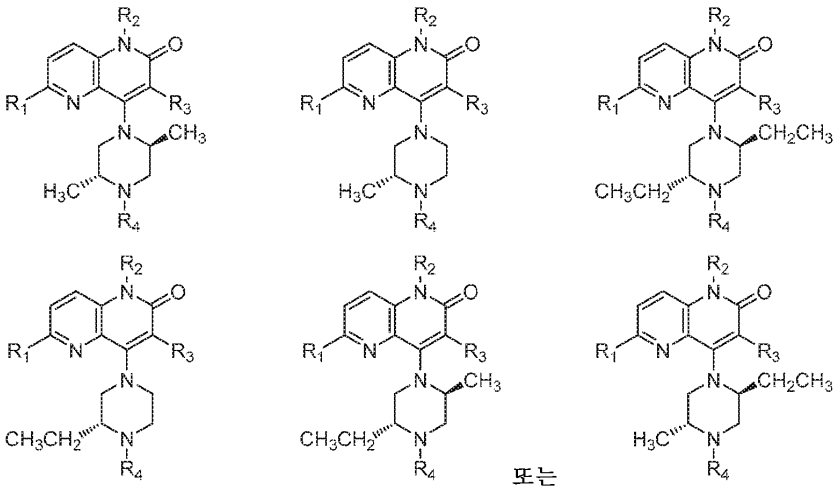
일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1343-1344); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시아노페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1345-1346); 8-((2S,5R)-5-에틸-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1347); 8-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)에틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1348-1349); 8-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-메톡시페닐) 에틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1350-1351); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1352-1353); 8-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(3,4,5-트리플루오로벤질)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1354); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1355-1356); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1357-1358); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1359-1360); 8-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-((4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1361-1362); 8-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(4-(트리플루오로메톡시) 벤질)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1363); 8-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1364-1365); 8-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-메톡시페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1366-1367); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1368-1369); 8-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1370); 8-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1371-1372); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1373-1374); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1375-1376); 8-((2S,5R)-2-에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1377-1378); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1379); 8-((2S,5R)-2-에틸-4-(1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1380-1381); 8-((2S,5R)-2-에틸-5-메틸-4-(1-(3,4,5-트리플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1382-1383); 8-((2S,5R)-2-에틸-4-(1-(3-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1384-1385); 8-((2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1386-1387); 8-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1388-1389); 8-((2S,5S)-4-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1390); 8-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(이속사졸-3-일)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1391-1392); 8-((2S,5S)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1393-1394); 8-((2S,5S)-4-((4-시클로프로필티아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1395-1396); 8-((2S,5S)-5-(에톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1397-1398); 8-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(이속사졸-3-일) 메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1399-1400); 8-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1401-1402); 8-((2S,5S)-5-(에톡시메틸)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티

리딘-2-카르보니트릴 (1403-1404); 8-((2S,5S)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1405-1406); 8-((2S,5S)-4-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)-2-에틸-5-(메톡시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1407); 8-((2S,5S)-2-에틸-5-(메톡시메틸)-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1408-1409); N-(((2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-메틸피페라진-2-일)메틸)메탄술폰아미드 (1410); 8-((2S,5R)-5-(시아노메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1411-1412); 8-((2S,5R)-5-((디메틸아미노) 메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1413-1414); 5-메틸-8-((2S,5R)-2-메틸-5-(모르폴리노메틸)-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1415-1416); 5-메틸-8-((2S,5R)-2-메틸-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1417-1418); 8-((2R,5R)-2-(히드록시메틸)-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1419-1420); 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1421); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노티오펜-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1422); 8-((2S,5R)-4-((1-시클로프로필-1H-테트라졸-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1423); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((5-메틸이속사졸-3-일) 메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1424); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((3-페닐이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1425); 8-((2S,5R)-4-((3,5-디메틸이속사졸-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1426); 8-((2S,5R)-4-((3-(2-시아노페닐)이속사졸-5-일) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1427); 8-((2S,5R)-4-(이속사졸-4-일메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1428); 8-((2S,5R)-4-((2-(3-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1429-1430); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((5-메틸이속사졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1431); 8-((2S,5R)-4-((5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1432); 8-((2S,5R)-4-(벤조[d]이속사졸-3-일메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1433); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((2-(티오펜-2-일)옥사졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1434); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1435); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((5-(트리플루오로메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1436); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1437-1438); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1439-1440); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(tert-부톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1441-1442); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(tert-부톡시)페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1443-1444); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-시클로프로필에톡시)페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1445-1446); 8-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)프로필)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1447-1448); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1449-1450); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1451); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1452); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-시클로프로필에톡시)페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디

히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1453); 또는 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)시클로프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1454).

청구항 12

제1항에 있어서, 하기인 화합물 또는 그의 염.



또는

청구항 13

암 또는 바이러스 감염의 치료를 위한, 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 암이 결장암, 췌장암, 유방암, 전립선암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 신암, 두경부암, 림프종, 백혈병 및 흑색종으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 상호 참조

[0002] 본 출원은 2018년 6월 27일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/690,439 및 2019년 4월 30일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/840,459를 우선권 주장하며, 이들 각각은 그 전문이 본원에 포함된다.

[0003] 설명

[0004] 본 발명은 일반적으로 T 세포를 활성화시키고/거나, T 세포 증식을 촉진시키고/거나, 항종양 활성을 나타내는 치환된 나프티리디논 화합물에 관한 것이다. 치환된 나프티리디논 화합물, 이러한 화합물을 포함하는 조성물 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다. 추가로, 본 발명은 증식성 장애, 예컨대 암 및 바이러스 감염의 치료에 유용한 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 인간 암은 수많은 유전적 및 후성적 변경을 보유하여, 면역계에 의해 잠재적으로 인식가능한 신생항원을 생성한다 (Sjoblom et al. (2006) Science 314:268-74). T 및 B 림프구로 구성된 적응 면역계는 다양한 종양 항원에

반응하는 광범위한 능력 및 정교한 특이성과 함께, 강력한 항암 잠재력을 갖는다. 추가로, 면역계는 상당한 가소성 및 기억 성분을 나타낸다. 모든 이들 적응 면역계 속성의 성공적인 활용은 면역요법을 모든 암 치료 양식 중에서 특별한 것으로 만들 것이다. 그러나, 암에 대한 내인성 면역 반응이 전임상 모델 및 환자에서 관찰되긴 하지만, 이러한 반응은 효과적이지 못하고, 정착된 암은 "자기"로서 간주되어 면역계에 의해 관용된다. 이러한 관용 상태에 기인하여, 종양은 항종양 면역을 능동적으로 파괴하기 위해 몇 가지 별개의 메카니즘을 악용할 수 있다. 이들 메카니즘은 기능장애성 T-세포 신호전달 (Mizoguchi et al., (1992) Science 258:1795-98), 억제성 조절 세포 (Facciabene et al., (2012) Cancer Res. 72:2162-71), 및 면역 파괴를 피하기 위해, 정상 조직을 부수적 손상으로부터 보호하고 적응 면역 반응의 강도를 하향-조정하는 역할을 하는 내인성 "면역 체크포인트"의 종양에 의한 편입 (Topalian et al., (2012) Curr. Opin. Immunol. 24:1-6; Mellman et al. (2011) Nature 480:480-489)을 포함한다.

[0006] 디아실글리세롤 키나제 (DGK)는 디아실글리세롤의 포스파티드산으로의 전환을 매개함으로써 TCR 신호전달 경로를 통해 전파되는 T 세포 기능을 종결시키는 지질 키나제이다. 따라서, DGK는 세포내 체크포인트로서의 역할을 하고, DGK의 억제는 T 세포 신호전달 경로 및 T 세포 활성화를 증진시키는 것으로 예상된다. 지지 증거는 과민반응성 T 세포 표현형 및 개선된 항종양 면역 활성을 나타내는 DGKα 또는 DGKζ의 녹-아웃 마우스 모델을 포함한다 (Riese M.J. et al., Journal of Biological Chemistry, (2011) 7: 5254-5265; Zha Y et al., Nature Immunology, (2006) 12:1343; Olenchock B.A. et al., (2006) 11: 1174-81). 추가로, 인간 신세포 암종 환자로부터 단리된 종양 침윤 림프구는 DGKα를 과다발현하여 억제된 T 세포 기능을 유발하는 것으로 관찰되었다 (Prinz, P.U. et al., J Immunology (2012) 12:5990-6000). 따라서, DGKα 및 DGKζ는 암 면역요법을 위한 표적으로서 간주된다 (Riese M.J. et al., Front Cell Dev Biol. (2016) 4: 108; Chen, S.S. et al., Front Cell Dev Biol. (2016) 4: 130; Avila-Flores, A. et al., Immunology and Cell Biology (2017) 95: 549-563; Noessner, E., Front Cell Dev Biol. (2017) 5: 16; Krishna, S., et al., Front Immunology (2013) 4:178; Jing, W. et al., Cancer Research (2017) 77: 5676-5686).

[0007] DGKα 및 DGKζ 중 하나 또는 둘 다의 억제제로서 유용한 화합물에 대한 필요가 남아있다. 추가적으로, 다른 디아실글리세롤 키나제, 단백질 키나제 및/또는 다른 지질 키나제에 비해 선택성을 갖는, DGKα 및 DGKζ 중 하나 또는 둘 다의 억제제로서 유용한 화합물에 대한 필요가 남아있다.

[0008] 따라서, T 세포 활성화를 회복시키고/거나, 항원 역치를 저하시키고/거나, 항종양 기능을 증진시키고/거나, 1종 이상의 내인성 면역 체크포인트, 예컨대 PD-1, LAG-3 및 TGFβ의 억제 효과를 극복하는데 안전하고 효과적인 작용제는 증식성 장애, 예컨대 암, 뿐만 아니라 바이러스 감염을 갖는 환자의 치료를 위한 중요한 부가물일 것이다.

[0009] 본 출원인은 DGKα 및 DGKζ 중 하나 또는 둘 다의 억제제로서의 활성을 갖는 화합물을 발견하였다. 추가로, 본 출원인은 DGKα 및 DGKζ 중 하나 또는 둘 다의 억제제로서의 활성을 갖고 다른 디아실글리세롤 키나제, 단백질 키나제 및/또는 다른 지질 키나제에 비해 선택성을 갖는 화합물을 발견하였다. 이들 화합물은 이들의 약물성에 중요한 바람직한 안정성, 생체이용률, 치료 지수 및 독성 값을 갖는 제약으로서 유용한 것으로 제공된다.

발명의 내용

[0010] 본 발명은 DGKα, DGKζ 또는 DGKα 및 DGKζ 둘 다의 억제제로서 유용한 화학식 (I)의 치환된 나프티리디논 화합물, 그의 염 및 전구약물을 제공한다.

[0011] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명은 또한 포유동물 환자에게 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, DGKα, DGKζ 또는 DGKα 및 DGKζ 둘 다의 활성과 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0013] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 염을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.

[0014] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

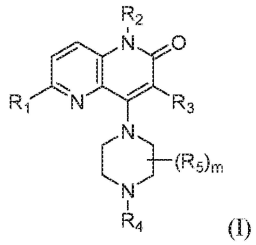
[0015] 본 발명은 또한 증식성 장애, 예컨대 암 및 바이러스 감염의 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0016] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물은 바이러스 감염 및 다양한 증식성 장애, 예컨대 암을 치료하거나, 예방하거나 또는 치유하는데 사용될 수 있다. 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물은 다양한 치료 영역의 질환 또는 장애, 예컨대 바이러스 감염 및 암을 치료하거나, 예방하거나 또는 그의 진행을 늦추는데 유용하다.

[0017] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 본 발명의 제1 측면은 하기 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염을 제공한다:



(I)

[0019]

[0020] 여기서

[0021] R_1은 H, F, Cl, Br, -CN, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nR_e$ 또는 $-P(O)R_eR_e$이고;

[0022] 각각의 R_{1a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$ 또는 $-NR_aR_a$이고;

[0023] 각각의 R_a는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0024] 각각의 R_e는 독립적으로 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0025] R_2는 H, 0 내지 4개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-3} 알킬 또는 0 내지 4개의 R_{2a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬이고;

[0026] 각각의 R_{2a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, -O(C_{1-2} 알킬), C_{3-4} 시클로알킬, C_{3-4} 알케닐 또는 C_{3-4} 알키닐이고;

[0027] R_3은 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{3-4} 시클로알킬, C_{3-4} 플루오로시클로알킬 또는 $-NO_2$이고;

[0028] R_4는 $-CH_2R_{4a}$, $-CH_2CH_2R_{4a}$, $-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$, $-CHR_{4a}R_{4b}$ 또는 $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$이고;

[0029] R_{4a} 및 R_{4b}는 독립적으로 하기이거나:

[0030] (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_2R_e$ 또는 $-NR_aS(O)_2R_e$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0031] (ii) F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-4} 히드록시알킬, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CH)_{1-3}O(C_{1-3}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH)_{1-3}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-3}$ 알킬$)_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-O(CH_2)_{1-2}(C_{3-6}$ 시클로알킬), $-O(CH_2)_{1-2}$(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴; 또는

[0032] (iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬) 및 C_{3-6} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로

아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나;

[0033] 또는 R_{4a} 및 R_{4b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_f로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0034] 각각의 R_f는 독립적으로 F, Cl, Br, -OH, -CN, =O, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$이거나, 또는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 모노시클릭 헤테로아릴 및 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 시클릭 기이고;

[0035] R_{4c}는 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0036] R_{4d}는 $-OCH_3$이고;

[0037] 각각의 R_c는 독립적으로 H 또는 C_{1-2} 알킬이고;

[0038] R_d는 F, Cl, -CN, $-CH_3$ 및 $-OCH_3$으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환된 페닐이고;

[0039] 각각의 R_5는 독립적으로 -CN, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-4} 알케닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-4} 알키닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 페닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 옥사디아졸릴, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 피리디닐, $-(CH_2)_{1-2}$(0 내지 4개의 R_g로 치환된 헤테로시클릴), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2N}R_cC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2N}R_cS(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)O(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-C(O)NR_aR_a$ 또는 $-C(O)NR_a(C_{3-4}$ 시클로알킬)이고;

[0040] 각각의 R_g는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬) 또는 $-NR_cR_c$이고;

[0041] m은 1, 2 또는 3이고;

[0042] n은 0, 1 또는 2이다.

[0043] 본 발명의 제2 측면은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염을 제공한며, 여기서

[0044] R_1은 H, F, Cl, Br, -CN, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nR_e$ 또는 $-P(O)R_eR_e$이고;

[0045] 각각의 R_{1a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$ 또는 $-NR_aR_a$이고;

[0046] 각각의 R_a는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0047] 각각의 R_e는 독립적으로 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0048] R_2는 H, 0 내지 4개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-3} 알킬 또는 0 내지 4개의 R_{2a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬이고;

[0049] 각각의 R_{2a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-O(C_{1-2}$ 알킬), C_{3-4} 시클로알킬, C_{3-4} 알케닐 또는 C_{3-4} 알키닐이고;

[0050] R_3은 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{3-4} 시클로알킬, C_{3-4} 플루오로시클로알킬 또는 $-NO_2$이고;

[0051] R_4는 $-CH_2R_{4a}$, $-CH_2CH_2R_{4a}$, $-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$, $-CHR_{4a}R_{4b}$ 또는 $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$이고;

[0052] R_{4a} 및 R_{4b}는 독립적으로 하기이거나:

[0053] (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0054] (ii) F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 메틸피페리디닐 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴; 또는

[0055] (iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬) 및 $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나;

[0056] 또는 R_{4a} 및 R_{4b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_f로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0057] 각각의 R_f는 독립적으로 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$이거나, 또는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 모노시클릭 헤테로아릴 및 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 시클릭 기이고;

[0058] R_{4c}는 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0059] R_{4d}는 $-OCH_3$이고;

[0060] 각각의 R_c는 독립적으로 H 또는 C_{1-2} 알킬이고;

[0061] R_d는 F, Cl, $-CH_3$ 및 $-OCH_3$으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환된 페닐이고;

[0062] 각각의 R_5는 독립적으로 -CN, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-4} 알케닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-4} 알키닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 페닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 피리디닐, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)O(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-C(O)NR_aR_a$, $-C(O)NHNHC(O)CH_3$ 또는 $-C(O)NR_a(C_{3-4}$ 시클로알킬)이고;

[0063] 각각의 R_g는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, C_{1-3} 알콕시 또는 C_{1-3} 플루오로알콕시이고;

[0064] m은 1, 2 또는 3이고;

[0065] n은 0, 1 또는 2이다.

[0066] 본 발명의 제3 측면은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 또는 그의 염을 제공하며, 여기서

[0067] R_1은 H, F, Cl, Br, -CN, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nR_e$ 또는 $-P(O)R_eR_e$이고;

[0068] 각각의 R_{1a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$ 또는 $-NR_aR_a$이고;

[0069] 각각의 R_a는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0070] 각각의 R_e는 독립적으로 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬 또는 C_{1-3} 알킬이고;

[0071] R_2는 H, 0 내지 4개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-3} 알킬 또는 0 내지 4개의 R_{2a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬이고;

[0072] 각각의 R_{2a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, -O(C_{1-2} 알킬), C_{3-4} 시클로알킬, C_{3-4} 알케닐 또는 C_{3-4} 알키닐이고;

[0073] R_3은 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{3-4} 시클로알킬, C_{3-4} 플루오로시클로알킬 또는 $-NO_2$이고;

[0074] R_4는 $-CH_2R_{4a}$, $-CHR_{4a}R_{4b}$ 또는 $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$이고;

[0075] R_{4a} 및 R_{4b}는 독립적으로 하기이거나:

[0076] (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬;

[0077] (ii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2$(C_{1-3} 알킬), $-NR_aC(O)$(C_{1-3} 알킬), $-NR_aC(O)O$(C_{1-4} 알킬) 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 또는 헤테로아릴; 또는

[0078] (iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2$(C_{1-3} 알킬), $-NR_aC(O)$(C_{1-3} 알킬) 및 $-NR_aC(O)O$(C_{1-4} 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 아릴 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나;

[0079] 또는 R_{4a} 및 R_{4b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_f로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고;

[0080] 각각의 R_f는 독립적으로 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$이거나, 또는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 모노시클릭 헤테로아릴 및 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 시클릭 기이고;

[0081] R_{4c}는 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고;

[0082] 각각의 R_c는 독립적으로 H 또는 C_{1-2} 알킬이고;

[0083] R_d는 F, Cl, $-CH_3$ 및 $-OCH_3$으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환된 페닐이고;

[0084] 각각의 R_5는 독립적으로 -CN, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{1-6} 알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-4} 알케닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-4} 알키닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 페닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 피리디닐, -C(O)OH, -C(O)O(C_{1-4} 알킬), -C(O)O(C_{3-4} 시클로알킬), $-C(O)NR_aR_a$, $-C(O)NHNHC(O)CH_3$ 또는 $-C(O)NR_a$(C_{3-4} 시클로알킬)이고;

[0085] 각각의 R_g는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, C_{1-3} 알콕시 또는 C_{1-3} 플루오로알콕시이고;

[0086] m은 1, 2 또는 3이고;

[0087] n은 0, 1 또는 2이다.

[0088] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_1은 H, F, Cl, Br, -CN, 0 내지 4개

의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 시클로프로필, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nCH_3$ 또는 $-P(O)(CH_3)_2$이고; 각각의 R_{1a}는 독립적으로 F, Cl 또는 -CN이고; 각각의 R_a는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; R_2는 H 또는 0 내지 2개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-2} 알킬이고; 각각의 R_{2a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-O(C_{1-2}$ 알킬), 시클로프로필, C_{3-4} 알케닐 또는 C_{3-4} 알키닐이고; R_3은 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-2} 알킬, $-CF_3$, 시클로프로필 또는 $-NO_2$이고; R_{4a} 및 R_{4b}는 독립적으로 (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-SCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬; (ii) F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-4} 알콕시, $-O(C_{1-4}$ 히드록시알킬), $-O(CH)_{1-2}O(C_{1-2}$ 알킬), C_{1-3} 플루오로알콕시, $-O(CH)_{1-2}NR_cR_c$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-P(O)(C_{1-2}$ 알킬)$_2$, $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-O(CH_2)_{1-2}(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-O(CH_2)_{1-2}$(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티오페닐, 메틸피페리디닐 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴; 또는 (iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬) 및 C_{3-4} 시클로알킬로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R_{4a} 및 R_{4b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_f로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고; 각각의 R_f는 독립적으로 F, Cl, Br, -OH, -CN, =O, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$이거나, 또는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 모노시클릭 헤테로아릴 및 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 시클릭 기이고; R_{4c}는 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고; 각각의 R_5는 독립적으로 -CN, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-3} 알케닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-3} 알키닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 페닐, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 옥사디아졸릴, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 피리디닐, $-(CH_2)_{1-2}$(0 내지 4개의 R_g로 치환된 헤테로시클릴), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}NR_cS(O)_2(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)O(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-C(O)NR_aR_a$ 또는 $-C(O)NR_a(C_{3-4}$ 시클로알킬)이다.

[0089] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_1은 H, F, Cl, Br, -CN, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 시클로프로필, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nCH_3$ 또는 $-P(O)(CH_3)_2$이고; 각각의 R_{1a}는 독립적으로 F, Cl 또는 -CN이고; 각각의 R_a는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; 각각의 R_e는 독립적으로 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬이고; R_2는 H 또는 0 내지 2개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-2} 알킬이고; 각각의 R_{2a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, $-O(C_{1-2}$ 알킬), 시클로프로필, C_{3-4} 알케닐 또는 C_{3-4} 알키닐이고; R_3은 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-2} 알킬, $-CF_3$, 시클로프로필 또는 $-NO_2$이고; R_{4a} 및 R_{4b}는 독립적으로 (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시, C_{3-6} 시클로알킬 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬; (ii) F, Cl, Br, -CN, -OH, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-C(O)(C_{1-3}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-S(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 메틸

피페리디닐 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴; 또는 (iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬) 및 $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R_{4a} 및 R_{4b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_f로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고; 각각의 R_f는 독립적으로 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$이거나, 또는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 모노시클릭 헤테로아릴 및 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 시클릭 기이고; R_{4c}는 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고; 각각의 R_5는 독립적으로 -CN, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-3} 알케닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-3} 알키닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 페닐, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 옥사디아졸릴, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 피리디닐, $-C(O)(C_{1-4}$ 알킬), -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)O(C_{3-4}$ 시클로알킬), $-C(O)NR_aR_a$ 또는 $-C(O)NR_a(C_{3-4}$ 시클로알킬)이고; m은 1, 2 또는 3이고; n은 0, 1 또는 2이다.

[0090] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_1은 H, F, Cl, Br, -CN, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 시클로프로필, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nCH_3$ 또는 $-P(O)(CH_3)_2$이고; 각각의 R_{1a}는 독립적으로 F, Cl 또는 -CN이고; 각각의 R_a는 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; 각각의 R_e는 독립적으로 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬 또는 C_{1-2} 알킬이고; R_2는 H 또는 0 내지 2개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-2} 알킬이고; 각각의 R_{2a}는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, -O(C_{1-2} 알킬), 시클로프로필, C_{3-4} 알케닐 또는 C_{3-4} 알키닐이고; R_3은 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-2} 알킬, $-CF_3$, 시클로프로필 또는 $-NO_2$이고; R_{4a} 및 R_{4b}는 독립적으로 (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬; (ii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬) 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴; 또는 (iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬) 및 $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R_{4a} 및 R_{4b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_f로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고; 각각의 R_f는 독립적으로 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$이거나, 또는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 모노시클릭 헤테로아릴 및 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 시클릭 기이고; R_{4c}는 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고; 각각의 R_5는 독립적으로 -CN, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{1-5} 알킬, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-3} 알케닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{2-3} 알키닐, 0 내지 4개의 R_g로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 페닐, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 옥사디아졸릴, 0 내지 3개의 R_g로 치환된 피리디닐, -C(O)OH, $-C(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-C(O)O(C_{3-4}$

시클로알킬), -C(O)NR_aR_a 또는 -C(O)NR_a(C_{3-4} 시클로알킬)이고; 각각의 R_g는 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, C_{1-3} 알콕시 또는 C_{1-3} 플루오로알콕시이고; m은 1, 2 또는 3이고; n은 0, 1 또는 2이다.

[0091] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_1은 H, Cl, Br, -CN 또는 $-OCH_3$이고; R_2는 $-CH_3$이고; R_3은 H, F, Cl, Br, -CN, $-CH_3$, 시클로프로필 또는 $-NO_2$이고; R_4는 $-CH_2R_{4a}$, $-CH_2CH_2R_{4a}$, $-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$ 또는 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-P(O)(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OCH_2$(시클로프로필), $-OCH_2CH_2$(시클로프로필), $-OCH_2CH_2$(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 페닐, 플루오로페닐, 시아노페닐, 티오페닐, 플루오로페닐 및 메틸피페리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 티오페닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥세피닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조[d]이속사졸릴, 벤족사지닐, 벤족사지노닐, 인다졸릴, 인돌릴, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 퀴놀리닐 또는 나프티리디닐이고; R_{4b}는 (i) $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CF_2CH_2OH$, $-CF_2CH_2OCH_3$, $-CH_2SCH_3$, 시클로프로필, $-CH_2$(시클로헥실) 또는 $-CH_2$(시클로프로필-옥사디아졸릴); 또는 (ii) F, Cl, Br, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-P(O)(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, $-OCH_2$(시클로프로필), $-OCH_2CH_2$(시클로프로필), $-OCH_2CH_2$(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 페닐, 플루오로페닐, 시아노페닐, 티오페닐, 플루오로페닐 및 메틸피페리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 티오페닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥세피닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조[d]이속사졸릴, 벤족사지닐, 벤족사지노닐, 인다졸릴, 인돌릴, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 퀴놀리닐 또는 나프티리디닐이거나; 또는 R_{4a} 및 R_{4b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 옥소테트라히드로푸라닐 또는 플루오로페닐로 치환된 시클로프로필을 형성하고; 각각의 R_5는 독립적으로 -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)OCH_3$, $-CH_2NHS(O)_2CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_2$, $-CH_2$(히드록시아제티디닐), $-CH_2$(모르폴리닐), $-CH_2$(메틸피페라지닐), -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(시클로프로필), -C(O)O(시클로프로필), 시클로프로필, 페닐, 메틸옥사디아졸릴 또는 메틸피리디닐이고; m은 1 또는 2이다.

[0092] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_1은 H, Br, -CN 또는 $-OCH_3$이고; R_2는 $-CH_3$이고; R_3은 H, F, Cl, Br, -CN, $-CH_3$, 시클로프로필 또는 $-NO_2$이고; R_4는 $-CH_2R_{4a}$, $-CH_2CH_2R_{4a}$, $-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$ 또는 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)CH_3$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, 시클로프로필, 시아노시클로프로필, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 페닐, 플루오로페닐 및 메틸피페리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥세피닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤족사지닐, 벤족사지노닐, 인다졸릴, 인돌릴, 벤조[d][1,3]디

옥솔릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 퀴놀리닐 또는 나프티리디닐이고; R_{4b}는 (i) $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2$(시클로헥실) 또는 시클로프로필; 또는 (ii) F, Cl, Br, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)CH_3$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2CH_3$, 시클로프로필, 시아노시클로프로필, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 페닐, 플루오로페닐 및 메틸피페리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥세피닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤족사지닐, 벤족사지노닐, 인다졸릴, 인돌릴, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 퀴놀리닐 또는 나프티리디닐이고; R_{4d}는 $-OCH_3$이고; 각각의 R_5는 독립적으로 -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHC(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)C(CH_3)_2$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(시클로프로필), -C(O)O(시클로프로필), 시클로프로필, 페닐, 메틸옥사디아졸릴 또는 메틸피리디닐이고; m은 1 또는 2이다.

[0093] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_1은 H, Br, -CN 또는 $-OCH_3$이고; R_2는 $-CH_3$이고; R_3은 H, F, Cl, Br, -CN, $-CH_3$, 시클로프로필 또는 $-NO_2$이고; R_4는 $-CH_2R_{4a}$ 또는 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}는 F, Cl, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ 및 $-OCF_3$으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐 또는 피리디닐이고; R_{4b}는 $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, 또는 F, Cl, $-CH_3$ 및 $-CH_2OH$로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환된 페닐이고; 각각의 R_5는 독립적으로 -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHC(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)C(CH_3)_2$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, -C(O)NH(시클로프로필), -C(O)O(시클로프로필), 시클로프로필, 페닐, 메틸옥사디아졸릴 또는 메틸피리디닐이고; m은 1 또는 2이다. 이러한 실시양태에는 각각의 R_5가 독립적으로 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHC(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)C(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2$, -C(O)O(시클로프로필), 시클로프로필, 페닐, 메틸옥사디아졸릴 또는 메틸피리디닐인 화합물이 포함된다.

[0094] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-CH_2R_{4a}$, $-CD_2R_{4a}$ 또는 $-CH_2CH_2R_{4a}$이다. 이러한 실시양태에는 R_4가 $-CH_2R_{4a}$ 또는 $-CD_2R_{4a}$인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, 시아노시클로프로필 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 테트라히드로피라닐, 벤족사지닐, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 벤족사지노닐, 인다졸릴, 인돌릴 또는 퀴놀리닐인 화합물이 포함된다.

[0095] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-CHR_{4a}R_{4b}$, $-CDR_{4a}R_{4b}$ 또는 $-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$이다. 이러한 실시양태에는 R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$ 또는 $-CDR_{4a}R_{4b}$인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$ 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 퀴놀리닐 또는 티아졸릴이고; R_{4b}가 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CF_2CH_2OH$, $-CF_2CH_2OCH_3$, $-CH_2SCH_3$, 시클로프로필, $-CH_2$(시클로헥실) 또는 $-CH_2$(시클로프로필-옥사디아졸릴)이고; R_{4d}가 $-OCH_3$인 화합물이 포함된다.

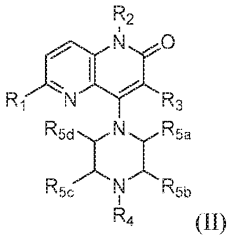
[0096] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-CHR_{4a}R_{4b}$ 또는 $-CHR_{4b}CH_2R_{4a}$이다. 이러한 실시양태에는 R_4가 $-CHR_{4a}R_{4b}$인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_{4a} 및 R_{4b}가 독립적으로 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, $-OCH_2C(CH_3)_2OH$, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)C(CH_3)_3$,

-C(O)OH, -C(O)OCH_3, -C(O)$OC(CH_3)_3$, -$N(CH_3)_2$, -P(O)$(CH_3)_2$, -$S(O)_2CH_3$, -OCH_2(시클로프로필), -OCH_2CH_2(시클로프로필), -OCH_2CH_2(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 페닐, 플루오로페닐, 시아노페닐, 티오페닐, 플루오로페닐 및 메틸피페리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 티오페닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥세피닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조[d]이속사졸릴, 벤족사지닐, 벤족사지노닐, 인다졸릴, 인돌릴, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 퀴놀리닐 또는 나프티리디닐인 화합물이 포함된다.

[0097] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 -CH_2R_{4a}, -CD_2R_{4a}, -$CHR_{4a}R_{4b}$ 또는 -$CDR_{4a}R_{4b}$이다. 이러한 실시양태에는 R_4가 -CH_2R_{4a} 또는 -$CHR_{4a}R_{4b}$인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_4가 -CH_2R_{4a}, -CD_2R_{4a}, -$CHR_{4a}R_{4b}$ 또는 -$CDR_{4a}R_{4b}$인 화합물이 포함된다.

[0098] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 -$CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}는 F, Cl, Br, -CN, -CH_3 및 -OCF_3으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 각각 치환된 페닐 또는 피리디닐이고; R_{4b}는 F, Cl, Br, -CN, -OH, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$C(CH_3)_3$, -CHF_2, -CF_3, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH(CH_3)_2$, -$OC(CH_3)_3$, -$OCH_2C(CH_3)_2OH$, -$OCH_2CH_2OCH_3$, -$OCHF_2$, -OCF_3, -$OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, -C(O)CH_3, -C(O)$C(CH_3)_3$, -C(O)OH, -C(O)OCH_3, -C(O)$OC(CH_3)_3$, -$N(CH_3)_2$, -P(O)$(CH_3)_2$, -$S(O)_2CH_3$, -OCH_2(시클로프로필), -OCH_2CH_2(시클로프로필), -OCH_2CH_2(모르폴리닐), 시클로프로필, 시아노시클로프로필, 메틸아제티디닐, 아세틸아제티디닐, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 페닐, 플루오로페닐, 시아노페닐, 티오페닐, 플루오로페닐 및 메틸피페리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 티오페닐, 테트라히드로피라닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥세피닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조[d]이속사졸릴, 벤족사지닐, 벤족사지노닐, 인다졸릴, 인돌릴, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 디옥시도테트라히드로티오피라닐, 퀴놀리닐 또는 나프티리디닐이다.

[0099] 한 실시양태에서, 화학식 (II)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

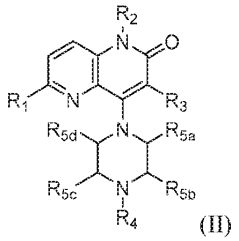


(II)

[0100]

[0101] 여기서 R_{5a}, R_{5b}, R_{5c} 및 R_{5d} 중 1, 2 또는 3개는 각각 R_5이고, R_{5a}, R_{5b}, R_{5c} 및 R_{5d}의 나머지는 각각 수소이다. 이러한 실시양태에는 각각의 R_5가 독립적으로 -CN, -CH_3, -CH_2CH_3, -$CH(CH_3)_2$, -$CHC(CH_3)_2$, -CH_2F, -$C(CH_3)_2F$, -$CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, -CH_2OH, -$C(CH_3)_2OH$, -$C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, -CH_2OCH_3, -C(O)$C(CH_3)_2$, -C(O)OH, -C(O)OCH_3, -C(O)$OC(CH_3)_2$, -$C(O)NH_2$, -C(O)NH(시클로프로필), -C(O)O(시클로프로필), 시클로프로필, 페닐, 메틸옥사디아졸릴 또는 메틸피리디닐인 화합물이 포함된다.

[0102] 한 실시양태에서, 화학식 (II)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:



(II)

[0103]

[0104] 여기서

[0105] (i) R_{5a}는 -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, 시클로프로필, -C(O)NH(시클로프로필) 또는 페닐이고, R_{5b}, R_{5c} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

[0106] (ii) R_{5a}는 시클로프로필이고, R_{5b}는 H이고, R_{5c}는 시클로프로필이고, R_{5d}는 H이거나;

[0107] (iii) R_{5b}는 -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)C(CH_3)_2$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, -C(O)NH(시클로프로필), -C(O)O(시클로프로필) 또는 메틸옥사디아졸릴이고, R_{5a}, R_{5c} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

[0108] (iv) R_{5b}는 $-CH_3$ 또는 메틸-피리디닐이고, R_{5c}는 $-CH_3$이고, R_{5a} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

[0109] (v) R_{5a}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$ 또는 $-CH_2OCH_3$이고, R_{5c}는 $-CH_3$이고, R_{5b} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

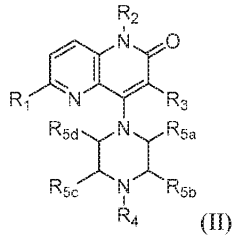
[0110] (vi) R_{5a}는 $-CH_3$이고, R_{5b}는 $-CH_3$ 또는 $-CH_2OCF_2$이고, R_{5c} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

[0111] (vii) R_{5a}는 $-CH_3$이고, R_{5c}는 $-CH_2CH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2OH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHC(O)CH_3$, $-CH_2NHC(O)OCH_3$, $-CH_2NHS(O)_2CH_3$, $-CH_2$(모르폴리닐), $-CH_2$(히드록시아제티디닐) 또는 $-CH_2$(메틸피페라지닐)이고, R_{5b} 및 R_{5d}는 각각 H이거나; 또는

[0112] (viii) R_{5a}는 $-CH_2CH_3$이고, R_{5c}는 $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2OCH_3$이고, R_{5b} 및 R_{5d}는 각각 H이고;

[0113] R_1, R_2, R_3 및 R_4는 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_1이 Cl, -CN 또는 $-OCH_3$이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_3이 H, F, Cl 또는 -CN인 화합물이 포함된다.

[0114] 한 실시양태에서, 화학식 (II)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:



(II)

[0115]

[0116] 여기서

[0117] (i) R_{5a}는 -CN, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, 시클로프로필, -C(O)NH(시클로프로필) 또는 페닐이고, R_{5b}, R_{5c} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

[0118] (ii) R_{5a}는 시클로프로필이고, R_{5b}는 H이고, R_{5c}는 시클로프로필이고, R_{5d}는 H이거나;

[0119] (iii) R_{5b}는 -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)CH_3$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, -C(O)NH(시클로프로필),

-C(O)O(시클로프로필) 또는 메틸옥사디아졸릴이고, R_{5a}, R_{5c} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

[0120] (iv) R_{5b}는 $-CH_3$이고, R_{5c}는 $-CH_3$이고, R_{5a} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

[0121] (v) R_{5a}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$이고, R_{5c}는 $-CH_3$이고, R_{5b} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

[0122] (v) R_{5a}는 $-CH_3$이고, R_{5c}는 $-CH_2OH$이고, R_{5b} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

[0123] (vii) R_{5a}는 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$이고, R_{5c}는 $-CH_2CH_3$ 또는 $-CH_2OCH_3$이고, R_{5b} 및 R_{5d}는 각각 H이거나; 또는

[0124] (viii) R_{5a}는 $-CH_3$이고, R_{5b}는 $-CH_3$이고, R_{5c} 및 R_{5d}는 각각 H이고;

[0125] R_1, R_2, R_3 및 R_4는 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다.

[0126] 한 실시양태에서, 화학식 (II)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서

[0127] (i) R_{5a}는 -CN, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)NH_2$, 시클로프로필, -C(O)NH(시클로프로필) 또는 페닐이고, R_{5b}, R_{5c} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

[0128] (ii) R_{5a}는 시클로프로필이고, R_{5b}는 H이고, R_{5c}는 시클로프로필이고, R_{5d}는 H이거나;

[0129] (iii) R_{5b}는 -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, -C(O)NH(시클로프로필), -C(O)O(시클로프로필) 또는 메틸옥사디아졸릴이고, R_{5a}, R_{5c} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

[0130] (iv) R_{5b}는 $-CH_3$ 또는 메틸-피리디닐이고, R_{5c}는 $-CH_3$이고, R_{5a} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

[0131] (v) R_{5a}는 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$이고, R_{5c}는 $-CH_3$이고, R_{5b} 및 R_{5d}는 각각 H이거나; 또는

[0132] (vi) R_{5a}는 $-CH_3$이고, R_{5b}는 $-CH_3$이고, R_{5c} 및 R_{5d}는 각각 H이고;

[0133] R_1, R_2, R_3 및 R_4는 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 하기인 화합물이 포함된다:

[0134] (i) R_{5a}는 $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CH_2OH$, $-C(O)OCH_3$, 시클로프로필 또는 페닐이고, R_{5b}, R_{5c} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

[0135] (ii) R_{5a}는 시클로프로필이고, R_{5b}는 H이고, R_{5c}는 시클로프로필이고, R_{5d}는 H이거나;

[0136] (iii) R_{5b}는 -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-C(CH_3)_2F$, $-CF(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_2$, $-C(CH_3)(OH)CH(CH_3)_2$, -C(O)O(시클로프로필) 또는 메틸옥사디아졸릴이고, R_{5a}, R_{5c} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

[0137] (iv) R_{5b}는 $-CH_3$ 또는 메틸-피리디닐이고, R_{5c}는 $-CH_3$이고, R_{5a} 및 R_{5d}는 각각 H이거나;

[0138] (v) R_{5a}는 $-CH_3$ 또는 $-CH(CH_3)_2$이고, R_{5c}는 $-CH_3$이고, R_{5b} 및 R_{5d}는 각각 H이거나; 또는

[0139] (vi) R_{5a}는 $-CH_3$이고, R_{5b}는 $-CH_3$이고, R_{5c} 및 R_{5d}는 각각 H이다.

[0140] 한 실시양태에서, 화학식 (II)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_{5a}는 $-CH_3$이고, R_{5c}는 $-CH_3$이고, R_{5b} 및 R_{5d}는 각각 H이고; R_1, R_2, R_3 및 R_4는 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다.

[0141] 한 실시양태에서, 화학식 (II)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_{5a}는 $-CH_2CH_3$이고, R_{5c}는 $-CH_2CH_3$이고, R_{5b} 및 R_{5d}는 각각 H이고; R_1, R_2, R_3 및 R_4는 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면

에 정의되어 있다.

[0142] 한 실시양태에서, 화학식 (II)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_{5b}는 $-CH_3$이고, R_{5c}는 $-CH_2CH_3$이고, R_{5b} 및 R_{5d}는 각각 H이고; R_1, R_2, R_3 및 R_4는 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다.

[0143] 한 실시양태에서, 화학식 (II)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_{5b}는 $-CH_2CH_3$이고, R_{5c}는 $-CH_3$이고, R_{5b} 및 R_{5d}는 각각 H이고; R_1, R_2, R_3 및 R_4는 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다.

[0144] 한 실시양태에서, 화학식 (II)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_{5a}는 $-CH_3$이고, R_{5b}, R_{5c} 및 R_{5d}는 각각 H이고; R_1, R_2, R_3 및 R_4는 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다.

[0145] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_1은 H, F, Cl, Br, -CN, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 시클로프로필, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nCH_3$ 또는 $-P(O)(CH_3)_2$이고; R_{1a}, R_a, R_2, R_3, R_4, R_5, m 및 n은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_1이 H, F, Cl, Br, -CN, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 시클로프로필, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시 또는 $-NR_aR_a$인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_1이 H, F, Cl, Br, -CN, $-CH_3$, 시클로프로필 또는 $-NR_aR_a$이고; 각각의 R_{1a}가 독립적으로 H 또는 $-CH_3$인 화합물이 포함된다. 추가적으로, 이러한 실시양태에는 R_1이 H, Br, -CN 또는 $-OCH_3$인 화합물이 포함된다.

[0146] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_2는 H, 0 내지 3개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-3} 알킬 또는 0 내지 3개의 R_{2a}로 치환된 C_{3-4} 시클로알킬이고; R_1, R_{2a}, R_3, R_4, R_5 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_2가 H, 0 내지 2개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-2} 알킬 또는 0 내지 2개의 R_{2a}로 치환된 시클로프로필인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_2가 H 또는 0 내지 2개의 R_{2a}로 치환된 C_{1-2} 알킬인 화합물이 포함된다. 추가적으로, 이러한 실시양태에는 R_2가 $-CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0147] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_3은 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{3-4} 시클로알킬 또는 $-NO_2$이고; R_1, R_2, R_4, R_5 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_3이 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-2} 알킬, $-CF_3$, 시클로프로필 또는 $-NO_2$인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_3이 H, F, Cl, Br, -CN, $-CH_3$, 시클로프로필 또는 $-NO_2$인 화합물이 포함된다. 추가적으로, 이러한 실시양태에는 R_3이 H, F, Cl 또는 -CN인 화합물이 포함된다.

[0148] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-CH_2R_{4a}$, $-CHR_{4a}R_{4b}$ 또는 $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$이고; R_{4a} 및 R_{4b}는 독립적으로 (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬; (ii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬) 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴; 또는 (iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬) 및 $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R_{4a} 및 R_{4b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_f로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고; R_1, R_2, R_3, R_5, R_a, R_c, R_d, R_f 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의

되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 F, Cl, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ 및 $-OCF_3$으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐 또는 헤테로아릴이고; R_{4b}가 C_{1-3} 알킬, 또는 F, Cl, $-CH_3$ 및 $-CH_2OH$로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물이 포함된다.

[0149] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_{4a} 및 R_{4b}는 독립적으로 (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬; (ii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬) 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴; 또는 (iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬) 및 $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나; 또는 R_{4a} 및 R_{4b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_f로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고; 및 R_1, R_2, R_3, R_5, R_a, R_c, R_d, R_f, m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_{4a} 및 R_{4b}가 독립적으로 (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬; (ii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬) 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 나프탈레닐, 5- 내지 6-원 헤테로아릴; 또는 (iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬) 및 $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 아릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이거나; 또는 R_{4a} 및 R_{4b}가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_f로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하는 것인 화합물이 포함된다.

[0150] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-CH_2R_{4a}$ 또는 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_1, R_2, R_3, R_{4a}, R_{4b}, R_5 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_{4a} 및 R_{4b}가 독립적으로 (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬; (ii) 각각 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬) 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴; 또는 (iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬) 및 $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-3} 알킬이고; R_a, R_c 및 R_d가 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있는 것인 화합물이 포함된다. 이러한 실시양태에는 R_{4a} 및 R_{4b}가 독립적으로 (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-6} 알킬; (ii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$ 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환

된 C_{3-6} 시클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 나프탈레닐, 5- 내지 6-원 헤테로아릴; 또는 (iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$ 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 5- 내지 6-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 아릴 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-4} 알킬이고; R_a, R_c 및 R_d가 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있는 것인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 F, Cl, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ 및 $-OCF_3$으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐 또는 피리디닐이고; R_{4b}가 $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, 또는 F, Cl, $-CH_3$ 및 $-CH_2OH$로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물이 포함된다.

[0151] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-CH_2R_{4a}$이고; R_1, R_2, R_3, R_{4a}, R_5 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬; (ii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$ 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴; 또는 (iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$ 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-3} 알킬이고; R_a, R_c 및 R_d가 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있는 것인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 F, Cl, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ 및 $-OCF_3$으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐 또는 피리디닐인 화합물이 포함된다.

[0152] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-CH_2R_{4a}$, $-CD_2R_{4a}$ 또는 $-CH_2CH_2R_{4a}$이고; R_1, R_2, R_3, R_{4a}, R_5 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_4가 $-CH_2R_{4a}$ 또는 $-CD_2R_{4a}$인 화합물이 포함된다. 또한, 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)CH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, 시아노시클로프로필 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 테트라히드로피라닐, 벤족사지닐, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 벤족사지노닐, 인다졸릴, 인돌릴 또는 퀴놀리닐인 화합물이 포함된다.

[0153] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_1, R_2, R_3, R_{4a}, R_{4b}, R_5 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_{4a} 및 R_{4b}가 독립적으로 (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬; (ii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$ 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴; 또는 (iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$ 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-3} 알킬이고; R_a, R_c 및 R_d가 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있는 것인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 F, Cl, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ 및 $-OCF_3$으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐 또는 피리디닐이고; R_{4b}가 C_{1-3} 알킬, 또는 F, Cl, $-CH_3$ 및 $-CH_2OH$로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치

환된 페닐인 화합물이 포함된다. 추가적으로, 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 F, Cl, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, OCH_3, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ 및 $-OCF_3$으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐 또는 피리디닐이고; R_{4b}가 $-CH_3$ 또는 $-C(CH_3)_3$인 화합물이 포함된다.

[0154] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}는 (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬; (ii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$ 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴; 또는 (iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$ 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-3} 알킬이고; R_{4b}는 F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬이고; R_1, R_2, R_3, R_5, R_a, R_c, R_d 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 (i) 각각 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$ 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴; 또는 (ii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬) 및 $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-4} 알킬인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬) 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로시클릴, 5- 내지 10-원 아릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴인 화합물이 포함된다. 추가적으로, 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 F, Cl, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ 및 $-OCF_3$으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐 또는 피리디닐인 화합물이 포함된다.

[0155] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-CHR_{4a}R_{4b}$, $-CDR_{4a}R_{4b}$ 또는 $-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$이고; R_{4a}는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 퀴놀리닐 또는 티아졸릴이고; R_{4b}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2$(시클로헥실) 또는 시클로프로필이고; R_{4d}는 $-OCH_3$이고; R_1, R_2, R_3, R_5 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다.

[0156] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-CHR_{4a}R_{4b}$ 또는 $-CDR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a}는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$ 및 시클로프로필로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 퀴놀리닐 또는 티아졸릴이고; R_{4b}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2$(시클로헥실) 또는 시클로프로필이고; R_1, R_2, R_3, R_5 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다.

[0157] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-CH_2R_{4a}$, $-CD_2R_{4a}$ 또는 $-CH_2CH_2R_{4a}$,

$-CHR_{4a}R_{4b}$, $-CDR_{4a}R_{4b}$ 또는 $-CH_2CHR_{4a}R_{4d}$이고; R_{4a}는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, $-C(O)CH_3$, -C(O)OH, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OC(CH_3)_3$, $-N(CH_3)_2$, 시클로프로필, 시아노시클로프로필 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 테트라히드로피라닐, 벤족사지닐, 벤조[d][1,3]디옥솔릴, 디히드로벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 벤족사지노닐, 인다졸릴, 인돌릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 퀴놀리닐 또는 나프티리디닐이고; R_{4b}는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCHF_2$, $-CH_2$(시클로헥실) 또는 시클로프로필이고; R_{4d}는 $-OCH_3$이고; R_1, R_2, R_3, R_5 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_4가 $-CH_2R_{4a}$, $-CD_2R_{4a}$ 또는 $-CH_2CH_2R_{4a}$, $-CHR_{4a}R_{4b}$ 또는 $-CDR_{4a}R_{4b}$인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_4가 $-CH_2R_{4a}$, $-CH_2CH_2R_{4a}$ 또는 $-CHR_{4a}R_{4b}$인 화합물이 포함된다.

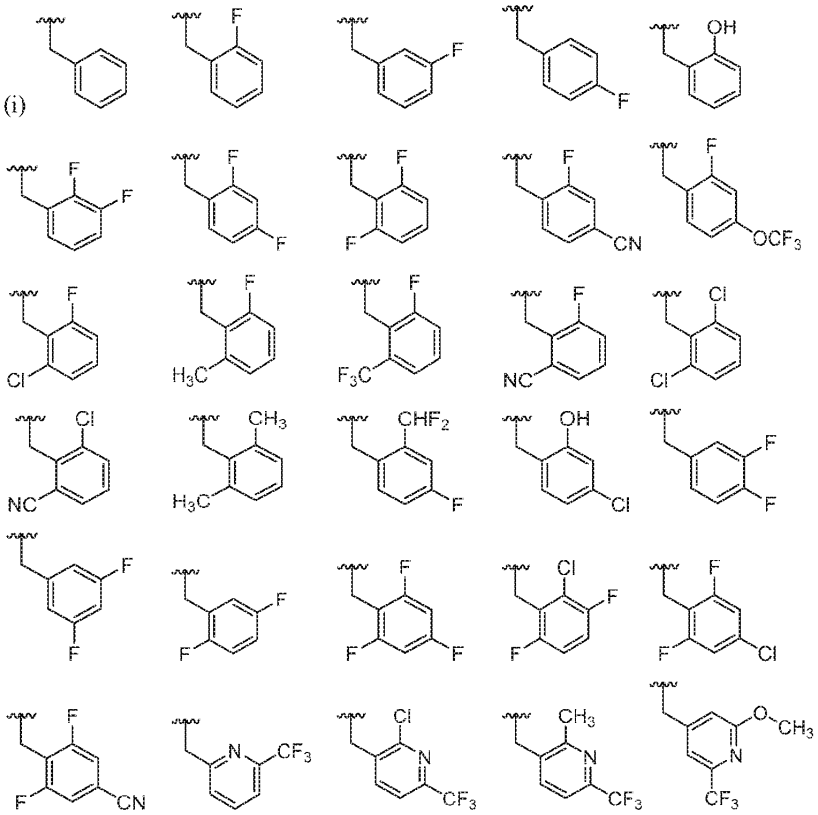
[0158] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a} 및 R_{4b}는 독립적으로 F, Cl, Br, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-S(O)_2CH_3$, 시클로프로필, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 플루오로페닐 및 메틸피페리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아졸릴, 디히드로벤조[b][1,4]디옥시닐, 디히드로벤조[b][1,4]디옥세피닐, 디히드로벤조푸라닐, 벤조[d][1,3]디옥솔릴 또는 피라졸로[1,5-a]피리디닐이고; R_1, R_2, R_3, R_5 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다.

[0159] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고: R_{4a}는 F, Cl, Br, -CN, $-CH_3$ 및 $-OCF_3$으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 각각 치환된 페닐 또는 피리디닐이고; R_{4b}는 F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OCF_3$, $-S(O)_2CH_3$, 시클로프로필, (tert-부톡시카르보닐)아제티디닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐 및 메틸피페리디닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 테트라졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라히드로피라닐, 피라졸로[1,5-a]피리디닐, 벤조디옥솔릴, 디히드로벤조푸라닐, 벤조[d][1,3]디옥솔릴 또는 디히드로벤조[b][1,4]디옥세피닐이고; R_1, R_2, R_3, R_5 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다.

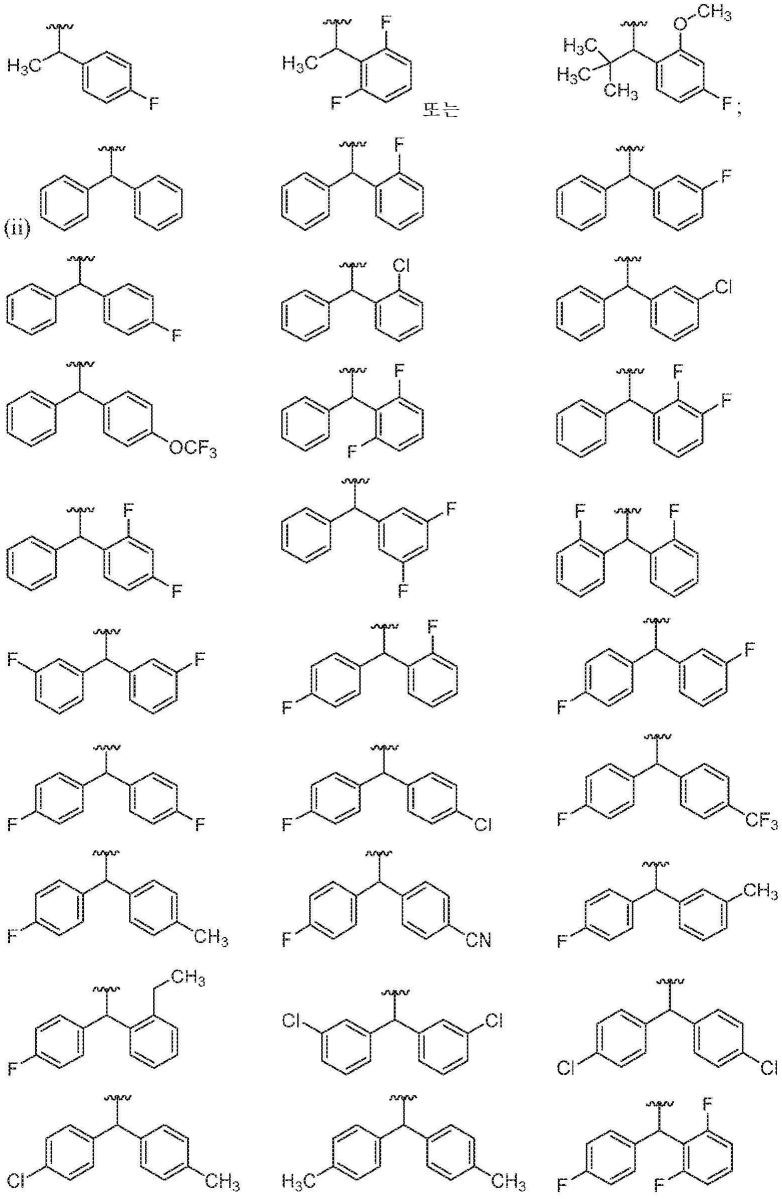
[0160] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-CHR_{4a}R_{4b}$이고; R_{4a} 및 R_{4b}는 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_f로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고; R_1, R_2, R_3, R_5, R_f 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_{4a} 및 R_{4b}가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_f로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬을 형성하는 것인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_{4a} 및 R_{4b}가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_f로 치환된 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하는 것인 화합물이 포함된다.

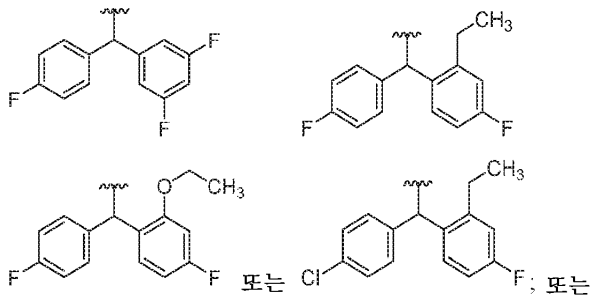
[0161] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 하기이고:

[0162] (i)

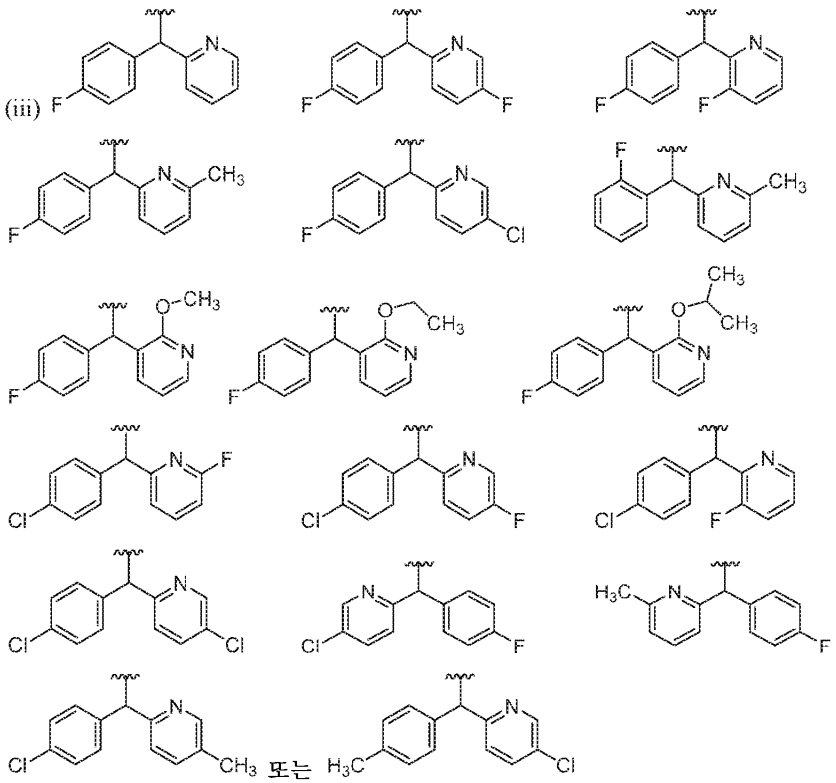


[0163]





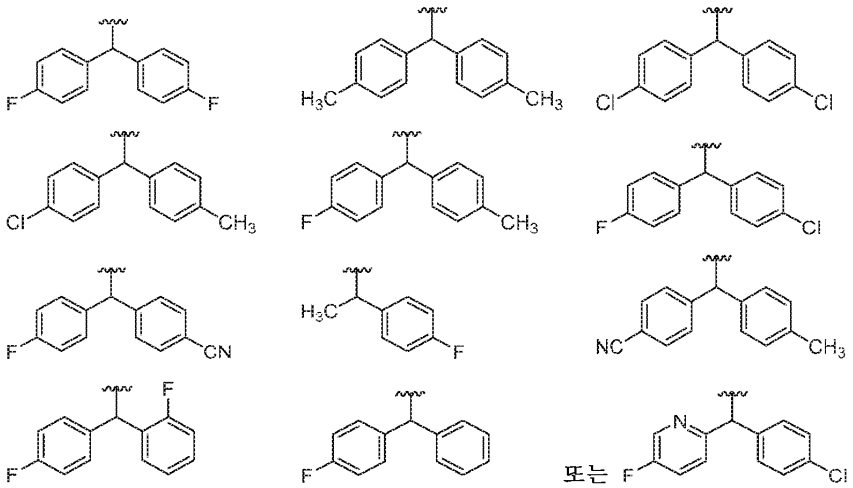
(iii)



[0164]

[0165] 이고; R_1, R_2, R_3, R_5 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_1이 H, Br, -CN 또는 $-OCH_3$이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_3이 H, F, Cl 또는 -CN인 화합물이 포함된다.

[0166] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는

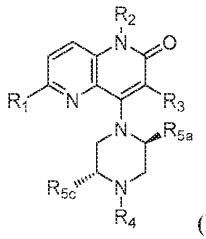


[0167]

[0168] 이고; R_1, R_2, R_3, R_5 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_1이 H, Br, -CN 또는 $-OCH_3$이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_3이 H, F, Cl 또는 -CN인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양

태에는 R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_3이 H, F 또는 -CN인 화합물이 포함된다.

[0169] 한 실시양태에서, 화학식 (III)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

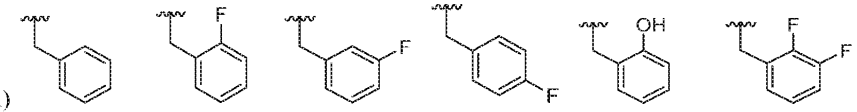


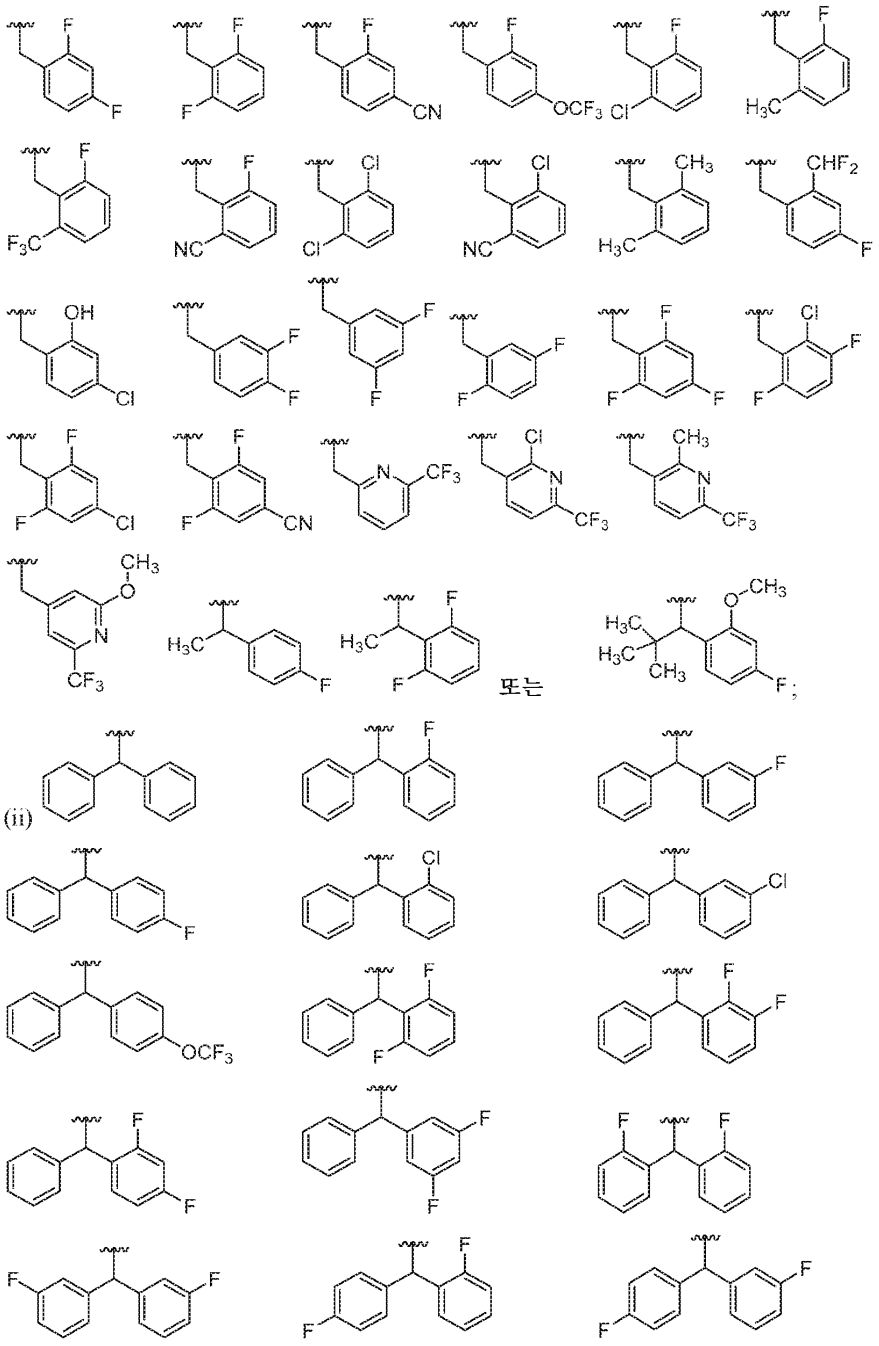
(III)

[0170]

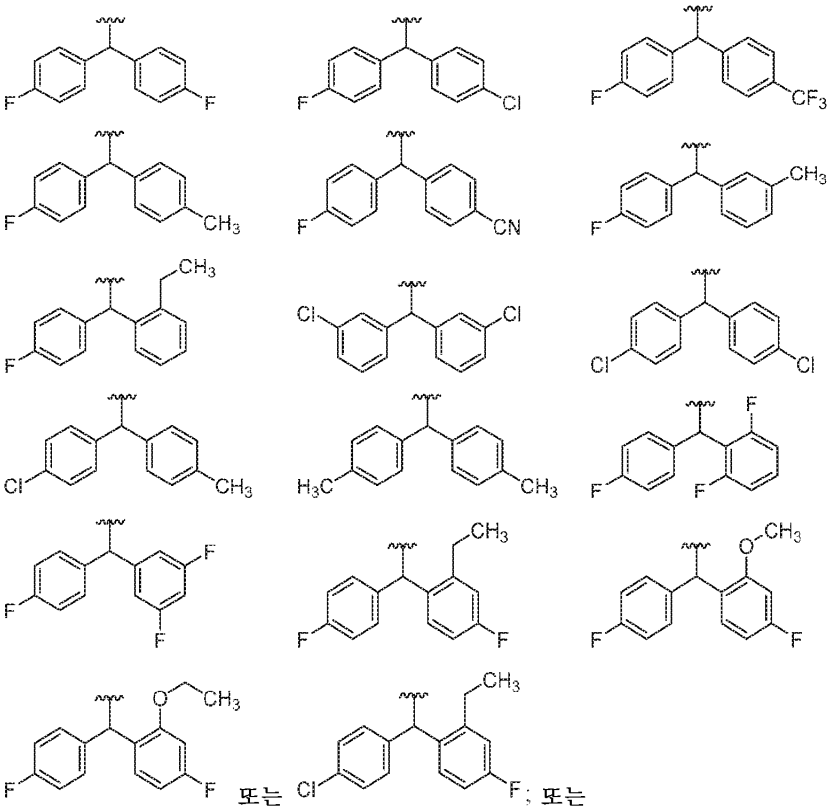
[0171] 여기서 R_1은 -CN이고; R_2는 $-CH_3$이고; R_3은 H, F 또는 -CN이고; R_{5a} 및 R_{5c}는 독립적으로 H, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$이고, 여기서 R_{5a} 및 R_{5c} 중 1개 이상은 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$이고; R_4는

[0172] (i)





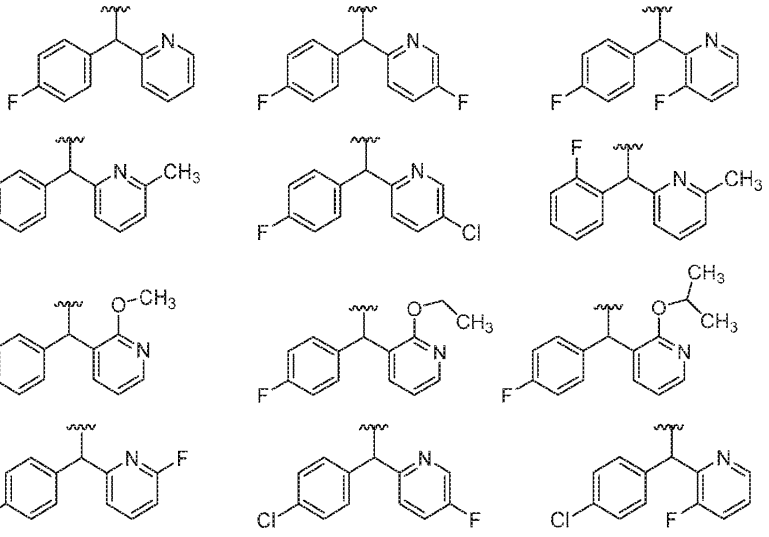
[0173]



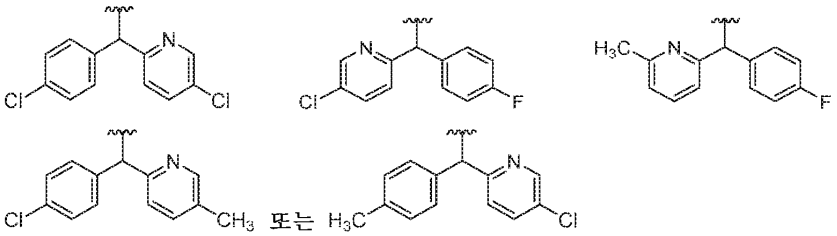
또는

; 또는

(iii)



[0174]

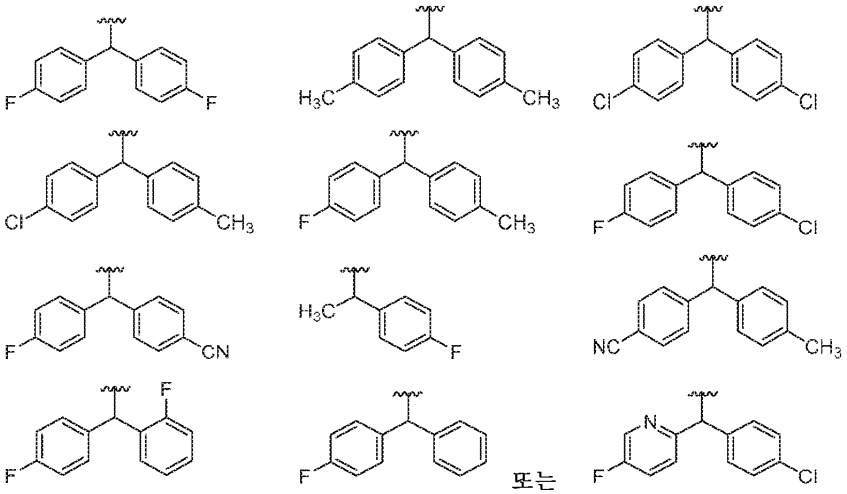


[0175]

또는

[0176] 이다.

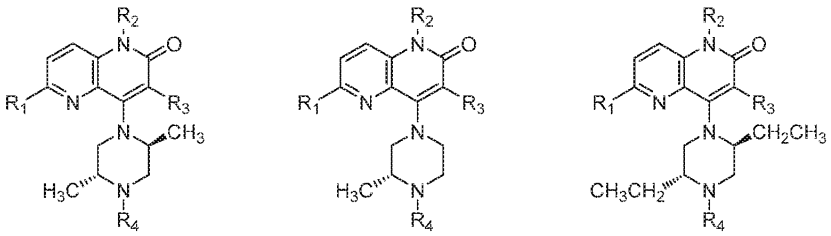
[0177] 이러한 실시양태에는 R_4가 하기인 화합물이 포함된다:



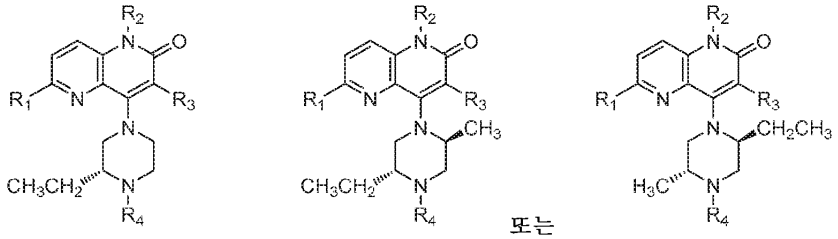
[0178] 또는

[0179] 한 실시양태에서, 하기인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

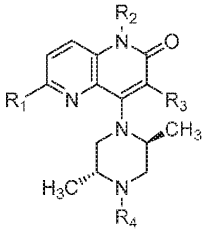
[0180]



[0181] 또는



[0182] 한 실시양태에서, 화학식 (III)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:



(III)

[0183]

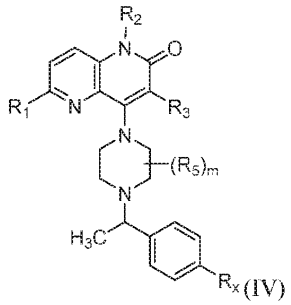
[0184] 여기서 R_1, R_2, R_3 및 R_4는 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_1이 H, F, Cl, Br, -CN, 0 내지 4개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알킬, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 시클로프로필, 0 내지 3개의 R_{1a}로 치환된 C_{1-3} 알콕시, $-NR_aR_a$, $-S(O)_nCH_3$ 또는 $-P(O)(CH_3)_2$이고; 각각의 R_{1a}가 독립적으로 F, Cl 또는 -CN이고; 각각의 R_a가 독립적으로 H 또는 C_{1-3} 알킬이고; R_2가 0 내지 2개의 R_{2a}로 치환된 H 또는 C_{1-2} 알킬이고; 각각의 R_{2a}가 독립적으로 F, Cl, -CN, -OH, -O(C_{1-2} 알킬), 시클로프로필, C_{3-4} 알케닐 또는 C_{3-4} 알키닐이고; R_3이 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-2} 알킬, $-CF_3$, 시클로프로필 또는 $-NO_2$이고; R_4가 $-CH_2R_{4a}$, $-CHR_{4a}R_{4b}$ 또는 $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$이고; R_{4a} 및 R_{4b}가 독립적으로 (i) F, Cl, -CN, -OH, $-OCH_3$, C_{1-3} 플루오로알콕시 및 $-NR_aR_a$로부터 독립적으로 선택된 0

내지 4개의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬; (ii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-CH_2OH$, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬) 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 또는 헤테로아릴; 또는 (iii) F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬) 및 $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬)로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 헤테로시클릴, 페닐 및 헤테로아릴로부터 선택된 1개의 시클릭 기로 치환된 C_{1-3} 알킬이거나; 또는 R_{4a} 및 R_{4b}가 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께, 0 내지 3개의 R_f로 각각 치환된 C_{3-6} 시클로알킬 또는 3- 내지 6-원 헤테로시클릴을 형성하고; 각각의 R_f가 독립적으로 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-32} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-NR_cR_c$이거나, 또는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시 및 $-NR_cR_c$로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 시클릭 기인, C_{3-6} 시클로알킬, 3- 내지 6-원 헤테로시클릴, 페닐, 모노시클릭 헤테로아릴 및 비시클릭 헤테로아릴로부터 선택된 시클릭 기이고; R_{4c}가 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시 및 -CN으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 4개의 치환기로 각각 치환된 C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-6} 시클로알킬이고; 각각의 R_c가 독립적으로 H 또는 C_{1-2} 알킬이고; R_d가 F, Cl, $-CH_3$ 및 $-OCH_3$으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환된 페닐이고; n이 0, 1 또는 2인 화합물이 포함된다.

[0185] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-C(CH_3)R_{4a}$이고; R_1, R_2, R_3, R_{4a}, R_5 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ 및 $-OCF_3$으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐 또는 피리디닐인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ 및 $-OCF_3$으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐 또는 피리디닐이고; R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_3이 수소 또는 -CN인 화합물이 포함된다. 추가적으로, 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ 및 $-OCF_3$으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 각각 치환된 페닐 또는 피리디닐인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ 및 $-OCF_3$으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_3이 수소 또는 -CN이고; m이 1 또는 2이고; 각각의 R_5가 독립적으로 -CN, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0186] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4는 $-C(CH_3)R_{4a}$이고; R_{4a}는 F, Cl, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCHF_2$ 및 $-OCF_3$으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; R_1, R_2, R_3, R_5 및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 F, $-CF_3$, $-OCHF_2$ 및 $-OCF_3$으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 $-CF_3$, $-OCHF_2$ 및 $-OCF_3$으로 치환된 페닐이고; R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_3이 수소 또는 -CN인 화합물이 포함된다. 추가적으로, 이러한 실시양태에는 R_{4a}가 $-CF_3$, $-OCHF_2$ 및 $-OCF_3$으로 치환된 페닐이고; R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_3이 수소 또는 -CN이고; m이 1 또는 2이고; 각각의 R_5가 독립적으로 -CN, $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0187] 한 실시양태에서, 화학식 (IV)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

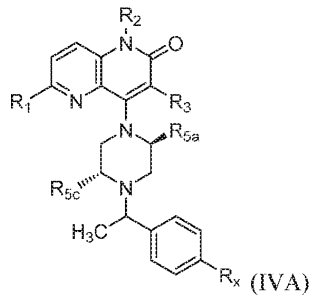


(IV)

[0188]

[0189] 여기서 R_x는 $-CF_3$, $-OCHF_2$ 또는 $-OCF_3$이고; R_1, R_2, R_3, R_5,및 m은 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_3이 수소 또는 -CN이고; m이 1 또는 2이고; 각각의 R_5가 독립적으로 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0190] 한 실시양태에서, 화학식 (IVA)의 구조를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:



(IVA)

[0191]

[0192] 여기서 R_x는 $-CF_3$, $-OCHF_2$ 또는 $-OCF_3$이고; R_1, R_2, R_3, R_{5a} 및 R_{5c}는 제1 측면, 제2 측면 또는 제3 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에는 R_1이 -CN이고; R_2가 $-CH_3$이고; R_3이 수소 또는 -CN이고; R_{5a} 및 R_{5c}가 독립적으로 $-CH_3$ 또는 $-CH_2CH_3$인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에는 R_x가 $-CF_3$ 또는 $-OCF_3$인 화합물이 포함된다. 추가적으로, 이러한 실시양태에는 R_{5a}가 $-CH_3$이고, R_{5c}가 $-CH_3$이거나; 또는 R_{5a}가 $-CH_2CH_3$이고, R_{5c}가 $-CH_2CH_3$인 화합물이 포함된다.

[0193] 한 실시양태에서, 하기인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

[0194] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1-2); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (3); 8-((2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (4); 4-((2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (5); 8-((2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (6); 4-((2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (7); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(플루오로메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (8); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(플루오로메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (9); (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (10); (S)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (11); (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (12); (S)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (13); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (14);

4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15-16); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (17); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (18); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-브로모-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (19); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-시클로프로필-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (20); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-브로모-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (21); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5,7-디메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (22); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-시클로프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (23-24); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (25); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (26); 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (27); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (28); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (29); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (30); (R)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (31); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (32); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (33); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (34); (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (35); (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (36); (S)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (37); (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (38); 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (39-40); 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드 (41-42); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-시아노피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (43); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-시아노피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (44-45); 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드 (46-48); 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (49); 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (50-51); 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실산 (52); 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실산 (53-54); 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실산 (55); 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드 (56); 1-(비스 (4-플루오로페닐)메틸)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드 (57-58); 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드 (59); 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-N-시클로프로필-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드 (60-61); 이소프로필 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (62-63); 이소프로필 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (64-65); 메틸 (S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (66); 메틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프

티리딘-4-일)-1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트 (67-68); 메틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트 (69-70); 메틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트 (71-72); 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (73); 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-3-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (74-75); 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(3-클로로-6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (76-77); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-히드록시프로판-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (78-79); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-플루오로프로판-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (80-81); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (84); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소부티릴피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (86-87); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-히드록시-3-메틸부탄-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (88-89); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-플루오로-3-메틸부탄-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (90-91); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(메톡시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (92-93); 메틸 1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-4-(6-시아노-3-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (94-95); 메틸 1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (96-97); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-브로모-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (98); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5,7-디메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (99); 8-(4-(비스 (4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (100-101); (R)-4-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (102); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (103); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, 디메틸포름아미드 (104); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, 디메틸포름아미드 (105); 시클로프로필 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (106-107); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (108-109); 6-브로모-4-((2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (110); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (111-112); 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (113); 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (114); 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (115); 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (116-117); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (118); 8-((2R,5S)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (119); 8-((2R,5S)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (120); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (121-122); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,3-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (123-124); 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-이소프로필-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (125); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (126); (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (127);

(S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (128); 8-((2S)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (129-130); 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (131); 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (132); 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (133); (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (134); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (135); 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (136-137); 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실산 (138); 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드 (139-140); 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드 (141-142); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-시아노피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (143-144); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-시아노피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (145); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (146-148); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(플루오로메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (149-151); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디시클로프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (152-153); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-페닐피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (154-156); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (157); 4-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (158); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (159); 4-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (160); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (161); 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(3-브로모-6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (162); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (163); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (167); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (168); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (169); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (170); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (171); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (172); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (173); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (174); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (175); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (176); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (177); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (178); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (179); (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (180); (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (181); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (182); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페

닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (183-184); 8-[(2S,5R)-4-[1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-2,2-디메틸프로필]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (185-186); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (187); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (188); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (189-190); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (191-192); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (193-194); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(6-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (197-198); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (197-198); 8-[(2S,5R)-4-[(5-클로로피리딘-2-일)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (201-202); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (201-202); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(6-메틸피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (203-204); 8-[(2S,5R)-4-[(2-에톡시피리딘-3-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (205-206); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[2-(프로판-2-일옥시)피리딘-3-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (207-208); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(2-메톡시피리딘-3-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (209-210); 8-[(2S,5R)-4-[(5-클로로피리딘-2-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (211-212); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (213-214); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (215-216); 7-클로로-8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (217-218); 3-클로로-4-{4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (219-220); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{페닐[4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (221-222); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (223-224); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(2-에틸-4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (225-226); 8-[(2S,5R)-4-[(2-에틸-4-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (227-228); 8-[(2S,5R)-4-[(2-에톡시-4-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (229-230); 4-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(2-에틸-4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (231-232); 4-[(2S,5R)-4-[(2-에틸-4-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (233-234); 4-[(2S,5R)-4-[(2-에틸페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (235-236); 8-[(2S,5R)-4-(디페닐메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (237); 4-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (238-239); 4-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (240); 4-[(2S,5R)-4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (241); 8-[(2S,5R)-4-{[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (242); 8-[(2S,5R)-4-{[2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (243); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로-2-히드록시페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (244); 8-[(2S,5R)-4-[(2-히드록시페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (245); 8-

[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (246); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (247); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (248); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (249); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (250); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (251); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (252); 8-[(2S,5R)-4-[(4-시아노-2-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (253); 8-[(2S,5R)-4-{[2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (254); 8-[(2S,5R)-4-[(2-플루오로-6-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (255); 8-[(2S,5R)-4-[1-(2,6-디플루오로페닐)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (256); 8-[(2S,5R)-4-[비스(3-클로로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (257); 8-[(2S,5R)-4-[비스(2-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (258); 8-[(2S,5R)-4-[(2-클로로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (259); 8-[(2S,5R)-4-[(2-클로로-6-시아노페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (260); 8-[(2S,5R)-4-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (261); 8-[(2S,5R)-4-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (262); 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (263); 8-[(2S,5R)-4-벤질-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (264); 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (265); 8-[(2S,5R)-4-[(2-클로로-3,6-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (266); 8-[(2S,5R)-4-[(4-시아노-2,6-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (267); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (268); 8-[(2S,5R)-4-[(2-시아노-6-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (269); 8-[(2S,5R)-4-[비스(3-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (270); 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (271); 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (272); 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (273); 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (274); 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (275); 8-[(2S,5R)-4-[(2,3-디플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (276); 8-[(2S,5R)-4-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (277); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (278); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]메틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (279); 8-[(2S,5R)-4-{[2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (280); 8-[(2S,5R)-4-{[2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (281); 8-[(2S,5R)-4-[(3-클로로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (282); 8-[(2S,5R)-4-[(2,4-디플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (283); 8-[(2S,5R)-4-[(2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페

라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (284); 8-[(2S,5R)-4-[(2-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (285); 8-[(2S,5R)-4-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (286); 8-[(2S,5R)-4-[(2-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (287); 8-[(2S,5R)-4-[(3,5-디플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (288); 8-[(2S,5R)-4-[(3,5-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (289); 8-[(2S,5R)-4-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (290); 8-[(2S,5R)-4-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (291); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (292); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (293); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (294); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (295); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (296); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (297); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-시아노페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (298); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (299); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (300); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (301); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (302); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (303); 8-((2S,5R)-4-((2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (304); 8-((2S,5R)-4-((2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (305); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (306); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (307); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (308-309); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA 염 (310-311); 8-((3R)-4-((4-플루오로페닐)(피리미딘-4-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (312-313); 8-((3R)-4-((4-클로로페닐)(2-메틸피리미딘-5-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (314); 8-((3R)-4-((4-플루오로페닐)(2-메틸피리미딘-4-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (315-316); 8-((3R)-4-((4-플루오로페닐)(피리미딘-5-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (317-318); 8-((3R)-4-((4-클로로페닐)(피리미딘-4-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (319-320); 8-((3R)-4-((2-(tert-부틸)피리미딘-4-일)(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (321); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (322); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (323-324); 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (325-326); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (327-328); 8-((2S,5R)-4-((2,6-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (329 및 336); 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-((3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-

5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (330-331); 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (332); 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-((2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (333-334); 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (335); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,4-디플루오로페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (337-339); 8-[(2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-[(피리딘-2-일)[4-(트리플루오로메톡시)페닐] 메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (340-341); 8-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(피리딘-2-일(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (342-343); 8-((2S,5R)-4-(1-(3,4-디플루오로페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (344); 8-((2R,5S)-2,5-디메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (345-346); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,4-디플루오로페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (347-349); 8-((2S,5R)-4-((5-에틸피리딘-2-일)(3-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (350-351); 8-((2S,5R)-4-(2-메톡시-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (352); 8-((2S,5R)-4-(1-(5-클로로-2,3-디히드로벤조푸란-7-일)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (353 및 356-357); 8-((2S,5R)-4-((5-에틸피리딘-2-일)(3-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (354); 8-((2S,5R)-4-((3-클로로페닐)(5-에틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (354-355); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(테트라히드로-2H-피란-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (358-359); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (360-361); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (362 및 364); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (363-365); 8-((2S,5R)-4-((3,4-디플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (366); 8-((2S,5R)-4-((6-플루오로피리딘-2-일)(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (367-368); 8-((2S,5R)-4-((3-클로로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (369); 8-((2S,5R)-4-((3-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (370-371); 8-((2S,5R)-4-((3-클로로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (372); 8-((2S,5R)-4-((3-클로로-4-메틸페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (373 및 380); 8-((2S,5R)-4-((3-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (374 및 379); 8-((2S,5R)-4-((3,4-디플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (375-376); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(피리딘-2-일(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (377-378); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (381 및 382); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(피리다진-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (383-384); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐) (2-메틸피리미딘-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (385); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (386); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (387-388); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(2-메틸피리미딘-4-일) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (389); 8-((2S,5R)-4-((3-플루오로페닐)(6-메틸피리딘-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (390); 8-((2S,5R)-4-((5-플루오로피리딘-3-일)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-

1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (391); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(피리미딘-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (392); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(피리미딘-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (393-394); 8-((2S,5R)-4-((3-플루오로페닐)(6-메틸피리딘-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (395); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(피리미딘-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (396-397); 8-((2S,5R)-4-((3-클로로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (398); 8-((2S,5R)-4-((3-클로로-4-메틸페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (399); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (400); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(2-메틸피리미딘-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (401); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(피리미딘-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (402); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (403); 8-((2S,5R)-4-((3-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (404); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(피리딘-2-일(4-(트리플루오로메톡시) 페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (405); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(2-메틸피리미딘-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (406); 8-((2S,5R)-4-(비스(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (407); 8-((2S,5R)-4-((2-(tert-부틸)피리미딘-4-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (408-409); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(2-메틸피리미딘-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (410); 8-((2S,5R)-4-(1-(3,4-디플루오로페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (411); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (412); 8-((3R)-4-((4-클로로페닐)(2-메틸피리미딘-5-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (413-414); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (415); 8-((2S,5R)-4-((5-플루오로피리딘-3-일)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (416); 8-((2S,5R)-4-((3-플루오로페닐)(6-메틸피리딘-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (417); 8-((2S,5R)-5-에틸-4-((4-플루오로페닐)(2-메틸피리미딘-4-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (418-419); 8-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (420-421); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐) (피리딘-2-일)메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (422-423); 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸-1-d)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 및 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸-1-d)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (424-425); 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸-1-d)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (426-427); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸-1-d)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (428-429); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((2,4,6-트리플루오로페닐)메틸-d2)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (430); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (431); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(2,4,6-트리플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (432); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (433); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (434); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (435-436); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시) 페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나

프티리딘-2-카르보니트릴 (437, 439, 및 442); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (438 및 440-441); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(6-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (443); 8-((2S,5R)-4-((5-플루오로피리딘-2-일)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (444); 8-((2S,5R)-4-((3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)(3-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (445); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (446); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (447); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (448); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (449); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((6-메틸피리딘-2-일)(p-톨릴)메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (450); 8-((2S,5R)-4-((3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (451); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (452-453); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((5-메틸피리딘-2-일)(p-톨릴)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (454, 457); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (455-456); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-플루오로-2,2-디메틸-2,3-디히드로벤조푸란-7-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (458-459); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((4-메틸피리딘-2-일)(p-톨릴)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (460-461); 8-((2S,5R)-4-((5-플루오로피리딘-2-일)(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (462, 466, 468); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (463-464); 8-((2S,5R)-4-((2,2-디메틸-2,3-디히드로벤조푸란-7-일)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (465, 467); 8-((2S,5R)-4-((3,4-디히드로-2H-벤조[b][1,4]디옥세핀-6-일)(5-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (469); 8-((2S,5R)-4-((3-플루오로페닐)(6-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (470); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(6-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (471); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(4-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (472-474); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((1-메틸-1H-인다졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (475); 8-((2S,5R)-4-((6-플루오로피리딘-2-일)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (476, 478-479); 8-((2S,5R)-4-(시클로프로필(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (480-481); 8-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-메톡시페닐)에틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (482-483); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(4-메틸피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (484); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((4-메틸피리딘-2-일)(p-톨릴)메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (485); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-클로로-4,5-디플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (486); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-클로로-4-플루오로-3-메틸페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (487); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(2,4,6-트리플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (488-489, 555); 8-[(2S,5R)-4-[2-플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (556); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (557-558); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (559-560); 8-((2S,5R)-4-(2-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-

나프티리딘-2-카르보니트릴 (561); 8-((2S,5R)-4-(4-(1-시아노시클로프로필)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (567); 8-((2S,5R)-4-((1-에틸-1H-벤조[d]이미다졸-7-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (568-569); 7-(디플루오로메틸)-8-((2S,5R)-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (570); 8-((2S,5R)-4-(3-(디메틸아미노)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (573); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)프로필-1-d)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (574-575); 8-((2S,5R)-4-(2-시아노-4-(트리플루오로메톡시) 벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (581); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (582-583); 8-((2S,5R)-4-(3-시아노-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (584); 8-((2S,5R)-4-(4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (585); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(3-(트리플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (586); 8-((2S,5R)-4-(4-(tert-부틸)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (587); 8-((2S,5R)-4-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (588); 8-((2S,5R)-4-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (589); 8-((2S,5R)-4-(4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (590); 8-((2S,5R)-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (591); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-디플루오로-4-히드록시페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (592); 8-((2S,5R)-4-(2-브로모-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (593); 8-((2S,5R)-4-(3-이소프로폭시벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (594); 8-((2S,5R)-4-(2-이소프로폭시벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (595); 8-((2S,5R)-4-((1-에틸-3-플루오로-1H-인돌-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (596); 8-((2S,5R)-4-(4-플루오로-2-이소프로폭시벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (598); 8-((2S,5R)-4-(3-에톡시벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (599); 8-((2S,5R)-4-(2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (601); 8-((2S,5R)-4-(4-이소프로필벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (602); 8-((2S,5R)-4-(4-클로로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (603); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((1-메틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (606); 8-((2S,5R)-4-(2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (607); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(2-메틸-4-(트리플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (608); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(4-(트리플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (609); 8-((2S,5R)-4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (610); 8-((2S,5R)-4-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (611); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((테트라히드로-2H-피란-4-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (623); 8-((2S,5R)-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (624); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(2,2,2-트리플루오로-1-(2-플루오로-4-히드록시페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (625); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(2,2,2-트리플루오로-1-(4-히드록시페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (626); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-디플루오로-4-히드록시페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (627-628); 8-((2S,5R)-4-(3-브로모-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

(629); tert-부틸 8-{[(2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일]메틸}-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-4-카르복실레이트 (630); 8-[(2S,5R)-4-[(4-아세틸-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-8-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (631); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-(2-페닐에틸)피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (632); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[2-(4-메틸페닐)에틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (633); 8-[(2S,5R)-4-[(3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-8-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (634); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[(4-메틸-3-옥소-3,4-디히드로-2H-1,4-벤족사진-5-일)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (635); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{1-[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (636-637); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[1-(퀴놀린-5-일)에틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (638-639); 8-[(2S,5R)-4-[1-(5-플루오로피리딘-2-일)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (640-641); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{1-[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]에틸} 피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (642-643); 8-[(2S,5R)-4-[1-(5-메톡시피리딘-2-일)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (644-645); 8-[(2S,5R)-4-[1-(4-시클로프로필-1,3-티아졸-2-일)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (646-647);8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[1-(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)에틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (648-649); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[1-(퀴녹살린-6-일) 에틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (650-651); 8-[(2S,5R)-4-{1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]에틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (652-653); 8-[(2S,5R)-4-[1-(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (654-655); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (656-657); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메톡시페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (658-659); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-메톡시페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (660-661); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[4-(모르폴린-4-일)페닐]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (662-663); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[2-(모르폴린-4-일)페닐]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (664-665); 8-[(2S,5R)-4-{[4-(디플루오로메틸) 페닐](4-플루오로페닐)메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (666-667); 8-[(2S,5R)-4-[(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-4-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (668-669); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐) (페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (670-671); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[3-(모르폴린-4-일)페닐]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (672-673); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(피라진-2-일) 메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (674-675); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(피리미딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (676-677); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (678-679); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (680-681); 8-[(2S,5R)-4-[(2,4-디플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (682-683); 8-[(2S,5R)-4-[(2,4-디플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (684-685); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(5-메톡시피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (686-687); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-메탄술포닐페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (688-689); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)[5-(프로판-2-일옥시)피리딘-2-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (690-691); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-

6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (692-693); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)({피라졸로[1,5-a]피리딘-7-일})메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (694-695); 8-[(2S,5R)-4-{[6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일](4-플루오로페닐)메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (696-697); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)({피라졸로[1,5-a]피리딘-3-일})메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (698-699); 8-((2S,5R)-4-((4-시클로프로필티아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5, 6-디히드로-1, 5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (700-701); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (702-703); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (704-705); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,2-옥사졸-3-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (706-707); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (708); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,3-옥사졸-4-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (709-710); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,3-티아졸-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (711-712); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (713-714); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,2-티아졸-4-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (715-716); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,3-옥사졸-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (717-718); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,2-티아졸-5-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (719-720); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,3-티아졸-4-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (721-722); 8-[(2S,5R)-4-[(2-시클로프로필-1,3-티아졸-4-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (723-724); 8-[(2S,5R)-4-[(1-시클로프로필-1H-피라졸-4-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (725-726); 8-[(2S,5R)-4-[(2-시클로프로필-1,3-티아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (727-728); 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (729-730); 8-((2S,5R)-4-((5-(tert-부틸)이속사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (731-732); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-메틸이속사졸-3-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (733-734); 8-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (735-736); 8-[(2S,5R)-4-[(3-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (737-738); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[3-(옥산-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (739-740); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[3-(4-플루오로페닐)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (741-742); 8-[(2S,5R)-4-{[3-(디플루오로메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일](4-플루오로페닐)메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (743-744); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-메틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (745-746); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[3-(프로판-2-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (747-748); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[3-(모르폴린-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (749-750); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[3-(1-메틸피페리딘-4-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (751-752); 8-[(2S,5R)-4-[(3-에틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐) 메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (753-754); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (755); tert-부틸 3-(5-{[(2R,5S)-4-(6-시아노-1-

메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일](4-플루오로페닐)메틸}-1,2,4-옥사디아졸-3-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (756-757); 8-[(2S,5R)-4-[(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)[4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (758-759); 8-[(2S,5R)-4-[(4-브로모페닐)(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (760-761); 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (762-763); 8-((2S,5R)-4-((5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (764-765); 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (766-767); 8-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (768-769); 8-((2S,5R)-4-((1-(tert-부틸)-1H-테트라졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (770-771); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-이소프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (772-773); 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (774-775); 8-((2S,5R)-4-((4-시클로프로필옥사졸-2-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (776-777); 8-[(2S,5R)-4-[(4-tert-부틸-1,3-옥사졸-2-일)(4-플루오로페닐) 메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (778-779); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-디플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (780-781); 8-[(2S,5R)-4-[1-(4-플루오로페닐)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (782-783); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[1-(4-메틸페닐)에틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (784-785); 4-{1-[(2R,5S)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일]에틸}벤조산 (786-787); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (788); 8-[(2S,5R)-4-[1-(4-브로모페닐)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (789-790); 8-[(2S,5R)-4-[1-(4-클로로페닐)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (791-792); 메틸 4-{1-[(2R,5S)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일]에틸}벤조에이트 (793-794); 메틸 3-{1-[(2R,5S)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일]에틸}벤조에이트 (795-796); 8-[(2S,5R)-4-[1-(2-플루오로페닐) 에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (797-798); 8-[(2S,5R)-4-[1-(5-메톡시피리딘-2-일)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (799-800); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (801-802); 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[1-(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)에틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (803-804); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-클로로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (805); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (806); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (807-808); 8-[(2S,5R)-4-[(2-에틸페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (809-810); 8-[(2S,5R)-4-[(4-에틸페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (811-812); 8-[(2S,5R)-4-[(3,5-디플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (813-814); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐) (6-메틸피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (815-816); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (817-818); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (819 및 822); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-

2,7-디카르보니트릴 (820-821); 8-[(2S,5R)-4-[(4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (823-824); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (825-826); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (827-828); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (829-830); 8-[(2S,5R)-4-[(2-클로로-4-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (831-832); 8-[(2S,5R)-4-[(5-플루오로피리딘-2-일)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (833); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (834-835); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (836-837); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메톡시페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (838-839); 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (840-841); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (842-843); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (844-845); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (846-847); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (848-849); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,2-옥사졸-3-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (850-851); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (852-853); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,2-티아졸-5-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (854-855); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,3-티아졸-4-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (856-857); 8-[(2S,5R)-4-[(2-시클로프로필-1,3-티아졸-4-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (858-859); 8-[(2S,5R)-4-[(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (860-861); 8-[(2S,5R)-4-[(3-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (862-863); 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(5-메틸-1,2-옥사졸-3-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (864-865); 8-[(2S,5R)-4-[(5-tert-부틸-1,2-옥사졸-3-일) (4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (866-867); 8-[(2S,5R)-4-[(5-시클로프로필-1,2-옥사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (868-869); 8-[(3R)-4-[비스(4-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (870); 8-[(3R)-4-[(4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (871); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)(4-시아노페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (872-873); 8-[(3R)-4-[(3,5-디플루오로페닐) (페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (874-875); 8-[(3R)-4-[(2-에틸페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (876-877); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (878-879); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (880-881); 8-[(3R)-4-[(2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (882-883); 8-[(3R)-4-[(4-에틸페닐)(4-플루오로페닐) 메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (884-885); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)(페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-

1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (886-887); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (888-889); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로피리딘-2-일)(4-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (890 및 892); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (891 및 893); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐) (2-메톡시피리딘-3-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (894-895); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (896-897); 8-[(3R)-4-[(5-플루오로피리딘-2-일)(4-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (898-899); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (900-901); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (902-903); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (904); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(6-메틸피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (905-906); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (907); 8-[(3R)-4-[(5-시아노피리딘-2-일)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (908); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (909); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (910); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (911); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (912); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐) (3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (913); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)[4-(트리플루오로메틸) 페닐]메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (914); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (915); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (916-917); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (918-919); 8-[(3R)-4-[(4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (920); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)[6-(트리플루오로메틸) 피리딘-2-일]메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (921-922); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (923); 8-[(3R)-4-[(5-시아노피리딘-2-일)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (924); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (925); 8-[(3R)-4-[(3-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (926-927); 8-[(3R)-4-[(3-클로로페닐) (5-메틸피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (928-929); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (930-931); 8-[(3R)-4-[(5-클로로피리딘-2-일)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (932-933); 8-[(3R)-4-[(2,2-디메틸-2,3-디히드로-1-벤조푸란-7-일)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (934-935); 8-[(3R)-4-[(5-클로로피리딘-2-일)(4-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (936-937); 8-[(3R)-4-[(2-클로로-4-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (938); 8-[(3R)-4-[(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-4-일)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (939-940); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (941-942); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로

페닐)(피라진-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (943); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (944-945); 8-[(3R)-4-[(2,4-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (946-947); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로페닐)[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (948-949); 8-[(3R)-4-[1-(2,6-디플루오로페닐)에틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (950-951); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[1-(4-메틸페닐)에틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (952-953); 8-[(3R)-4-[1-(4-시아노페닐)에틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (954-955); 8-[(3R)-4-[1-(3,4-디플루오로페닐)에틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (956); 8-[(3R)-4-[1-(4-플루오로페닐)에틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (957 및 959); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸} 피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (958 및 962); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (960-961); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[1-(피리딘-2-일)에틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (963 및 965); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (964); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (966 및 968); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[1-(6-메틸피리딘-2-일)에틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (967); 8-[(3R)-4-[1-(2,4-디플루오로페닐)에틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7- 디카르보니트릴 (969-970); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{1-[3-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (971-972); 4-{1-[(2R)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-메틸피페라진-1-일]에틸}벤조산 (973-974); 8-[(3R)-4-[1-(4-브로모페닐)에틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (974-975); 8-[(3R)-4-[1-(2,5-디메틸페닐)에틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (976-977); 8-[(3R)-4-[1-(4-클로로페닐)에틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (978-979); 메틸 4-{1-[(2R)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-메틸피페라진-1-일]에틸}벤조에이트 (980-981); 메틸 3-{1-[(2R)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-메틸피페라진-1-일]에틸}벤조에이트 (982-983); 8-[(3R)-4-[(2-클로로-6-플루오로페닐) 메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (984); 8-[(3R)-4-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (985); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (986); 8-[(3R)-4-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (987); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[(6-메틸피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (988); 8-[(3R)-4-[(6-시아노피리딘-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (989); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[(피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (990); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸}피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (991); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[(퀴놀린-2-일) 메틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (992); 8-[(3R)-4-[(2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (993); 8-[(3R)-4-({[1,1'-비페닐]-4-일} 메틸)-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (994); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로-3-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (995); 8-[(3R)-4-[(3,4-디클로로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (996); 8-[(3R)-4-[(2-클로로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (997); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[(피리딘-3-일)메틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (998); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{[2-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (999); 8-[(3R)-4-[(3,5-디메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-

디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1000); 8-[(3R)-4-[(5-플루오로-2-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1001); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로-4-메틸페닐) 메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1002); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{[3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸} 피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1003); 8-[(3R)-4-({[1,1'-비페닐]-3-일}메틸)-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1004); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1005); 8-[(3R)-4-[(2-플루오로-5-메틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1006); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[(4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1007); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{[3-(트리플루오로메톡시)페닐] 메틸}피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1008); 8-[(3R)-4-[(2-시아노페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1009); 8-[(3R)-4-[(3-플루오로-2-메틸페닐) 메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1010); 8-[(3R)-4-[(4-클로로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1011); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-[(3-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1012); 8-[(3R)-4-[(4-tert-부틸페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1013); 5-메틸-8-[(3R)-3-메틸-4-{[2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피페라진-1-일]-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1014); 8-[(3R)-4-[(4-클로로-3-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1015); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-피라졸-4-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1016-1017); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-5-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1018-1019); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,3-옥사졸-4-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1022-1023); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,3-티아졸-2-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1024-1025); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1026-1027); 8-[(3R)-4-[(4-플루오로페닐)(1,2-티아졸-4-일)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1028); 8-[(3R)-4-[(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸]-3-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1029-1030); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1031); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-클로로페닐) 메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1032); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1033-1034); 8-[(2S,5R)-4-[(4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1035-1036); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸] 피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1037-1038); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(4-플루오로페닐)[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일] 메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1039-1040); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(3-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸] 피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1041-1042); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1043-1044); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(4-플루오로페닐)[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1045-1046); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(3-플루오로페닐)(5-메톡시피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1047-1048); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[1-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1049-1050); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-{1-[4-(트리플루오로메틸)페닐] 에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1051-1052); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1053-1054); 8-[(2S,5R)-4-[1-(2,4-디플루오로페닐)에틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-

6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1055-1056); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-{1-[2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]프로필}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1057-1058); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]프로필}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1059-1060); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(4-플루오로페닐) 메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1061); 8-[(2S,5R)-4-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1062); 8-[(2S,5R)-4-[(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1063); 8-[(2S,5R)-4-[(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1064-1065); 8-[(2S,5R)-4-[(4-시클로프로필-1,3-티아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1066-1067); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(4-플루오로페닐)(1,3-옥사졸-4-일)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1068-1069); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(4-플루오로페닐) (1,3-티아졸-4-일)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1070-1071); 8-[(2S,5R)-2,5-디에틸-4-[(4-플루오로페닐)(1,2-옥사졸-3-일)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1072-1073); 8-[(2S,5R)-4-[(5-시클로프로필-1,2-옥사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디에틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1074-1075); 8-[(2S,5R)-4-벤질-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1076); 8-[(2S,5R)-4-[(2,4-디플루오로페닐) 메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1077); 8-[(2S,5R)-4-[(2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1078); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1079); 8-[(2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1080); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-{[2-메톡시-4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1081); 8-[(2S,5R)-4-[(2,2-디플루오로-2H-1,3-벤조디옥솔-5-일)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1082); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-[1-(4-플루오로페닐)에틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1083-1084); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-{1-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1085-1086); 8-[(2S,5R)-4-[1-(2,4-디플루오로페닐)에틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1087-1088); 8-[(2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-[1-(2,4,6-트리플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1089-1090); 8-[(2S,5R)-4-[1-(3,4-디플루오로페닐)에틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1091-1092); 8-[(2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1093-1094); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-{1-[2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1095-1096); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1097); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-메틸페닐)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1098); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-클로로페닐)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1099); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1100-1101); 8-[(2S,5R)-4-[(4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1102-1103); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-[(4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1104-1105); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-[(4-플루오로페닐)[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1106-1107); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-[(3-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1108-1109); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1110-1111); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-[(4-플루오로페닐)[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-2-메틸피페라진

-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1112-1113); 8-[(2S,5R)-5-에틸-4-[(4-플루오로페닐)(1,2-옥사졸-3-일)메틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1114-1115); 8-[(2S,5R)-4-[(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸]-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1116-1117); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1118); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-메틸페닐)메틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1119); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-클로로페닐)메틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1120); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1121-1122); 8-[(2S,5R)-4-[(4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1123-1124); 8-[(2S,5R)-2-에틸-4-[(3-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1125-1126); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1127-1128); 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1129-1130); 8-[(2S,5R)-2-에틸-4-[(4-플루오로페닐)[5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1131-1132); 8-[(2S,5R)-2-에틸-4-[(4-플루오로페닐)[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸]-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1133-1134); 8-[(2S,5R)-2-에틸-4-[1-(4-플루오로페닐)에틸]-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1135-1136); 8-[(2S,5R)-4-[1-(2,4-디플루오로페닐) 에틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1137-1138); 8-[(2S,5R)-4-[1-(3,4-디플루오로페닐)에틸]-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1139-1140); 8-[(2S,5R)-2-에틸-5-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸} 피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1141-1142); 8-[(2S,5R)-2-에틸-5-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1143-1144); 8-[(2S,5R)-4-{1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]에틸}-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1145); 8-[(2S,5R)-2-에틸-5-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]프로필}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1146-1147); 8-[(2S,5R)-2-에틸-5-메틸-4-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1148); 8-[(2S,5R)-2-에틸-5-메틸-4-[(3,4,5-트리플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1149); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1150); 8-[(2S,5S)-4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1151); 8-[(2S,5S)-4-[비스(4-클로로페닐)메틸]-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1152); 8-[(2S,5S)-4-[(3-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1153-1154); 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1155); 8-[(2S,5S)-4-[비스(4-메틸페닐)메틸]-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1156); 8-((2S,5S)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐) 메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1157-1158); 8-((2S,5S)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1159-1160); 8-[(2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-[(3,4,5-트리플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1161); 8-[(2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1162-1163); 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(에톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1164); N-(((2R,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-메틸피페라진-2-일)메틸)아세트아미드 (1165); 메틸 (((2R,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-메틸피페라진-2-일)메틸)카르바메이트 (1166); 8-((2S,5R)-4-

(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸-5-(모르폴리노메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1167); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-5-[(3-히드록시아제티딘-1-일)메틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1168); 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-5-[(디메틸아미노)메틸]-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1169); 8-((2S,5S)-4-((4-시아노페닐) (4-플루오로페닐) 메틸)-2-에틸-5-(메톡시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1170-1171); 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1172); 8-[(2R,5R)-4-[비스(4-메틸페닐)메틸]-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1173); 8-[(2R,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1174-1175); 8-[(2R,5R)-4-[(4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1176-1177); 8-[(2R,5R)-4-[1-(4-플루오로페닐) 에틸]-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1178-1179); 8-[(2R,5R)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1180-1181); 8-[(2R,5R)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1182); 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1183); 8-(4-(2-클로로-4-플루오로벤질)-3-((디플루오로메톡시)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1184-1185); 8-{4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-3-[(디플루오로메톡시)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1186-1187); 8-((2S,5R)-4-(2-(디플루오로메톡시)-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1188-1189); 8-[(2S,5R)-4-{시클로프로필[4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1190); 4-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]에틸}피페라진-1-일]-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (1191-1192); 8-[(2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-페닐부틸)피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1193-1194); 8-[(2S,5R)-4-{2-시클로헥실-1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐] 에틸}-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1195-1196); 8-[(2S,5R)-4-{[2,4-비스(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1197); 8-[(2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-{1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐] 프로필}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1198-1199); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1200-1201); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1202-1203); 8-((2S,5R)-4-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1204-1205); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1206-1207); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1208-1209); 8-((2S,5R)-4-(1-(3-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1210-1211); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(2-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1212-1213); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1214-1215); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-4-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1216-1217); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1218-1219); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐) 프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1220-1221); 8-((2S,5R)-4-(1-(6-(디플루오로메틸)피리딘-2-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1222-1223); 8-((2S,5R)-4-(1-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1224-1225); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시아노-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

(1226-1227); 8-((2S,5R)-4-(1-(5-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1228-1229); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1230); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로-3-메톡시페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1231-1232); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-이소프로필페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1233-1234); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(3,4,5-트리플루오로벤질)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1235); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1236-1237); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일) 페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1238-1239); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3,4,5-트리플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1240-1241); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-디플루오로-4-메톡시페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1242-1243); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,5-디플루오로-4-메톡시페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1244-1245); 8-((2S,5R)-4-(1-(2-플루오로-4,5-디메톡시페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1246-1247); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1248-1249); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-시아노시클로프로필)-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1250-1251); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-시아노시클로프로필)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1253-1254); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로-3-메틸페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1255); 8-((2S,5R)-4-(1-(3-클로로-4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1256-1257); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,3-디히드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1258-1259); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(2-메틸벤조[d]옥사졸-4-일)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1260-1261); 8-((2S,5R)-4-(1-(3-시아노-4-플루오로페닐) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1262); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(2-메틸벤조[d]티아졸-6-일)에틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1263-1264); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(메톡시메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1265-1266); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1267-1268); 8-((2S,5R)-4-(1-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1269-1270); 8-((2S,5R)-4-(1-(3-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1271-1272); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1273-1274); 8-((2S,5R)-4-(4-에톡시-2,6-디플루오로벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1275-1276); 8-((2S,5R)-4-(2-메톡시-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1277-1278); 8-((2S,5R)-4-(2-히드록시-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1279-1280); 8-((2S,5R)-4-(1-(5-시클로프로필이속사졸-3-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1281-1282); 8-((2S,5R)-4-(1-(5-(tert-부틸)이속사졸-3-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1283-1284); 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1285-1286); 8-((2S,5R)-4-((2-(디메틸포스포릴)페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1287-1288); 8-((2S,5R)-4-(4-(디메틸포스포릴)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1289); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(디메틸포스포릴)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1290-1291); 8-((2S,5R)-4-((4-(디메틸포스포릴)페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니

트릴 (1292-1293); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(디메틸포스포릴)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1294-1295); 8-((2S,5R)-4-((3-(1-아세틸아제티딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1296-1297); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(3-(1-메틸아제티딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1298-1299); 8-((2S,5R)-4-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1300-1301); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1302-1303); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-메톡시-3-(2-모르폴리노에톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1304-1305); 8-((2S,5R)-4-(1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1306-1307); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-2-메틸프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1308-1309); 8-((2S,5R)-4-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1310-1311); 8-((2S,5R)-4-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-메톡시프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1312-1313); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로-2-(메톡시메틸) 페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1314-1315); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로-3-(메톡시메틸) 페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1316-1317); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-(메틸티오)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1318-1319); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시아노-3-(2-메톡시에톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1320-1321); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시아노-3-(2-(디메틸아미노)에톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1322-1323); 8-((2S,5R)-4-(1-(6-이소프로폭시피리딘-3-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1324-1325); 8-((2S,5R)-4-(2-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1326-1327); 8-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1328-1329); 8-((2S,5R)-4-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1330); 8-((2S,5R)-4-(4-클로로-2-플루오로벤질)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1331); 8-((2S,5R)-5-에틸-4-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1332); 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1333-1334); 8-((2S,5R)-4-(비스(4-(히드록시메틸)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1335); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1336-1337); 8-((2S,5R)-4-((4-시클로프로필티아졸-2-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1338-1339); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1340-1341); 8-((2S,5R)-4-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1342); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1343-1344); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시아노페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1345-1346); 8-((2S,5R)-5-에틸-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1347); 8-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)에틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1348-1349); 8-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-메톡시페닐) 에틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1350-1351); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-클로로-2-플루오로페닐)에틸)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1352-1353); 8-((2S,5R)-

2,5-디에틸-4-(3,4,5-트리플루오로벤질)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1354); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1355-1356); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1357-1358); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)프로필)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1359-1360); 8-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-((4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1361-1362); 8-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(4-(트리플루오로메톡시) 벤질)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1363); 8-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1364-1365); 8-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(4-메톡시페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1366-1367); 8-((2S,5R)-4-(1-(2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1368-1369); 8-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1370); 8-((2S,5R)-2,5-디에틸-4-(1-(2-플루오로-4-트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1371-1372); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1373-1374); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (1375-1376); 8-((2S,5R)-2-에틸-4-(1-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1377-1378); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(디플루오로메톡시)페닐)에틸)-2-에틸-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1379); 8-((2S,5R)-2-에틸-4-(1-(2-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)프로필)-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1380-1381); 8-((2S,5R)-2-에틸-5-메틸-4-(1-(3,4,5-트리플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1382-1383); 8-((2S,5R)-2-에틸-4-(1-(3-플루오로-5-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1384-1385); 8-((2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1386-1387); 8-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1388-1389); 8-((2S,5S)-4-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1390); 8-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(이속사졸-3-일)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1391-1392); 8-((2S,5S)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1393-1394); 8-((2S,5S)-4-((4-시클로프로필티아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1395-1396); 8-((2S,5S)-5-(에톡시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1397-1398); 8-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(이속사졸-3-일)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1399-1400); 8-((2S,5S)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1401-1402); 8-((2S,5S)-5-(에톡시메틸)-4-((4-플루오로페닐)(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1403-1404); 8-((2S,5S)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐) 에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1405-1406); 8-((2S,5S)-4-((2,2-디플루오로벤조[d][1,3]디옥솔-5-일)메틸)-2-에틸-5-(메톡시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1407); 8-((2S,5S)-2-에틸-5-(메톡시메틸)-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1408-1409); N-(((2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-메틸피페라진-2-일)메틸)메탄술폰아미드 (1410); 8-((2S,5R)-5-(시아노메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-

1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1411-1412); 8-((2S,5R)-5-((디메틸아미노) 메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1413-1414); 5-메틸-8-((2S,5R)-2-메틸-5-(모르폴리노메틸)-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1415-1416); 5-메틸-8-((2S,5R)-2-메틸-5-((4-메틸피페라진-1-일)메틸)-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1417-1418); 8-((2R,5R)-2-(히드록시메틸)-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1419-1420); 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1421); 8-((2S,5R)-4-((4-시아노티오펜-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1422); 8-((2S,5R)-4-((1-시클로프로필-1H-테트라졸-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1423); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((5-메틸이속사졸-3-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1424); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((3-페닐이속사졸-5-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1425); 8-((2S,5R)-4-((3,5-디메틸이속사졸-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1426); 8-((2S,5R)-4-((3-(2-시아노페닐)이속사졸-5-일) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1427); 8-((2S,5R)-4-(이속사졸-4-일메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1428); 8-((2S,5R)-4-((2-(3-플루오로페닐)-5-메틸옥사졸-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1429-1430); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((5-메틸이속사졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1431); 8-((2S,5R)-4-((5-이소프로필-1,2,4-옥사디아졸-3-일) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1432); 8-((2S,5R)-4-(벤조[d]이속사졸-3-일메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1433); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((2-(티오펜-2-일)옥사졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1434); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((1-메틸-1H-1,2,3-트리아졸-4-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1435); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-((5-(트리플루오로메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1436); 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1437-1438); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1439-1440); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(tert-부톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1441-1442); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(tert-부톡시)페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1443-1444); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-시클로프로필에톡시)페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1445-1446); 8-((2S,5R)-5-에틸-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)프로필)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1447-1448); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-이소프로폭시페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1449-1450); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1451); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-히드록시-2-메틸프로폭시)페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1452); 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(2-시클로프로필에톡시)페닐)프로필)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1453); 또는 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)시클로프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1454).

[0195] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께, 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하도록 의도된 것으로 이해되어야 한다.

[0196] 정의

[0197] 본 발명의 특색 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽을 때 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 더 용이하게 이해될 수 있다. 명확성의 이유로, 상기에 기재되고 하기에 별개의 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 특정 특색들은 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 반대로, 간결성의 이유로, 단일 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 다양한 특색들은 또한 조합되어 그의 하위-조합을 형성할 수 있다. 본원에서 예시적이거나 바람직한 것으로서 확인되는 실시양태는 예시적이도록 의도된 것이며 제한적이도록 의도된 것은 아니다.

[0198] 본원에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수에 대한 언급은 복수를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수형은 하나 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.

[0199] 본원에 사용된, 어구 "화합물 및/또는 그의 염"은 적어도 1종의 화합물, 화합물의 적어도 1종의 염 또는 그의 조합을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 염은 화학식 (I)의 화합물; 화학식 (I)의 2종의 화합물; 화학식 (I)의 화합물의 염; 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물의 1종 이상의 염; 및 화학식 (I)의 화합물의 2종 이상의 염을 포함한다.

[0200] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.

[0201] 본원에 제시된 정의는 본원에 참조로 포함된 임의의 특허, 특허 출원 및/또는 특허 출원 공개에 제시된 정의보다 우선한다.

[0202] 본 발명을 기재하기 위해 사용된 다양한 용어의 정의가 하기에 열거되어 있다. 이들 정의는 개별적으로 또는 더 큰 군의 일부로서 본 명세서 전반에 걸쳐 이들이 사용된 바와 같은 용어에 적용된다 (달리 구체적 경우에 제한되지 않는 한).

[0203] 본 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 선택될 수 있다.

[0204] 관련 기술분야에 사용되는 규정에 따르면,

[0205] 

[0206] 는, 본원의 구조 화학식에서 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하기 위해 사용된다.

[0207] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로겐"은 F, Cl, Br 및 I를 지칭한다.

[0208] 용어 "시아노"는 기 -CN을 지칭한다.

[0209] 용어 "아미노"는 기 $-NH_2$를 지칭한다.

[0210] 용어 "옥소"는 기 =O를 지칭한다.

[0211] 본원에 사용된 용어 "알킬"은, 예를 들어 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 i-프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, i-부틸, sec-부틸 및 t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), n-헥실, 2-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-메틸펜틸 및 4-메틸펜틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우, 이러한 아래첨자는 특정한 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C_{1-4} 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 나타낸다.

[0212] 본원에 사용된 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C_{1-4} 플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 C_1, C_2, C_3 및 C_4 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 $-CF_3$ 및 $-CH_2CF_3$을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0213] 용어 "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예

를 들어, "히드록시알킬"은 $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$ 및 C_{1-4} 히드록시알킬을 포함한다.

[0214] 용어 "알케닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예시적인 이러한 기는 에테닐 또는 알릴을 포함한다. 예를 들어, "C_{2-6} 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알케닐 기를 나타낸다.

[0215] 용어 "알키닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예시적인 이러한 기는 에티닐을 포함한다. 예를 들어, "C_{2-6} 알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알키닐 기를 나타낸다.

[0216] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 포화 고리 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 분자로부터 유래된 기를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우, 이러한 아래첨자는 특정한 시클로알킬 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, "C_{3-6} 시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 나타낸다.

[0217] 본원에 사용된 용어 "플루오로시클로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 시클로알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0218] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이어티에 부착된 알킬 기, 예를 들어 메톡시 기 ($-OCH_3$)를 지칭한다. 예를 들어, "C_{1-3} 알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 나타낸다.

[0219] 용어 "플루오로알콕시" 및 "-O(플루오로알킬)"은 산소 연결기 (-O-)를 통해 부착된, 상기에 정의된 바와 같은 플루오로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, "C_{1-4} 플루오로알콕시"는 C_1, C_2, C_3 및 C_4 플루오로알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0220] 용어 "카르보시클로", "카르보시클릭" 또는 "카르보시클릴"은 상호교환가능하게 사용될 수 있고, 모든 고리의 모든 원자가 탄소인 적어도 1개의 포화 또는 부분 포화 비-방향족 고리를 갖는 시클릭 기를 지칭한다. 카르보시클릴 고리는 비치환될 수 있거나 또는 원자가가 허용하는 바에 따라 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다. 따라서, 용어는 비방향족 고리, 예컨대, 예를 들어 시클로알킬, 시클로알케닐 및 시클로알키닐 고리를 포함한다. 예시적인 비시클릭 카르보시클릴 기는 인다닐, 인데닐, 디히드로나프탈레닐, 테트라히드로나프테닐, 헥사히드로나프탈레닐, 옥타히드로나프탈레닐, 데카히드로나프탈레닐, 비시클로헵타닐, 비시클로옥타닐 및 비시클로노나닐을 포함한다.

[0221] 본원에 사용된 용어 "아릴"은 방향족 고리(들)를 함유하는 분자로부터 방향족 고리(들)에 결합된 1개의 수소를 제거함으로써 유래된 원자단을 지칭한다. 아릴 기의 대표적인 예는 페닐 및 나프틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 아릴 고리는 비치환될 수 있거나 또는 원자가가 허용하는 바에 따라 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0222] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 1개가 페닐 기에 의해 대체된 메틸 기를 지칭한다. 페닐 고리는 비치환될 수 있거나 또는 원자가가 허용하는 바에 따라 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0223] 용어 "헤테로원자"는 산소 (O), 황 (S) 및 질소 (N)를 지칭한다.

[0224] 용어 "헤테로시클로", "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴"은 상호교환가능하게 사용될 수 있고, 적어도 1개의 포화 또는 부분 포화 비-방향족 고리를 갖는 시클릭 기를 지칭하며, 여기서 고리 중 1개 이상은 적어도 1개의 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 갖고, 상기 헤테로원자 함유 고리는 바람직하게는 O, S 및/또는 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖는다. 헤테로원자를 함유하는 이러한 기의 고리는 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유할 수 있으며, 단 각각의 고리 내의 헤테로원자의 총수는 4개 이하이고, 단 추가로 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 함유한다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로시클로 기는 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에서 부착될 수 있다. 헤테로시클로 고리는 비치환될 수 있거나 또는 원자가가 허용하는 바에 따라 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0225] 예시적인 모노시클릭 헤테로시클릴 기는 피롤리디닐, 이미다졸리닐, 옥사졸리디닐, 이속사졸리닐, 티아졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페

리디닐, 2-옥소피롤로디닐, 2-옥소아제피닐, 아제피닐, 4-피페리도닐, 테트라히드로피라닐, 모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 티아모르폴리닐 술폭시드, 티아모르폴리닐 술폰, 1,3-디옥솔란, 테트라히드로-1,1-디옥소티에닐, 디히드로이소인돌릴 및 테트라히드로퀴놀리닐을 포함한다.

[0226] 용어 "헤테로아릴"은 고리 중 적어도 1개에 적어도 1개의 헤테로원자 (O, S 또는 N)를 갖는 치환 및 비치환된 방향족 5- 또는 6-원 모노시클릭 기 및 9- 또는 10-원 비시클릭 기를 지칭하며, 상기 헤테로원자-함유 고리는 바람직하게는 O, S, 및/또는 N으로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 갖는다. 헤테로원자를 함유하는 헤테로아릴 기의 각각의 고리는 1 또는 2개의 산소 또는 황 원자 및/또는 1 내지 4개의 질소 원자를 함유할 수 있으며, 단 각각의 고리 내의 헤테로원자의 총수는 4개 이하이고, 각각의 고리는 적어도 1개의 탄소 원자를 갖는다. 비시클릭 기를 완성하는 융합된 고리는 방향족이고, 오직 탄소 원자만을 함유할 수 있다. 질소 및 황 원자는 임의로 산화될 수 있고, 질소 원자는 임의로 4급화될 수 있다. 비시클릭 헤테로아릴 기는 오직 방향족 고리만을 포함해야 한다. 헤테로아릴 기는 임의의 고리의 임의의 이용가능한 질소 또는 탄소 원자에서 부착될 수 있다. 헤테로아릴 고리계는 비치환될 수 있거나 또는 1개 이상의 치환기를 함유할 수 있다.

[0227] 예시적인 모노시클릭 헤테로아릴 기는 피롤릴, 피라졸릴, 피라졸리닐, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 푸라닐, 티오페닐, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 트리아지닐을 포함한다.

[0228] 예시적인 비시클릭 헤테로아릴 기는 인돌릴, 벤조티아졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤족사졸릴, 벤조티에닐, 퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조피라닐, 인돌리지닐, 벤조푸라닐, 크로모닐, 쿠마리닐, 벤조피라닐, 신놀리닐, 퀴녹살리닐, 인다졸릴 및 피롤로피리딜을 포함한다.

[0229] 어구 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다.

[0230] 화학식 (I)의 화합물은 또한 본 발명의 범주 내에 있는 염을 형성할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 그의 1종 이상의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산 및 염기를 사용하여 형성된 산성 및/또는 염기성 염을 나타낸다. 추가로, 용어 "염(들)"은, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물이 염기성 모이어티, 예컨대 아민 또는 피리딘 또는 이미다졸 고리, 및 산성 모이어티, 예컨대 카르복실산 둘 다를 함유하는 경우에 쯔비터이온 (내부 염)을 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 (즉, 비-독성인 생리학상 허용되는) 염, 예컨대, 예를 들어 양이온이 염의 독성 또는 생물학적 활성에 유의하게 기여하지 않는 허용되는 금속 및 아민 염이 바람직하다. 그러나, 다른 염이, 예를 들어 제조 동안 사용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에서 유용할 수 있고, 따라서 본 발명의 범주 내에서 고려된다. 화학식 (I)의 화합물의 염은, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물을 일정량, 예컨대 등가량의 산 또는 염기와, 매질, 예컨대 염이 침전되는 매질 중에서 또는 수성 매질 중에서 반응시킨 다음, 동결건조시키는 것에 의해 형성될 수 있다.

[0231] 예시적인 산 부가염은 아세테이트 (예컨대 아세트산 또는 트리할로아세트산, 예를 들어 트리플루오로아세트산에 의해 형성된 것), 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술페이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드 (염산에 의해 형성됨), 히드로브로마이드 (브로민화수소에 의해 형성됨), 히드로아이오다이드, 말레에이트 (말레산에 의해 형성됨), 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 메탄술포네이트 (메탄술폰산에 의해 형성됨), 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 펙티네이트, 퍼술페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술페이트 (예컨대 황산에 의해 형성된 것), 술포네이트 (예컨대 본원에 언급된 것), 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트, 예컨대 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함한다.

[0232] 예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬 및 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예컨대 칼슘 및 마그네슘 염; 바륨, 아연 및 알루미늄 염; 유기 염기 (예를 들어, 유기 아민), 예컨대 트리알킬아민, 예컨대 트리에틸아민, 프로카인, 디벤질아민, N-벤질-β-페네틸아민, 1-에페나민, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 데히드로아비에틸아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민, 디시클로헥실아민 또는 유사한 제약상 허용되는 아민과의 염, 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신과의 염 등을 포함한다. 염기성 질소-함유 기는 작용제, 예컨대 저급 알킬 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 술페이트 (예를 들어, 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술페이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 데실, 라우릴,

미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아르알킬 할라이드 (예를 들어, 벤질 및 페네틸 브로마이드) 등으로 4급화될 수 있다. 바람직한 염은 모노히드로클로라이드, 히드로겐술페이트, 메탄술포네이트, 포스페이트 또는 니트레이트 염을 포함한다.

[0233] 화학식 (I)의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 고체로서 제공하기 위해 동결건조가 사용될 수 있다.

[0234] 화학식 (I)의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범주 내에 있다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 용어 "용매화물"은 유기이든지 무기이든지 간에 1종 이상의 용매 분자와 화학식 (I)의 화합물의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액 상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 이소프로판올레이트, 아세토니트릴 용매화물 및 에틸 아세테이트 용매화물을 포함한다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0235] 다양한 형태의 전구약물이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 하기 문헌에 기재되어 있다:

[0236] a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);

[0237] b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

[0238] c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); 및

[0239] d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

[0240] 추가로, 화학식 (I)의 화합물을, 그의 제조에 후속하여 단리 및 정제하여, 중량 기준으로 99% 이상의 양의 ("실질적으로 순수한") 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 수득할 수 있고, 이어서 이는 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 제제화된다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 (I)의 화합물은 또한 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다.

[0241] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강건한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 구현하도록 의도된다.

[0242] "치료 유효량"은 DGKα 및/또는 DGKζ의 억제제로서 작용하기에 효과적이거나 또는 바이러스 감염 및 증식성 장애, 예컨대 암을 치료하거나 예방하는데 효과적인, 본 발명의 화합물 단독의 양, 또는 청구된 화합물들의 조합의 양, 또는 다른 활성 성분과 조합된 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

[0243] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물에서, 특히 인간에서 질환-상태의 치료를 포함하고, (a) 특히 이러한 포유동물이 질환-상태의 소인이 있지만 아직 그를 갖는 것으로 진단되지 않은 경우에, 질환-상태가 포유동물에서 발생하는 것을 예방하는 것; (b) 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그의 진행을 억제하는 것; 및/또는(c) 질환-상태를 경감시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.

[0244] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 (D) 및 삼중수소 (T)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ^{13}C 및 ^{14}C를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.

[0245] 화학식 (I)에 따른 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염은 치료될 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여될 수 있으며, 이는 부위-특이적 치료에 대한 필요에 따라 또는 전달될 화학식 (I) 화합물의 양에 좌우될 수 있다.

[0246] 또한, 본 발명에는 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 1종 이상의 비-독성의 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 보조제 (본원에서 집합적으로 "담체" 물질로서 지칭됨), 및 원하는 경우에 다른 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 부류가 포괄된다. 화학식 (I)의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물의 형태로, 및 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될

수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은, 예를 들어 경구로, 점막으로, 또는 비경구로, 예컨대 혈관내로, 정맥내로, 복강내로, 피하로, 근육내로 및 흉골내로, 통상적인 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제약 담체는 만니톨 또는 락토스 및 미세결정질 셀룰로스의 혼합물을 함유할 수 있다. 혼합물은 추가의 성분, 예컨대 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 및 붕해제, 예컨대 크로스포비돈을 함유할 수 있다. 담체 혼합물은 젤라틴 캡슐 내로 충전되거나 또는 정제로서 압축될 수 있다. 제약 조성물은, 예를 들어 경구 투여 형태 또는 주입으로서 투여될 수 있다.

[0247] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 액체 캡슐, 현탁액 또는 액체 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위의 형태로 제조된다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 250 mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 100 mg 범위의 양의 활성 성분을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 제공될 수 있다. 인간 또는 다른 포유동물에 적합한 1일 용량은 환자의 상태 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있지만, 상용 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0248] 본원에서 고려되는 임의의 제약 조성물은, 예를 들어 임의의 허용되고 적합한 경구 제제를 통해 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀젼, 경질 및 연질 캡슐, 액체 캡슐, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물은 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물을 제조하기 위한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약상 맛이 우수한 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 제약 조성물은 감미제, 향미제, 착색제, 완화제, 항산화제 및 보존제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제를 함유할 수 있다.

[0249] 정제는, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 정제의 제조에 적합한 적어도 1종의 비-독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 및 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대, 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 소듐 크로스카르멜로스, 옥수수 전분 및 알긴산; 결합제, 예컨대, 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 및 아카시아; 및 윤활제, 예컨대, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가적으로, 정제는 코팅되지 않거나, 또는 불쾌한 맛이 나는 약물의 나쁜 맛을 차폐하거나 위장관에서의 활성 성분의 붕해 및 흡수를 지연시켜 활성 성분의 효과를 보다 긴 기간 동안 지속시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예시적인 수용성 맛 차폐 물질은 히드록시프로필-메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-셀룰로스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시간 지연 물질은 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0250] 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 염을 적어도 1종의 불활성 고체 희석제, 예컨대, 예를 들어 탄산칼슘; 인산칼슘; 및 카올린과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0251] 연질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 수용성 담체, 예컨대, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜; 및 적어도 1종의 오일 매질, 예컨대, 예를 들어 땅콩 오일, 액체 파라핀 및 올리브 오일과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0252] 수성 현탁액은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 1종의 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액의 제조에 적합한 예시적인 부형제는, 예를 들어 현탁화제, 예컨대, 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 분산제 또는 습윤제, 예컨대, 예를 들어 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 레시틴; 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알콜의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 헵타데카에틸렌-옥시세탄올; 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트; 및 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 수성 현탁액은 또한 적어도 1종의 보존제, 예컨대, 예를 들어 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 적어도 1종의 착색제; 적어도 1종의 향미제; 및/또는 예를 들어 수크로스, 사카린 및 아스파르탐을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 감미제를 함유할 수 있다.

[0253] 유성 현탁액은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 식물성 오일, 예컨대, 예를 들어 아라키스 오일; 올리브 오일; 참깨 오일; 및 코코넛 오일; 또는 미네랄 오일, 예컨대, 예를 들어 액체 파라핀 중에 현탁시킴으로써 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 적어도 1종의 증점

제, 예컨대, 예를 들어 밀랍; 경질 파라핀; 및 세틸 알콜을 함유할 수 있다. 맛이 우수한 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기에 이미 기재된 적어도 1종의 감미제 및/또는 적어도 1종의 향미제가 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은, 예를 들어 항산화제, 예컨대, 예를 들어 부틸화 히드록시아니솔 및 알파-토코페롤을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0254] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 분산제 및/또는 습윤제; 적어도 1종의 현탁화제; 및/또는 적어도 1종의 보존제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 분산제, 습윤제 및 현탁화제는 상기에 이미 기재된 바와 같다. 예시적인 보존제는 또한 항산화제, 예를 들어 아스코르브산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 추가로, 분산성 분말 및 과립은 또한, 예를 들어 감미제; 향미제; 및 착색제를 포함하나 이에 제한되지 않는 적어도 1종의 부형제를 함유할 수 있다.

[0255] 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염의 에멀젼은, 예를 들어 수중유 에멀젼으로서 제조될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 에멀젼의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 오일 상은, 예를 들어 식물성 오일, 예컨대, 예를 들어 올리브 오일 및 아라키스 오일; 미네랄 오일, 예컨대, 예를 들어 액체 파라핀; 및 그의 혼합물에 의해 제공될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 상은 단지 유화제만을 포함할 수 있지만, 이는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다의 혼합물을 포함할 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연-발생 포스파티드, 예를 들어 대두 레시틴; 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트; 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 이와 함께, 안정화제(들) 포함 또는 불포함 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하며, 왁스는 오일 및 지방과 함께, 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 에멀젼은 또한 감미제, 향미제, 보존제 및/또는 항산화제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀젼 안정화제는 트윈(Tween) 60, 스팬(Span) 80, 세토스테아릴 알콜, 미리스틸 알콜, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로, 또는 왁스와 함께, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질과 함께 포함한다.

[0256] 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 또한 임의의 제약상 허용되고 적합한 주사가능한 형태를 통해 정맥내로, 피하로 및/또는 근육내로 전달될 수 있다. 예시적인 주사가능한 형태는, 예를 들어 허용되는 비히클 및 용매, 예컨대, 예를 들어 물, 링거액, 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하는 멸균 수용액; 멸균 수중유 마이크로에멀젼; 및 수성 또는 유질 현탁액을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0257] 비경구 투여를 위한 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 이들 용액 및 현탁액은 경구 투여를 위한 제제에 사용하기 위한 것으로 언급된 담체 또는 희석제 중 1종 이상을 사용하거나, 또는 다른 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용함으로써 멸균 분말 또는 과립으로부터 제조될 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알콜, 염화나트륨, 트라가칸트 검 및/또는 다양한 완충제 중에 용해될 수 있다. 다른 아주반트 및 투여 방식이 제약 기술분야에 널리 광범위하게 공지되어 있다. 활성 성분은 또한 염수, 덱스트로스 또는 물을 포함한 적합한 담체, 또는 시클로덱스트린 (즉, 캅티솔(Captisol)), 공용매 가용화제 (즉, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화제 (즉, 트윈 80)와의 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0258] 멸균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액과 같이 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 이 중에서 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 추가로, 멸균, 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용된다. 이 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 추가로, 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용된다.

[0259] 멸균 주사가능한 수중유 마이크로에멀젼은, 예를 들어 1) 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 유성 상, 예컨대, 예를 들어 대두 오일 및 레시틴의 혼합물 중에 용해시키고; 2) 화학식 (I) 함유 오일 상을 물 및 글리세롤 혼합물과 배합하고; 3) 배합물을 가공하여 마이크로에멀젼을 형성함으로써 제조될 수 있다.

[0260] 멸균 수성 또는 유질 현탁액은 관련 기술분야에 이미 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 멸균 수

용액 또는 현탁액은 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대, 예를 들어 1,3-부탄 디올을 사용하여 제조될 수 있고; 멸균 유질 현탁액은 멸균 비-독성의 허용되는 용매 또는 현탁 매질, 예컨대, 예를 들어 멸균 고정 오일, 예를 들어 합성 모노- 또는 디글리세리드; 및 지방산, 예컨대, 예를 들어 올레산을 사용하여 제조될 수 있다.

[0261] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클은 이온 교환체, 알루미나, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 예컨대 d-알파-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈, 폴리에톡실화 피마자 오일, 예컨대 크레모포르 계면활성제 (바스프(BASF)), 또는 다른 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세리드 혼합물, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기재 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 시클로덱스트린, 예컨대 알파-, 베타- 및 감마-시클로덱스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대 히드록시알킬시클로덱스트린, 예컨대 2- 및 3-히드록시프로필-시클로덱스트린, 또는 다른 가용화된 유도체가 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증진시키는데 유리하게 사용될 수 있다.

[0262] 본 발명의 제약 활성 화합물은 인간 및 다른 포유동물을 포함한 환자에게 투여하기 위한 의약 작용제를 제조하기 위해 통상적인 약학 방법에 따라 가공될 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나, 통상적인 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및 환제는 추가적으로 장용 코팅을 갖는 것으로 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 감미제, 향미제 및 퍼퓸제를 포함할 수 있다.

[0263] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 질환 상태를 치료하기 위해 투여되는 화합물의 양 및 투여 요법은 연령, 체중, 성별, 대상체의 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 특정한 화합물을 포함한 다양한 인자에 좌우된다. 따라서, 투여 요법은 폭넓게 달라질 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 상용적으로 결정될 수 있다. 약 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.0025 내지 약 50 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.005 내지 10 mg/kg 체중의 1일 용량이 적절할 수 있다. 1일 용량은 1일에 1 내지 4회 용량으로 투여될 수 있다. 다른 투여 스케줄은 1주에 1회 용량 및 2일에 1회 용량 사이클을 포함한다.

[0264] 치료 목적을 위해, 본 발명의 활성 화합물은 표시된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트와 통상적으로 조합된다. 경구로 투여되는 경우에, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합된 다음, 편리한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액에 제공될 수 있는 바와 같이, 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.

[0265] 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염, 및 임의로, 임의의 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클로부터 선택된 추가의 작용제를 포함한다. 본 발명의 대안적 조성물은 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함한다.

[0266] 유용성

[0267] 화학식 (I)의 화합물은 암의 치료에 유용하다.

[0268] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 T 세포에서의 DGK 표적 억제와 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료 및/또는 예방에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 그의 입체이성질체 또는 그의 호변이성질체, 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.

[0269] 또 다른 측면에서, 본 발명은 T 세포에서의 DGK 표적 억제와 연관된 의학적 상태를 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 다수의 의학적 상태가 치료될 수 있다. 방법은 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 그의 입체이성질체 또는 그의 호변이성질체를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 바이러스 감염 및 증식성 질환, 예컨대

암을 치료하거나 예방하는데 사용될 수 있다.

[0270] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 T 세포에서 DGK 표적 억제와 연관된 임의의 질환 또는 상태를 치료하거나 예방하는데 유용하다. 이들은 바이러스 및 다른 감염 (예를 들어, 피부 감염, GI 감염, 요로 감염, 비뇨-생식기 감염, 전신 감염), 및 증식성 질환 (예를 들어, 암)을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 동물, 바람직하게는 포유동물 (예를 들어, 가축 동물, 고양이, 개, 마우스, 래트), 보다 바람직하게는 인간에게 투여될 수 있다. 임의의 투여 방법이 화합물 또는 제약 조성물을 환자에게 전달하기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 적어도 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 경구로 투여된다. 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 적어도 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 비경구로 투여된다.

[0271] 화학식 (I)의 화합물은 디아실글리세롤 키나제 알파 및 제타 (DGKα/ζ)의 활성을 억제할 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 억제량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 투여함으로써 DGKα 및 DGKζ의 조정을 필요로 하는 세포 또는 개체에서 DGKα 및 DGKζ의 활성을 억제하는데 사용될 수 있다.

[0272] 본 발명은 DGKα 및 DGKζ의 비정상적 활성 및/또는 과다발현을 포함한 활성 또는 발현과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 개체 (예를 들어, 환자)에게 치료 유효량 또는 용량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여함으로써 상기 개체에서 상기 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 질환의 예는 DGKα 및 DGKζ 효소의 발현 또는 활성, 예컨대 과다 발현 또는 비정상적 활성과 직접 또는 간접적으로 연관된 임의의 질환, 장애 또는 상태를 포함할 수 있다. DGKα 및 DGKζ-연관 질환은 또한 DGKα 및 DGKζ 효소 활성을 조정함으로써 예방, 호전 또는 치유될 수 있는 임의의 질환, 장애 또는 상태를 포함할 수 있다. DGKα 및 DGKζ 연관 질환의 예는 암 및 바이러스 감염, 예컨대 HIV 감염, B형 간염 및 C형 간염을 포함한다.

[0273] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물(들)은 면역-종양학 작용제의 투여 전에 순차적으로 투여된다. 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물(들)은 면역-종양학 작용제와 동시에 투여된다. 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물(들)은 면역-종양학 작용제의 투여 후에 순차적으로 투여된다.

[0274] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 면역-종양학 작용제와 공동-제제화될 수 있다.

[0275] 면역-종양학 작용제는, 예를 들어 소분자 약물, 항체, 또는 다른 생물학적 분자 또는 소분자를 포함한다. 생물학적 면역-종양학 작용제의 예는 암 백신, 항체 및 시토카인을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 측면에서, 항체는 모노클로날 항체이다. 또 다른 측면에서, 모노클로날 항체는 인간화 또는 인간 항체이다.

[0276] 한 측면에서, 면역-종양학 작용제는 (i) 자극 (공동-자극 포함) 수용체의 효능제 또는 (ii) T 세포에 대한 억제 (공동-억제 포함) 신호의 길항제이며, 이들 둘 다는 항원-특이적 T 세포 반응의 증폭을 유발한다 (종종 면역 체크포인트 조절제로 지칭됨).

[0277] 특정 자극 및 억제 분자는 이뮤노글로불린 슈퍼 패밀리 (IgSF)의 구성원이다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막-결합 리간드의 1종의 중요한 패밀리는 B7 패밀리이며, 이는 B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) 및 B7-H6을 포함한다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막 결합된 리간드의 또 다른 패밀리는 동족 TNF 수용체 패밀리 구성원에 결합하는 분자의 TNF 패밀리이며, 이는 CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, 림프독소 α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, 림프독소 α 1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR을 포함한다.

[0278] 한 측면에서, T 세포 반응은 화학식 (I)의 화합물과, (i) T 세포 활성화를 억제하는 단백질, 예컨대 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, 갈렉틴 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, 갈렉틴-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 및 TIM-4의 길항제 (예를 들어, 면역 체크포인트 억제제), 및 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 단백질, 예컨대 B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H의 효능제 중 1종 이상의 조합에 의해 자극될 수 있다.

[0279] 암의 치료를 위해 화학식 (I)의 화합물과 조합될 수 있는 다른 작용제는 NK 세포 상의 억제 수용체의 길항제 또는 NK 세포 상의 활성화 수용체의 효능제를 포함한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 KIR의 길항제, 예컨

대 리릴루맙과 조합될 수 있다.

[0280] 조합 요법을 위한 또 다른 작용제는 대식세포 또는 단핵구를 억제 또는 고갈시키는 작용제, 예를 들어 비제한적으로 CSF-1R 길항제, 예컨대 CSF-1R 길항제 항체, 예를 들어 RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) 또는 FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357)을 포함한다.

[0281] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 양성 공동자극 수용체를 라이게이션하는 효능작용제, 억제 수용체를 통한 신호전달을 감쇠시키는 차단제, 길항제, 및 항종양 T 세포의 빈도를 전신적으로 증가시키는 1종 이상의 작용제, 종양 미세환경 내에서 별개의 면역 억제 경로를 극복하는 (예를 들어, 억제 수용체 결속 (예를 들어, PD-L1/PD-1 상호작용)을 차단하거나, Treg을 고갈 또는 억제하거나 (예를 들어, 항-CD25 모노클로날 항체 (예를 들어, 다클리주맙)를 사용하여 또는 생체외 항-CD25 비드 고갈에 의해), 대사 효소, 예컨대 IDO를 억제하거나, 또는 T 세포 무반응 또는 소진을 역전/예방하는) 작용제, 및 종양 부위에서 선천성 면역 활성화 및/또는 염증을 촉발하는 작용제 중 1종 이상과 함께 사용될 수 있다.

[0282] 한 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CTLA-4 길항제, 예컨대 길항작용 CTLA-4 항체이다. 적합한 CTLA-4 항체는, 예를 들어 예르보이 (이필리무맙) 또는 트레멜리무맙을 포함한다.

[0283] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 PD-1 길항제, 예컨대 길항작용 PD-1 항체이다. 적합한 PD-1 항체는, 예를 들어 옵디보 (니볼루맙), 키트루다 (펨브롤리주맙) 또는 MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493)을 포함한다. 면역-종양학 작용제는 또한 피딜리주맙 (CT-011)을 포함할 수 있으나, PD-1 결합에 대한 그의 특이성에 의문이 제기되었다. PD-1 수용체를 표적화하기 위한 또 다른 접근법은 AMP-224로 불리는, IgG1의 Fc 부분에 융합된 PD-L2 (B7-DC)의 세포외 도메인으로 구성된 재조합 단백질이다.

[0284] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 PD-L1 길항제, 예컨대 길항작용 PD-L1 항체이다. 적합한 PD-L1 항체는, 예를 들어 MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), 두르발루맙 (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) 및 MSB0010718C (WO2013/79174)를 포함한다.

[0285] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 LAG-3 길항제, 예컨대 길항작용 LAG-3 항체이다. 적합한 LAG3 항체는, 예를 들어 BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), 또는 IMP-731 또는 IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273)을 포함한다.

[0286] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD137 (4-1BB) 효능제, 예컨대 효능작용 CD137 항체이다. 적합한 CD137 항체는, 예를 들어 우렐루맙 및 PF-05082566 (WO12/32433)을 포함한다.

[0287] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 GITR 효능제, 예컨대 효능작용 GITR 항체이다. 적합한 GITR 항체는, 예를 들어 BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) 및 MK-4166 (WO11/028683)을 포함한다.

[0288] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 IDO 길항제이다. 적합한 IDO 길항제는, 예를 들어 INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), 인독시모드, BMS-986205, 또는 NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237)를 포함한다.

[0289] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 OX40 효능제, 예컨대 효능작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40 항체는, 예를 들어 MEDI-6383 또는 MEDI-6469를 포함한다.

[0290] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 OX40L 길항제, 예컨대 길항작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40L 길항제는, 예를 들어 RG-7888 (WO06/029879)을 포함한다.

[0291] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD40 효능제, 예컨대 효능작용 CD40 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 면역-종양학 작용제는 CD40 길항제, 예컨대 길항작용 CD40 항체이다. 적합한 CD40 항체는, 예를 들어 루카투무맙 또는 다세투주맙을 포함한다.

[0292] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD27 효능제, 예컨대 효능작용 CD27 항체이다. 적합한 CD27 항체는, 예를 들어 바를리루맙을 포함한다.

[0293] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 MGA271 (B7H3에 대함) (WO11/109400)이다.

[0294] 조합 요법은 이들 치료제를 순차적 방식으로 투여하는 것, 즉 각각의 치료제를 상이한 시간에 투여하는 것, 뿐만 아니라 이들 치료제 또는 치료제 중 적어도 2종을 실질적으로 동시 방식으로 투여하는 것을 포괄하도록 의도

된다. 실질적으로 동시 투여는, 예를 들어 대상체에게 고정된 비의 각각의 치료제를 갖는 단일 투여 형태를 투여하거나, 또는 각각의 치료제에 대한 단일 투여 형태를 다중으로 투여함으로써 달성될 수 있다. 각각의 치료제의 순차적 또는 실질적 동시 투여는 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로 및 점막 조직을 통한 직접 흡수를 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 경로에 의해 실시될 수 있다. 치료제는 동일한 경로에 의해 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합의 제1 치료제가 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있으며, 조합의 다른 치료제가 경구로 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어 모든 치료제가 경구로 투여될 수 있거나, 모든 치료제가 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다. 조합 요법은 또한 다른 생물학적 활성 성분 및 비-약물 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선 치료)과 추가로 조합된 상기 기재된 바와 같은 치료제의 투여를 포괄할 수 있다. 조합 요법이 비-약물 치료를 추가로 포함하는 경우에, 비-약물 치료는 치료제 및 비-약물 치료의 조합의 공동-작용으로부터 유익한 효과가 달성되는 한, 임의의 적합한 시간에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우에, 유익한 효과는 비-약물 치료가 치료제의 투여로부터 아마도 수일 또는 심지어 수주만큼 시간적으로 떨어져 있는 경우에도 여전히 달성된다.

[0295] 본원에 사용된 용어 "세포"는 시험관내, 생체외 또는 생체내에 있는 세포를 지칭하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, 생체외 세포는 유기체, 예컨대 포유동물로부터 절제된 조직 샘플의 일부일 수 있다. 일부 실시양태에서, 시험관내 세포는 세포 배양물 내의 세포일 수 있다. 일부 실시양태에서, 생체내 세포는 유기체, 예컨대 포유동물 내의 살아있는 세포이다.

[0296] 본원에 사용된 용어 "접촉시키는"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 나타낸 모이어티를 함께 모으는 것을 지칭한다. 예를 들어, DGKα 및 DGKζ 효소를 화학식 (I)의 화합물과 "접촉시키는" 것은 DGKα 및 DGKζ를 갖는 개체 또는 환자, 예컨대 인간에게 본 발명의 화합물을 투여하는 것뿐만 아니라, 예를 들어 DGKα 및 DGKζ 효소를 함유하는 세포성 또는 정제된 제제를 함유하는 샘플 내로 화학식 (I)의 화합물을 도입하는 것을 포함한다.

[0297] 용어 "DGKα 및 DGKζ 억제제"는 T 세포에서 디아실글리세롤 키나제 알파 및/또는 디아실글리세롤 키나제 제타 (DGKα 및 DGKζ)의 활성을 억제하여 T 세포 자극을 유발할 수 있는 작용제를 지칭한다. DGKα 및 DGKζ 억제제는 가역적 또는 비가역적 DGKα 및 DGKζ 억제제일 수 있다. "가역적 DGKα 및 DGKζ 억제제"는 촉매 부위 또는 비-촉매 부위에서 DGKα 및 DGKζ 효소 활성을 가역적으로 억제하는 화합물이고, "비가역적 DGKα 및 DGKζ 억제제"는 효소와 공유 결합을 형성함으로써 DGKα 및 DGKζ 효소 활성을 비가역적으로 파괴하는 화합물이다.

[0298] 화학식 (I)의 화합물로 치료될 수 있는 암의 유형은 뇌암, 피부암, 방광암, 난소암, 유방암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 혈액암, 폐암 및 골암을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이러한 암 유형의 예는 신경모세포종, 장 암종, 예컨대 직장 암종, 결장 암종, 가족성 선종성 폴립증 암종 및 유전성 비-폴립증 결장직장암, 식도 암종, 구순 암종, 후두 암종, 하인두 암종, 설 암종, 타액선 암종, 위 암종, 선암종, 수질성 갑상선 암종, 유두상 갑상선 암종, 신암종, 신장 실질 암종, 난소 암종, 자궁경부 암종, 자궁체부 암종, 자궁내막 암종, 융모막 암종, 췌장 암종, 전립선 암종, 고환 암종, 유방 암종, 비뇨기 암종, 흑색종, 뇌 종양, 예컨대 교모세포종, 성상세포종, 수막종, 수모세포종 및 말초 신경외배엽 종양, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 버킷 림프종, 급성 림프성 백혈병 (ALL), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 성인 T-세포 백혈병 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 간세포성 암종, 담낭 암종, 기관지 암종, 소세포 폐 암종, 비소세포 폐 암종, 다발성 골수종, 기저세포암종, 기형종, 망막모세포종, 맥락막 흑색종, 정상피종, 횡문근육종, 두개인두종, 골육종, 연골육종, 근육종, 지방육종, 섬유육종, 유잉 육종 및 형질세포종을 포함한다.

[0299] 1종 이상의 추가의 제약 작용제 또는 치료 방법, 예컨대, 예를 들어 항바이러스제, 화학요법제 또는 다른 항암제, 면역 증강제, 면역억제제, 방사선, 항종양 및 항바이러스 백신, 시토카인 요법 (예를 들어, IL2 및 GM-CSF), 및/또는 티로신 키나제 억제제는 임의로 DGKα 및 DGKζ 연관 질환, 장애 또는 상태의 치료를 위해 화학식 (I)의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 작용제는 본 발명의 화합물과 단일 투여 형태로 조합될 수 있거나, 또는 작용제는 개별 투여 형태로서 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

[0300] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는, 예를 들어 알킬화제 (비제한적으로, 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도체, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠 포함), 예컨대 우라실 머스타드, 클로르메틴, 시클로포스파미드 (시톡산(CYTOXAN)®), 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌-멜라민, 트리에틸렌티오포스포르아민, 부술판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진 및 테모졸로미드를 포함한다.

[0301] 흑색종의 치료 시에, 화학식 (I)의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 작용제는 하기를 포함한다: 임의로 다

른 화학요법 약물, 예컨대 카르무스틴 (BCNU) 및 시스플라틴과 함께 다카르바진 (DTIC); DTIC, BCNU, 시스플라틴 및 타목시펜으로 이루어진 "다트머스(Dartmouth) 요법"; 시스플라틴, 빈블라스틴 및 DTIC, 테모졸로미드 또는 예르보이(YERVOY)™의 조합. 화학식 (I)의 화합물은 또한 흑색종의 치료 시에, 시토카인, 예컨대 인터페론 알파, 인터류킨 2 및 종양 괴사 인자 (TNF)를 포함한 면역요법 약물과 조합될 수 있다.

[0302] 화학식 (I)의 화합물은 또한 흑색종의 치료 시에 백신 요법과 조합되어 사용될 수 있다. 항흑색종 백신은, 일부 방식에서, 바이러스에 의해 유발된 질환, 예컨대 소아마비, 홍역 및 볼거리를 예방하는데 사용되는 항-바이러스 백신과 유사하다. 항원으로 불리는 약화된 흑색종 세포 또는 흑색종 세포의 일부가 환자에게 주사되어 신체의 면역계를 자극함으로써 흑색종 세포를 파괴할 수 있다.

[0303] 팔 또는 다리에 국한된 흑색종은 또한 고체온 격리 사지 관류 기술을 사용하여, 화학식 (I)의 1종 이상의 화합물을 포함한 작용제의 조합으로 치료될 수 있다. 이러한 치료 프로토콜은 침범된 사지의 순환을 신체의 나머지로부터 일시적으로 분리하고, 사지에 공급되는 동맥 내로 고용량의 화학요법제를 주사하여, 중증 부작용을 유발할 수 있는 이들 용량에 내부 기관을 노출시키지 않으면서 종양 영역에 고용량을 제공한다. 통상적으로 유체는 38.9℃ 내지 40℃로 가온된다. 멜팔란은 이러한 화학요법 절차에 가장 자주 사용되는 약물이다. 이는 종양 괴사 인자 (TNF)로 불리는 또 다른 작용제와 함께 주어질 수 있다.

[0304] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는, 예를 들어 항대사물 (비제한적으로, 폴산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 데아미나제 억제제 포함), 예컨대 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록수리딘, 시타라빈, 6-메르캅토퓨린, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴 및 겜시타빈을 포함한다.

[0305] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는, 예를 들어 특정 천연 생성물 및 그의 유도체 (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 항종양 항생제, 효소, 림포카인 및 에피포도필로톡신), 예컨대 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신,이다루비신, ara-C, 파클리탁셀 (탁솔), 미트라마이신, 데옥시코-포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론 (특히 IFN-a), 에토포시드 및 테니포시드를 추가로 포함한다.

[0306] 다른 세포독성제는 나벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사핀 및 드롤록사핀을 포함한다.

[0307] 세포독성제, 예컨대 에피도필로톡신; 항신생물성 효소; 토포이소머라제 억제제; 프로카르바진; 미톡산트론; 백금 배위 착물, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 생물학적 반응 조절제; 성장 억제제; 항호르몬 치료제; 류코보린; 테가푸르; 및 조혈 성장 인자가 또한 적합하다.

[0308] 다른 항암제(들)는 항체 치료제, 예컨대 트라스투주맙 (헤르셉틴(HERCEPTIN)®), 공동자극 분자, 예컨대 CTLA-4, 4-1BB 및 PD-1에 대한 항체, 또는 시토카인 (IL-10 또는 TGF-β)에 대한 항체를 포함한다.

[0309] 다른 항암제는 또한 면역 세포 이동을 차단하는 것, 예컨대 CCR2 및 CCR4를 포함하는 케모카인 수용체에 대한 길항제를 포함한다.

[0310] 다른 항암제는 또한 아주반트 또는 입양 T 세포 전달과 같은 면역계를 증대시키는 것을 포함한다.

[0311] 항암 백신은 수지상 세포, 합성 펩티드, DNA 백신 및 재조합 바이러스를 포함한다.

[0312] 본 발명의 제약 조성물은 임의로 적어도 1종의 신호 전달 억제제 (STI)를 포함할 수 있다. "신호 전달 억제제"는 암 세포의 정상 기능 시에 신호전달 경로에서 1개 이상의 필수적인 단계를 선택적으로 억제하여 아폽토시스를 유도하는 작용제이다. 적합한 STI는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: (i) bcr/abl 키나제 억제제, 예컨대, 예를 들어 STI 571 (글리벡(GLEEVEC)®); (ii) 표피 성장 인자 (EGF) 수용체 억제제, 예컨대, 예를 들어 키나제 억제제 (이레사(IRESSA)®, SSI-774) 및 항체 (임클론(Imclone): C225 [Goldstein et al., Clin. Cancer Res., 1:1311-1318 (1995)] 및 아브게닉스(Abgenix): ABX-EGF); (iii) her-2/neu 수용체 억제제, 예컨대 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 (FTI), 예컨대, 예를 들어 L-744,832 (Kohl et al., Nat. Med., 1(8):792-797 (1995)); (iv) Akt 패밀리 키나제 또는 Akt 경로의 억제제, 예컨대, 예를 들어 라파마이신 (예를 들어, 문헌 [Sekulic et al., Cancer Res., 60:3504-3513 (2000)] 참조); (v) 세포 주기 키나제 억제제, 예컨대, 예를 들어 플라보피리돌 및 UCN-01 (예를 들어, 문헌 [Sausville, Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents, 3:47-56 (2003)] 참조); 및 (vi) 포스파티딜 이노시톨 키나제 억제제, 예컨대, 예를 들어 LY294002 (예를 들어, 문헌 [Vlahos et al., J. Biol. Chem., 269:5241-5248 (1994)] 참조). 대안적으로, 적어도 1종의 STI 및 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물은 개별 제약 조성물에 존재할 수 있다. 본 발명의 구체적 실시양태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 STI는 환자에게 공동으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

다시 말해서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물이 먼저 투여될 수 있거나, 적어도 1종의 STI가 먼저 투여될 수 있거나, 또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 STI가 동시에 투여될 수 있다. 추가적으로, 화학식 (I)의 1종 초과의 화합물 및/또는 STI가 사용되는 경우에, 화합물은 임의의 순서로 투여될 수 있다.

[0313] 본 발명은 제약상 허용되는 담체 중에 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물, 임의로 적어도 1종의 화학요법 약물, 및 임의로 적어도 1종의 항바이러스제를 포함하는, 환자에서 만성 바이러스 감염을 치료하기 위한 제약 조성물을 추가로 제공한다.

[0314] 또한, 유효량의 상기 제약 조성물을 투여함으로써 환자에서 만성 바이러스 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0315] 본 발명의 구체적 실시양태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 화학요법제는 환자에게 공동으로 또는 순차적으로 투여된다. 다시 말해서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물이 먼저 투여될 수 있거나, 적어도 1종의 화학요법제가 먼저 투여될 수 있거나, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 STI가 동시에 투여될 수 있다. 추가적으로, 화학식 (I)의 1종 초과의 화합물 및/또는 화학요법제가 사용되는 경우에, 화합물은 임의의 순서로 투여될 수 있다. 유사하게, 임의의 항바이러스제 또는 STI는 또한 화학식 (I)의 화합물의 투여와 비교하여 임의의 시점에 투여될 수 있다.

[0316] 본 발명의 조합 치료를 사용하여 치료될 수 있는 만성 바이러스 감염은 C형 간염 바이러스 (HCV), 인간 유두종 바이러스 (HPV), 시토메갈로바이러스 (CMV), 단순 포진 바이러스 (HSV), 엡스타인-바르 바이러스 (EBV), 수두 대상포진 바이러스, 콕사키 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특히, 기생충 감염 (예를 들어, 말라리아)은 또한 기생충성 상태를 치료하는 것으로 공지된 화합물을 항바이러스제 대신에 임의로 첨가하는 상기 방법에 의해 치료될 수 있다.

[0317] 화학식 (I)의 화합물과 조합하여 사용하기 위해 고려되는 적합한 항바이러스제는 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NRTI), 비-뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NNRTI), 프로테아제 억제제 및 다른 항바이러스 약물을 포함할 수 있다.

[0318] 적합한 NRTI의 예는 지도부딘 (AZT); 디다노신 (ddI); 잘시타빈 (ddC); 스타부딘 (d4T); 라미부딘 (3TC); 아바카비르 (1592U89); 아데포비르 디피복실 [비스(POM)-PMEA]; 로부카비르; BCH-I0652; 엠트리시타빈 [(-)-FTC]; 베타-L-FD4 (베타-L-D4C로도 불리고, 베타-L-2',3'-디클레옥시-5-플루오로-시티덴으로 명명됨); DAPD ((-)-베타-D-2,6-디아미노-퓨린 디옥솔란); 및 아이오데노신 (FddA)을 포함한다. 전형적인 적합한 NNRTI는 네비라핀 (BI-RG-587); 델라비라딘 (BHAP, U-90152); 에파비렌즈 (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(에톡시-메틸)-5-(1-메틸에틸)-6-(페닐메틸)-(2,4(1H,3H)-피리미딘디온)); 및 (+)-칼라놀리드 A (NSC-675451) 및 B를 포함한다. 전형적인 적합한 프로테아제 억제제는 사퀴나비르 (Ro 31-8959); 리토나비르 (ABT-538); 인디나비르 (MK-639); 넬프나비르 (AG-1343); 암프레나비르 (141W94); 라시나비르; DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; 및 AG-1549를 포함한다. 다른 항바이러스제는 히드록시우레아, 리바비린, IL-2, IL-12, 펜타푸시드 및 이슘 (Yissum) 프로젝트 번호 11607을 포함한다.

[0319] 본 발명은 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 함유하는 1개 이상의 용기를 포함하는, 예를 들어 DGKα 및 DGKζ-연관 질환 또는 장애, 및 본원에 언급된 다른 질환의 치료 또는 예방에 유용한 제약 키트를 또한 포함한다. 이러한 키트는 원하는 경우에 다양한 통상적인 제약 키트 구성요소 중 1개 이상, 예컨대, 예를 들어 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명한 바와 같이, 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 갖는 용기인 추가의 용기를 추가로 포함할 수 있다. 투여될 성분의 양, 투여를 위한 가이드라인 및/또는 성분을 혼합하기 위한 가이드라인을 표시하는 삽입물 또는 라벨로서의 지침서가 또한 키트에 포함될 수 있다.

[0320] 조합 요법은 이들 치료제를 순차적 방식으로 투여하는 것, 즉 각각의 치료제를 상이한 시간에 투여하는 것, 뿐만 아니라 이들 치료제 또는 치료제 중 적어도 2종을 실질적으로 동시 방식으로 투여하는 것을 포괄하도록 의도된다. 실질적으로 동시 투여는, 예를 들어 대상체에게 고정된 비의 각각의 치료제를 갖는 단일 투여 형태를 투여하거나, 또는 각각의 치료제에 대한 단일 투여 형태를 다중으로 투여함으로써 달성될 수 있다. 각각의 치료제의 순차적 또는 실질적 동시 투여는 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로 및 점막 조직을 통한 직접 흡수를 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 경로에 의해 실시될 수 있다. 치료제는 동일한 경로에 의해 또는 다양한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합의 제1 치료제가 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있으며, 조합의 다른 치료제가 경구로 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어 모든 치료제가 경구로 투여될 수 있거나, 모든 치료제가 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다. 조합 요법은 또한 다른 생물학적 활성 성분 및

비-약물 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선 치료)과 추가로 조합된 상기 기재된 바와 같은 치료제의 투여를 포괄할 수 있다. 조합 요법이 비-약물 치료를 추가로 포함하는 경우에, 비-약물 치료는 치료제 및 비-약물 치료의 조합의 공동-작용으로부터 유익한 효과가 달성되는 한, 임의의 적합한 시간에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우에, 유익한 효과는 비-약물 치료가 치료제의 투여로부터 아마도 수일 또는 심지어 수주만큼 시간적으로 떨어져 있는 경우에도 여전히 달성된다.

[0321] 본 발명은 또한 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 (첨가제) 및/또는 희석제, 및 임의로 상기 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 제제화된, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 중 1종 이상을 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 제공한다.

[0322] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 수단, 예를 들어 경구로, 예컨대 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 시한성 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액 (나노현탁액, 마이크로현탁액, 분무-건조 분산액 포함), 시럽, 및 에멀젼에 의해; 설하로; 협측으로; 비경구로, 예컨대 피하, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사 또는 주입 기술에 의해 (예를 들어, 멸균 주사가능한 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액으로서); 비강 점막으로의 투여를 포함한 비강으로, 예컨대 흡입 스프레이에 의해; 국소로, 예컨대 크림 또는 연고의 형태로; 또는 직장으로, 예컨대 좌제의 형태로 본원에 기재된 임의의 용도를 위해 투여될 수 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시에 기초하여 선택된 제약 담체와 함께 투여될 것이다.

[0323] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 담체"는 대상 화합물을 한 기관 또는 신체 일부로부터 또 다른 기관 또는 신체 일부로 운반 또는 수송하는 것에 수반되는, 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제 (예를 들어, 윤활제, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 또는 스테아르산아연, 또는 스테아르산), 또는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는, 투여 방식 및 투여 형태의 성질에 따라, 제제의 다른 성분, 예컨대, 즉 아주반트, 부형제 또는 비히클, 예컨대 희석제, 보존제, 충전제, 유동 조절제, 붕해제, 습윤제, 유화제, 현탁화제, 감미제, 향미제, 퍼퓸제, 항박테리아제, 항진균제, 윤활제 및 분배제와 상용성이고; 환자에게 유해하지 않다는 점에서 "허용"되어야 한다.

[0324] 용어 "제약 조성물"은 본 발명의 화합물을 적어도 1종의 추가의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 조성물을 의미한다.

[0325] 제약상 허용되는 담체는 충분히 다수의 인자에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해범위 내에서 제제화된다. 이들은 비제한적으로, 제제화되는 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및 표적화될 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반-고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제에 더하여 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있고, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체 및 이들의 선택에 수반되는 인자에 대한 기재는, 예를 들어 문헌 [Allen, L. V. Jr. et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Press]과 같은 용이하게 입수가능한 다양한 출처에서 발견된다.

[0326] 물론, 본 발명의 화합물에 대한 투여 요법은 공지된 인자, 예컨대 특정한 작용제의 약역학적 특징 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 증상의 성질 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과에 따라 달라질 것이다.

[0327] 일반적 지침에 따라, 각각의 활성 성분의 1일 경구 투여량은, 나타낸 효과를 위해 사용될 경우, 1일에 약 0.001 내지 약 5000 mg, 바람직하게는 1일에 약 0.01 내지 약 1000 mg, 가장 바람직하게는 1일에 약 0.1 내지 약 250 mg 범위일 것이다. 정맥내로, 가장 바람직한 용량은 일정 속도 주입 동안 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투여량이 1일 2, 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다.

[0328] 화합물은 전형적으로, 의도된 투여 형태, 예를 들어 경구 정제, 캡슐, 엘릭시르 및 시럽에 대해 적합하게 선택되며 통상적인 제약 실시와 부합하는 적합한 제약 희석제, 부형제 또는 담체 (집합적으로 본원에서 제약 담체로 지칭됨)와 혼합되어 투여된다.

[0329] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위당 약 1 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 제약 조성물에서, 활성 성분은 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1-95

중량%의 양으로 존재할 것이다.

[0330] 경구 투여를 위한 전형적인 캡슐은 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg), 락토스 (75 mg) 및 스테아르산마그네슘 (15 mg)을 함유한다. 혼합물을 60 메쉬 체에 통과시키고 No. L 젤라틴 캡슐 내에 팩킹한다.

[0331] 전형적인 주사가능한 제제는 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg)을 바이알 내에 무균 상태로 넣고, 무균 상태로 동결-건조시키고, 밀봉함으로써 제조된다. 사용을 위해, 바이알의 내용물을 2 mL의 생리 염수와 혼합하여 주사가능한 제제를 제조한다.

[0332] 본 발명은 활성 성분으로서 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로 또는 제약 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 그의 범주 내에 포함한다. 임의로, 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합되어, 또는 1종 이상의 다른 치료제(들), 예를 들어 항암제 또는 다른 제약 활성 물질과 조합되어 사용될 수 있다.

[0333] 선택된 투여 경로와 상관없이, 적합한 수화 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물 및/또는 본 발명의 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법에 의해 제약상 허용되는 투여 형태로 제제화된다.

[0334] 본 발명의 제약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성이지 않으면서, 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식에 대한 치료 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다.

[0335] 선택된 투여량 수준은 사용된 본 발명의 특정한 화합물 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용될 특정한 화합물의 배출 또는 대사 속도, 흡수 속도 및 정도, 치료 지속기간, 사용된 특정한 화합물과 조합되어 사용된 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 유사 인자를 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이다.

[0336] 관련 기술분야의 통상의 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 요구되는 제약 조성물의 유효량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 제약 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물의 용량을 치료 효과 달성에 요구되는 것보다 더 낮은 수준에서 출발하여 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.

[0337] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 생성하는데 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 좌우될 것이다. 일반적으로, 환자에 대한 본 발명의 화합물의 경구, 정맥내, 뇌실내 및 피하 용량은 1일에 체중 킬로그램당 약 0.01 내지 약 50 mg 범위일 것이다.

[0338] 원하는 경우에, 활성 화합물의 유효 1일 용량은 임의로 단위 투여 형태로, 하루에 걸쳐 적절한 간격으로 개별적으로 투여되는 2, 3, 4, 5, 6회 또는 그 초과의 하위-용량으로서 투여될 수 있다. 본 발명의 특정 측면에서, 투여는 1일에 1회 투여이다.

[0339] 본 발명의 화합물을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 화합물을 제약 제제 (조성물)로서 투여하는 것이 바람직하다.

[0340] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합되어 사용되는 경우에, 예를 들어 의사 처방 참고집 (PDR)에 표시된 양으로 또는 다르게는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 양으로 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)는 본 발명의 화합물의 투여 전에, 투여와 동시에 또는 투여 후에 투여될 수 있다.

[0341] 제조 방법

[0342] 본 발명의 화합물은 유기 화학 기술분야의 통상의 기술자에게 이용가능한 많은 방법에 의해 합성될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 일반적 합성 반응식이 하기 기재된다. 이들 반응식은 예시적이며, 관련 기술분야의 통상의 기술자가 본원에 개시된 화합물을 제조하는데 사용할 수 있는 가능한 기술을 제한하는 것으로 의도되지 않는다. 본 발명의 화합물을 제조하기 위한 상이한 방법은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이다. 일반적 반응식에 기재된 방법에 의해 제조된 본 발명의 화합물의 예는 하기 제시된 실시예 섹션에 제공되어 있다. 호모키랄 실시예의 제조는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 기술에 의해 수행될 수 있다. 예를 들어, 호모키랄 화합물은 키랄 상 정제용 HPLC에 의한 라세미 생성물 또는 부분입체이성질체의 분리에 의해 제조될 수 있다. 대안적으로, 실시예 화합물은 거울상이성질체적으로 또는 부분입체이성질체적으로

풍부한 생성물을 제공하는 것으로 공지된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0343] 본 섹션에 기재된 반응 및 기술은 사용된 시약 및 물질에 적절한 용매 중에서 수행되며, 이는 변형이 이루어지기에 적합하다. 또한, 하기 제공된 합성 방법의 기재에서, 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인식되는, 그 반응에 대해 표준인 조건이도록 선택되는 것으로 이해되어야 한다. 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기는 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것이 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 이러한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이며, 비상용성 치환기가 존재하는 경우에는 대안이 요구된다. 이는 때때로 본 발명의 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 공정 반응식을 또 다른 공정 반응식에 비해 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다. 또한, 본 분야의 임의의 합성 경로의 계획 시 또 다른 주요 고려사항은 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호에 사용되는 보호기의 신중한 선택이라는 것이 인식될 것이다. 숙련된 진료의에게 많은 대안을 설명하는 권위있는 설명은 문헌 [Wuts and Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, Wiley and Sons (2007)]이다.

[0344] 실시예

[0345] 하기 실시예는 본 발명의 특정하고 바람직한 실시양태를 예시하며, 이는 본 발명의 범주를 제한하지는 않는다. 화학적 약어 및 기호 뿐만 아니라 과학적 약어 및 기호는, 달리 명시되지 않는 한, 그의 보통의 통상적인 의미를 갖는다. 실시예 및 본 출원의 다른 곳에 사용된 추가의 약어는 상기에 정의되어 있다. 공통 중간체는 일반적으로 1개 초과의 실시예의 제조에 유용하며, 순차적으로 확인되고 (예를 들어, 중간체 1, 중간체 2 등), Int. 1 또는 I1, Int. 2 또는 I2 등으로 약칭된다. 실시예의 화합물은 이들이 제조되는 실시예 및 단계에 의해 확인되거나 (예를 들어, "1-A"는 실시예 1, 단계 A를 나타냄), 또는 화합물이 실시예의 표제 화합물인 경우에는 단지 실시예에 의해 확인된다 (예를 들어, "1"은 실시예 1의 표제 화합물을 나타냄). 일부 경우에, 중간체 또는 실시예의 대안적 제조가 기재되어 있다. 빈번하게는, 합성 기술분야에서 숙련된 화학자는 하나 이상의 고려사항, 예컨대 보다 짧은 반응 시간, 덜 비싼 출발 물질, 작업 또는 단리의 용이성, 개선된 수율, 촉매작용에 대한 적용가능성, 독성 시약의 회피, 전문화된 기기의 접근성, 및 감소된 선형 단계의 수 등에 기초하여 바람직할 수 있는 대안적 제조를 고안할 수 있다. 대안적 제조를 기재하는 의도는 본 발명의 실시예의 제조를 추가로 가능하게 하기 위함이다. 일부 경우에, 약술된 실시예 및 청구범위에서 일부 관능기는 관련 기술분야에 널리 공지된 생동배체 대체물에 의해 대체될 수 있으며, 예를 들어 카르복실산 기는 테트라졸 또는 포스페이트 모이어티로 대체될 수 있다. 중수소화 디메틸 술폭시드 중에서 수집된 ^{1}H NMR 데이터는 데이터 처리에서 물 억제를 사용하였다. 기록된 스펙트럼은 물 억제의 효과에 대해 보정되지 않았다. 3.35 ppm의 물 억제 빈도에 인접한 양성자는 감소된 신호 강도를 나타낸다.

[0346] 약어

[0347]	Ac	아세틸
[0348]	ACN	아세토니트릴
[0349]	AcOH	아세트산
[0350]	Ac_2O	아세트산 무수물
[0351]	anhyd.	무수
[0352]	aq.	수성
[0353]	Bn	벤질
[0354]	BOC	tert-부톡시카르보닐
[0355]	BOP	벤조트리아졸-1-일옥시트리스-(디메틸아미노)-포스포늄
[0356]		헥사플루오로포스페이트
[0357]	Bu	부틸
[0358]	CV	칼럼 부피

[0359] DAST 디에틸아미노황 트리플루오라이드

[0360] DCM 디클로로메탄

[0361] DEA 디에틸아민

[0362] DIEA 또는 DIPEA 디이소프로필에틸아민

[0363] DMA N,N-디메틸아세트아미드

[0364] DMAP 4-디메틸아미노피리딘

[0365] DMF 디메틸포름아미드

[0366] DMSO 디메틸 술폭시드

[0367] dppf 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센

[0368] Et 에틸

[0369] EtOAc 에틸 아세테이트

[0370] Et_2O 디에틸 에테르

[0371] EtOH 에탄올

[0372] Et_3N 트리에틸 아민

[0373] h, hours 또는 hrs 시간

[0374] HATU (1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸

[0375] 로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)

[0376] HCl 염산

[0377] HPLC 고압 액체 크로마토그래피

[0378] KHMDS 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드

[0379] KOAc 아세트산칼륨

[0380] LAH 수소화알루미늄리튬

[0381] LC 액체 크로마토그래피

[0382] LCMS 액체 크로마토그래피-질량 분광측정법

[0383] M 몰

[0384] mM 밀리몰

[0385] Me 메틸

[0386] MeI 메틸 아이오다이드

[0387] MeOH 메탄올

[0388] 메실-Cl 메탄술포닐 클로라이드

[0389] MHz 메가헤르츠

[0390] min 분

[0391] M^{+1} $(M+H)^+$

[0392] MS 질량 분광측정법

[0393] n 또는 N 노르말

[0394] NBS N-브로모숙신이미드

[0395] NCS N-클로로숙신이미드

[0396] NH_4OAc 아세트산암모늄

[0397] nM 나노몰

[0398] NMP N-메틸피롤리디논

[0399] $Pd_2(dba)_3$ 트리스-(디벤질리덴아세톤)디팔라듐

[0400] $PdCl_2(dppf)$ [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)

[0401] $Pd(PPh_3)_4$ 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐

[0402] Pet 에테르 석유 에테르

[0403] Ph 페닐

[0404] $POCl_3$ 옥시염화인

[0405] rt 또는 Ret 시간 체류 시간

[0406] sat. 포화

[0407] 셀렉트플루오르® 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]

[0408] 옥탄 비스(테트라플루오로보레이트)

[0409] t-BuOH 3급 부탄올

[0410] TBAI 테트라부틸암모늄 아이오다이드

[0411] TEA 트리에틸아민

[0412] TFA 트리플루오로아세트산

[0413] TFAA 트리플루오로아세트산 무수물

[0414] THF 테트라히드로푸란

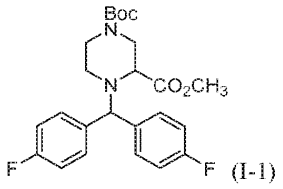
[0415] TLC 박층 크로마토그래피

[0416] TMS-OTf 트리메틸실릴 트리플레이트

[0417] Xantphos 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9 디메틸크산텐

[0418] 중간체 1

[0419] 1-(tert-부틸) 3-메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1,3-디카르복실레이트

[0420] 

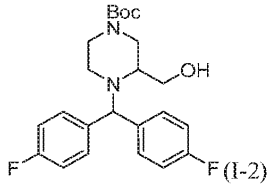
(I-1)

[0421] 아세토니트릴 (15 mL) 중 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (1.5 g, 6.29 mmol)의 용액에 1-(tert-부틸) 3-메틸 피페라진-1,3-디카르복실레이트 (1.842 g, 7.54 mmol)에 이어서 DIPEA (3.29 mL, 18.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (150 mL) 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 잔류물을 이스코(ISCO)® 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (5-10%

EtOAc/석유 에테르; 40 g 칼럼)에 의해 정제하여 1-(tert-부틸) 3-메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1,3-디카르복실레이트 (2.15 g, 4.82 mmol, 77% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z = 447.4 (M+H); rt 2.16분 (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티(Waters Acquity) UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 0.6분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0422] 중간체 2

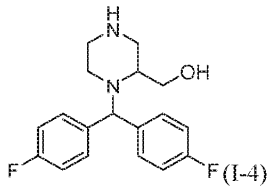
[0423] tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트

[0424] 

[0425] 실온에서 에탄올 (20 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1,3-디카르복실레이트 (1.0 g, 2.24 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (0.85 g, 22.4 mmol) 및 염화칼슘 (1.24 g, 11.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 24 g 플래쉬 칼럼을 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 50-80% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (535 mg, 57.1% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z = 419.2 (M+H); rt 3.304분 (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스(Kinetex) XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0426] 중간체 4

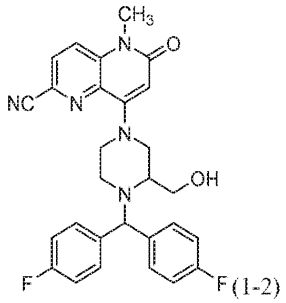
[0427] (1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-일)메탄올, HCl

[0428] 

[0429] DCM (1 mL) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸) 피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.12 mmol)의 용액에 HCl (0.3 mL, 1.2 mmol, 디옥산 중 4 M)을 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 조 생성물을 헥산으로 연화처리하였다. 고체를 소결 깔때기를 통해 여과하고, 진공 하에 건조시켜 (1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-일)메탄올 (41 mg, 96% 수율)의 HCl 염을 수득하였다. LCMS: m/z = 319.2 (M+H); rt 2.28분 (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0430] 실시예 1 및 2

[0431] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

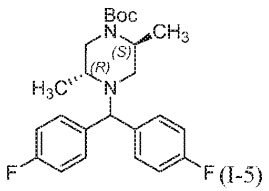


[0432]

[0433] 아세토니트릴 (3 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (중간체 32) (100 mg, 0.300 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.157 mL, 0.900 mmol) 및 (1-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-2-일) 메탄올 (143 mg, 0.450 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 키랄 HPLC (HPLC 방법: 칼럼: 선파이어(Sunfire) C18, 150 x 19 mm ID, 5 μm; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 18분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 17 mL/분)에 의해 정제하여 피크-1 (거울상이성질체 1) 및 피크-2 (거울상이성질체 2)를 수득하였다. 분획-1 (피크-1)을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 (EtOH/H_2O, 1:5)로 희석하고, 동결건조시켜 실시예 1 (2.7 mg, 1.7% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 502.2 (M+H); rt 1.977분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지(XBridge) BEH XP C18 (50 x2.1 mm), 2.5μ; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.7, 5.7 Hz, 4H), 7.15 (q, J=8.8 Hz, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.40 (br. s., 2H), 3.88 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.83-3.70 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.34 (br. s., 1H), 3.23 (br. s., 1H), 2.89-2.79 (m, 2H). 분획-2 (피크-2)를 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 (EtOH/H_2O,1:5)로 희석하고, 동결건조시켜 실시예 2 (3.4 mg, 2.2% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 502.2 (M+H); rt 1.978분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x2.1 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.7, 5.7 Hz, 4H), 7.15 (q, J=8.8 Hz, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.40 (t, J=5.1 Hz, 1H), 3.89 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.81-3.67 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.35 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 3H).

[0434] 중간체 5

[0435] tert-부틸 (2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



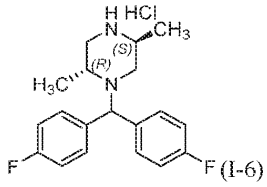
[0436]

[0437] 아세토니트릴 (15 mL) 중 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (3.76 g, 15.75 mmol)의 용액에 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.25 g, 10.50 mmol)에 이어서 DIPEA (5.50 mL, 31.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (150 mL) 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 이스코® 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (5-10% EtOAc/석유 에테르; 80 g 칼럼)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (3.55 g, 81% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z = 417.4 (M+H); rt 1.561분 (LCMS 조건: 칼럼: 키네텍스 XB-

C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0438] 중간체 6

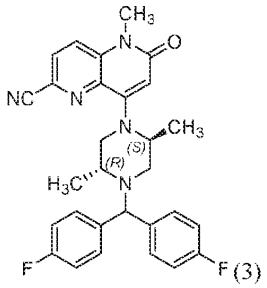
[0439] (2R,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진 히드로클로라이드

[0440] 

[0441] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (600 mg, 1.441 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl (1.801 mL, 7.20 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 조 물질을 헥산으로 연화처리하였다. 고체를 소결 깔때기를 통해 여과하고, 진공 하에 건조시켜 (2R,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진의 HCl 염 (437 mg,, 86% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 317.4 (M+H); rt 1.53분 (LCMS 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 0.6분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0442] 실시예 3

[0443] 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

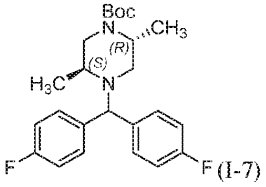
[0444] 

[0445] 아세토니트릴 (5 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (40 mg, 0.12 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.063 mL, 0.360 mmol) 및 (2R,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진 (57.0 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (15 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. (HPLC 방법: 칼럼: DAD 1: 브리지 페닐(Bridge Phenyl) (250 mm x 4.6 mm) 5 μm, DAD-2: 이너실(Inersil) ODS (250MMX 4.6MM) 5μm, 유량: 2 mL/분; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄, pH: 4.5, 이동상 B: 메탄올:아세토니트릴: 50: 50, 구배 = 15분에 걸쳐 60-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV). 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (7.6 mg, 12.2% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z, 500.3 (M+H); rt 2.47분 (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.67-7.49 (m, 4H), 7.24-7.04 (m, 4H), 6.00 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.58 (br. s., 1H), 3.54-3.66 (m, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.15-3.02 (m, 1H), 2.86 (dd, J=11.6, 3.5 Hz, 1H), 2.38-2.24 (m, 1H),

1.30 (d, J=6.4 Hz,, 3H), 1.06 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[0446] 중간체 7

[0447] tert-부틸 (2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

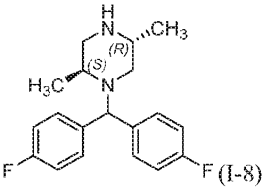
[0448] 

(I-7)

[0449] 아세토니트릴 (6 mL) 중 비스(4-플루오로페닐)메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (500 mg, 1.419 mmol)의 용액에 tert-부틸 (2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (365 mg, 1.703 mmol)에 이어서 DIPEA (0.744 mL, 4.26 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 이스코® 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (5-10% EtOAc/석유 에테르; 12 g 칼럼)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (195 mg, 33.0% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 417.2 (M+H); rt 4.125분 (LCMS 조건: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0450] 중간체 8

[0451] (2S,5R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl

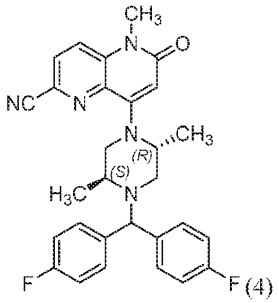
[0452] 

(I-8)

[0453] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (190 mg, 0.456 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M HCl (0.570 mL, 2.281 mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 조 생성물을 헥산으로 연화처리하였다. 고체를 소결 깔때기를 통해 여과하고, 진공 하에 건조시켜 (2S,5R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진의 HCl 염 (142 mg, 88% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 317.4 (M+H); rt 1.33분 (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 0.6분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0454] 실시예 4

[0455] 8-((2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

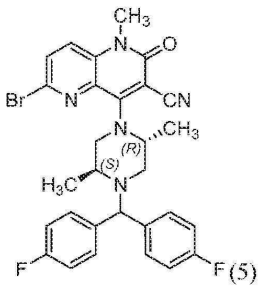


[0456] F (4)

[0457] 아세토니트릴 (5 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (45.3 mg, 0.136 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.06 mL, 0.34 mmol) 및 (2S,5R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진의 HCl 염 (40 mg, 0.113 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (15 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. (HPLC 방법: 칼럼: DAD 1: 브리지 페닐 (250 mm x 4.6 mm) 5μm; DAD-2: 이너실 ODS (250 mm x 4.6 mm) 5 μm; 유량: 2mL/분; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄, pH:4.5; 이동상 B: 메탄올:아세토니트릴: 50: 50; 구배 = 15분에 걸쳐 70-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 온도: 50℃; 검출: 220 nm에서 UV). 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-((2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (8.6 mg, 15.19% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 500.3 (M+H); rt 2.398분 (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x2.1mm), 2.5μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.69-7.49 (m, 4H), 7.15 (q, J=8.8 Hz, 4H), 6.00 (s, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.59 (br. s., 1H), 3.69 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.60-3.45 (m, 4H), 3.07 (d, J=7.1 Hz, 1H), 2.86 (dd, J=11.9, 3.5 Hz, 1H), 2.33 (d, J=11.2 Hz, 1H), 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[0458] 실시예 5

[0459] 4-((2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

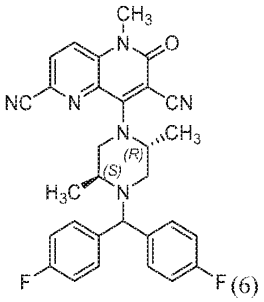


[0460] F (5)

[0461] 아세토니트릴 (5 mL) 중 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (80 mg, 0.194 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.102 mL, 0.582 mmol) 및 (2S,5R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진의 HCl 염 (75 mg, 0.214 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (15 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 24 g 플래쉬 칼럼을 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 50-80% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 4-((2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (95 mg, 85% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 578.2 (M+H); rt 3.916분.

[0462] 실시예 6

[0463] 8-((2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴

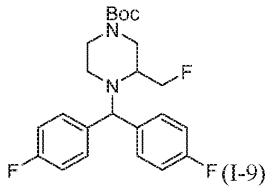


[0464] (6)

[0465] NMP (3 mL) 중 4-((2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (80 mg, 0.138 mmol)의 용액에 아연 (1.81 mg, 0.028 mmol), dppf (4.60 mg, 8.30 μmol), 및 시안화아연 (32.5 mg, 0.277 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2로 탈기한 다음, $Pd_2(dba)_3$ (12.66 mg, 0.014 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 선파이어 C18, 19 x 150 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20분에 걸쳐 40-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 19 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-((2R,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (4.1 mg, 5.48% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 525.3 (M+H); rt 2.256분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=11.0, 8.6 Hz, 2H), 7.63 (dd, J=10.9, 8.7 Hz, 2H), 7.25-7.06 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 4.24 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.60-3.47 (m, 3H), 3.42 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.03 (br. s., 1H), 2.40 (d, J=11.5 Hz, 1H), 1.44 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.4 Hz, 3H) ppm.

[0466] 중간체 9

[0467] tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트

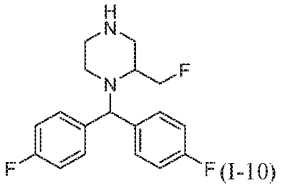


[0468] (I-9)

[0469] 0℃에서 DCM (5 mL) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸) 피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.358 mmol)의 용액에 2 mL DCM으로 희석된 DAST (0.095 mL, 0.717 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (20 mL)으로 희석하고, 포화 수성 $NaHCO_3$으로 세척하였다. 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(플루오로메틸)피페라진-1-카르복실레이트를 수득하였다; LCMS: m/z = 421.2 (M+H); rt 4.114분 (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0470] 중간체 10

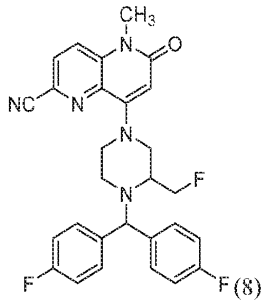
[0471] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(플루오로메틸)피페라진, HCl

[0472] 
(I-10)

[0473] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(플루오로메틸) 피페라진-1-카르복실레이트 (180 mg, 0.428 mmol)의 용액에 HCl (2.14 mL, 4.28 mmol)을 디옥산 중 4 M 용액으로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 감압 하에 증발시키고, 조 물질을 헥산으로 연화처리하였다. 고체를 소결 깔때기를 통해 여과하고, 진공 하에 건조시켜 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(플루오로메틸)피페라진, HCl (115 mg, 75% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 321.2 (M+H); rt 2.698분 (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0474] 실시예 8

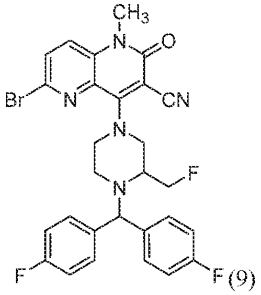
[0475] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(플루오로메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[0476] 
(8)

[0477] 아세토니트릴 (5 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (39.2 mg, 0.118 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.044 mL, 0.252 mmol) 및 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(플루오로메틸)피페라진의 HCl 염 (30 mg, 0.084 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (15 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 선파이어 C18, 19 x 150 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄 및 아세트산, pH-4.5; 이동상 B: 메탄올: 아세토니트릴 (1:1); 구배: 20분에 걸쳐 50-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(플루오로메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (6.8 mg, 15.2% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 504.3 (M+H); rt 2.16분 (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.55-7.33 (m, 4H), 7.21-7.05 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 5.06 (br. s., 1H), 4.94 (br. s., 1H), 4.89 (s, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.28-4.20 (m, 1H), 3.77-3.62 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.26-2.91(m, 4H).

[0478] 실시예 9

[0479] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(플루오로메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

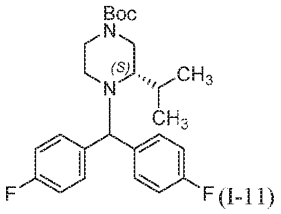


[0480] (9)

[0481] 아세토니트릴 (1 mL) 중 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (20 mg, 0.05 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.025 mL, 0.146 mmol) 및 1-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2-(플루오로메틸)피페라진의 HCl 염 (26.0 mg, 0.07 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 15% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 15-50% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(플루오로메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (6.7 mg, 22.5% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 582.2 (M+H); rt 2.171분 (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.96 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.59 (br. s., 4H), 7.24-7.04 (m, 4H), 5.31 (br. s., 1H), 4.20 (d, J=13.7 Hz, 1H), 4.09 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.64 (br. s., 2H), 3.52 (s, 3H), 3.26 (br. s., 1H), 3.18 (s, 2H), 2.88 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 1H).

[0482] 중간체 11

[0483] tert-부틸 (S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-카르복실레이트

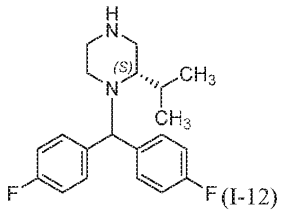


[0484] (I-11)

[0485] 아세토니트릴 (10 mL) 중 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (0.784 g, 3.28 mmol)의 용액에 tert-부틸 (S)-3-이소프로필피페라진-1-카르복실레이트 (0.5 g, 2.19 mmol)에 이어서 DIPEA (1.147 mL, 6.57 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 이스코® 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (5-10% EtOAc/석유 에테르; 24g 칼럼)에 의해 정제하여 tert-부틸 (S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-카르복실레이트 (425 mg,, 45.1% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 431.2 (M+H); rt 2.215분 (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0486] 중간체 12

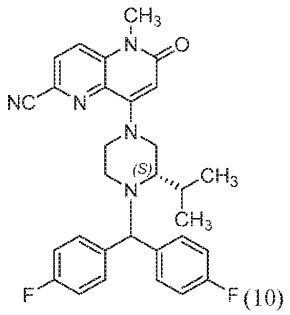
[0487] (S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-이소프로필피페라진, HCl

[0488] 

[0489] DCM (1 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-카르복실레이트 (250 mg, 0.581 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 M 용액으로서 HCl (0.176 mL, 5.81 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 조 생성물을 헥산으로 연화처리하였다. 고체를 소결 깔때기를 통해 여과하고, 진공 하에 건조시켜 ((S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-이소프로필피페라진의 HCl 염을 수득하였다. LCMS: m/z = 331.4 (M+H); rt 1.54분 (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 0.6분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0490] 실시예 10

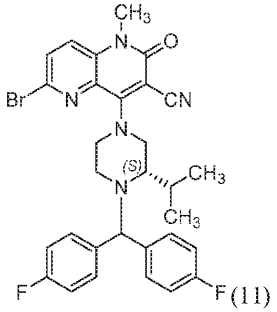
[0491] (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[0492] 

[0493] 아세토니트릴 (3 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (50 mg, 0.15 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.079 mL, 0.450 mmol) 및 (S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-이소프로필피페라진의 HCl 염 (83 mg, 0.225 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (15 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (HPLC 방법: 칼럼: 선파이어 C18, 150 x 4.6 mm, 5 μm; 이동상 A: 물 중 0.05% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 1 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (48.2 mg, 61.9% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 514.3 (M+H); rt 2.521분 (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x2.1 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58-7.42 (m, 4H), 7.26-7.03 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.82 (dd, J=12.7, 3.7 Hz, 1H), 3.62-3.47 (m, 4H), 3.36 (br. s., 1H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.08 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.6 Hz, 3H). 1개의 양성자가 DMSO-d_6과 병합됨.

[0494] 실시예 11

[0495] (S)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



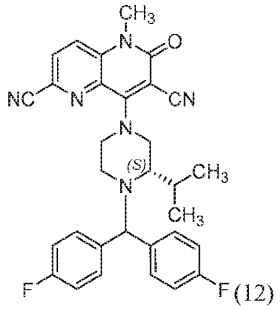
(11)

[0496]

[0497] 아세토니트릴 (5 mL) 중 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (99 mg, 0.24 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.114 mL, 0.654 mmol) 및 (S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-이소프로필피페라진의 HCl 염 (80 mg, 0.22 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (15 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 24 g 플래쉬 칼럼을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 50-80% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 (S)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (79 mg, 0.133 mmol, 61.1% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 594.2 (M+H); rt 1.45분 (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0498] 실시예 12

[0499] (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



(12)

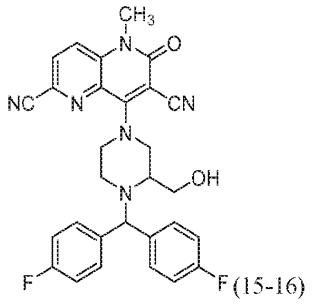
[0500]

[0501] NMP (5 mL) 중 (S)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (70 mg, 0.118 mmol)의 용액에 아연 (1.55 mg, 0.024 mmol), dppf (3.93 mg, 7.09 μmol) 및 시안화아연 (27.7 mg, 0.236 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 탈기하고, $Pd_2(dba)_3$ (10.82 mg, 0.012 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 40% B에서 0분 유지, 22분에 걸쳐 40-73% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (8.5 mg, 12.4% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 539.3 (M+H); rt 2.307분 (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.59-7.41 (m, 4H), 7.16 (td, J=8.9, 7.2 Hz, 4H), 5.56 (s, 1H), 4.26

(dd, J=13.3, 3.3 Hz, 1H), 3.91 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.41-3.32 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.48 (d, J=3.7 Hz, 1H), 2.26 (dd, J=14.4, 7.1 Hz, 1H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.71 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[0502] 실시예 15 및 16

[0503] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



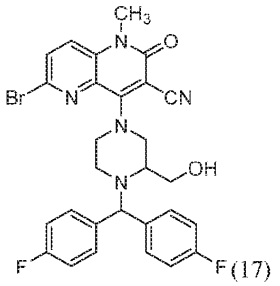
(15-16)

[0504]

[0505] NMP (5 mL) 중 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (80 mg, 0.138 mmol)의 용액에 아연 (1.802 mg, 0.028 mmol), dppf (4.58 mg, 8.27 μmol) 및 시안화아연 (32.4 mg, 0.276 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 탈기하고, $Pd_2(dba)_3$ (12.62 mg, 0.014 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (55 mg, 76% 수율)을 라세미 혼합물로서 수득하였다. 라세미 혼합물을 키랄 분리에 의해 거울상이성질체 1 및 2로 분리하였다. 키랄 분리 (HPLC 방법: 칼럼: DAD-1: 셀룰로스-2 (250 X 4.6mm), 5 마이크로미터; DAD-2 셀룰로스-4 (250 X 4.6 mm), 5 μm; 이동상: 메탄올 중 0.1% DEA; 유량: 2 mL/분): 거울상이성질체 1 (실시예 15, 5.4 mg, 9.8% 수율); LCMS: m/z = 527.2 (M+H); rt 1.888분 (HPLC 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.26 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.1, 5.9 Hz, 4H), 7.27-7.04 (m, 4H), 5.24 (s, 1H), 4.43 (br. s., 1H), 4.21 (d, J=14.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J=13.0, 3.4 Hz, 1H), 3.69-3.45 (m, 6H), 3.12 (t, J=10.3 Hz, 1H), 2.84 (d, J=3.4 Hz, 1H), 2.66-2.56 (m, 1H). 거울상이성질체 2 (피크 -2) (실시예 16, 4.1 mg, 7.36% 수율); LCMS: m/z = 527.2 (M+H); rt 1.888분 (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.26 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.1, 5.9 Hz, 4H), 7.33-7.04 (m, 4H), 5.24 (s, 1H), 4.43 (t, J=5.1 Hz, 1H), 4.21 (d, J=14.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, J=12.6, 3.1 Hz, 1H), 3.69-3.49 (m, 5H), 3.12 (t, J=10.4 Hz, 1H), 2.84 (d, J=4.2 Hz, 1H), 2.66-2.55 (m, 2H).

[0506] 실시예 17

[0507] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



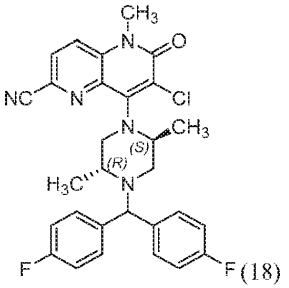
(17)

[0508]

[0509] 아세토니트릴 (1 mL) 중 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (20 mg, 0.049 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.025 mL, 0.146 mmol) 및 (1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-일)메탄올의 HCl 염 (20.6 mg, 0.058 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (10 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 15% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 15-60% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (3.3 mg, 11.7% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 582.2 (M+H); rt 2.394분 (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 7.98 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.50 (td, J=9.1, 5.5 Hz, 4H), 7.26-7.03 (m, 4H), 5.30 (d, J=3.9 Hz, 1H), 5.18 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.45-4.36 (m, 1H), 4.21 (dd, J=15.2, 8.8 Hz, 1H), 3.88-4.18(m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.00-3.10 (m, 1H), 2.87-2.99 (m, 2H), 2.68-2.71 (m, 1H).

[0510] 실시예 18

[0511] 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(18)

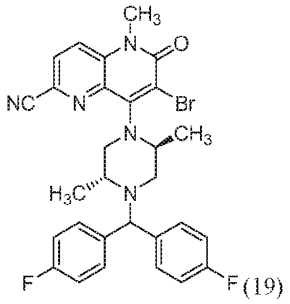
[0512]

[0513] DCM (3 mL) 중 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (50 mg, 0.1 mmol)의 교반 용액에 NCS (26.7 mg, 0.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 포화 수성 $NaHCO_3$, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 40% B에서 0분 유지, 15분에 걸쳐 40-79% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (39.6 mg, 72.6% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 534.2 (M+H); rt 2.554분 (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10

mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.25-8.10 (m, 2H), 7.59 (dd, J=7.6, 5.6 Hz, 4H), 7.15 (td, J=8.8, 4.6 Hz, 4H), 4.77 (s, 1H), 4.19 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.12 (br. s., 1H), 3.64 (s, 3H), 3.12 (dd, J=11.2, 3.7 Hz, 1H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.28 (d, J=9.0 Hz, 1H), 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.1 Hz, 3H).

[0514] 실시예 19

[0515] 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-브로모-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

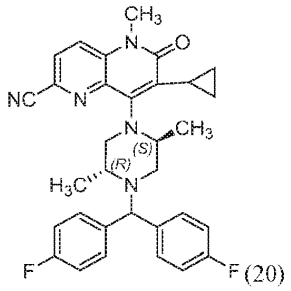


[0516]

[0517] DMF (8 mL) 중 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (300 mg, 0.601 mmol)의 교반 용액에 NBS (160 mg, 0.901 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 이스코® 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (40-80% EtOAc/석유 에테르; 80 g 칼럼)에 의해 정제하여 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-브로모-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (305 mg, 88% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 580.2 (M+H); rt 1.297분 (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0518] 실시예 20

[0519] 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-시클로프로필-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



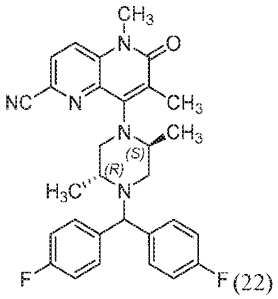
[0520]

[0521] 디옥산 (5 mL) 중 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-브로모-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (50 mg, 0.086 mmol)의 용액에 Na_2CO_3 (27.5 mg, 0.259 mmol) 및 시클로프로필보론산 (14.85 mg, 0.173 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 탈기하고, $PdCl_2$(dppf) (6.32 mg, 8.64 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:

물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 15-85% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-시클로프로필-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (7.7 mg, 16.5% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 540.3 (M+H); rt 2.730분 (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.16-7.98 (m, 2H), 7.60-7.37 (m, 4H), 7.29-7.06 (m, 4H), 4.98 (s, 1H), 4.20 (br. s., 1H), 3.81 (br. s., 1H), 3.53 (s, 3H), 3.20-3.12 (m, 1H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.74 (br. s., 1H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.43 (d, J=5.6 Hz, 1H), 1.10 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.1 Hz, 4H), 0.92-0.79 (m, 1H), 0.71 (dd, J=6.1, 2.9 Hz, 1H).

[0522] 실시예 22

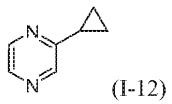
[0523] 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5,7-디메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[0524] 
(22)

[0525] 디옥산 (4 mL) 중 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-브로모-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (50 mg, 0.086 mmol)의 용액에 K_2CO_3 (35.8 mg, 0.259 mmol) 및 메틸 보론산 (7.76 mg, 0.130 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2로 10분 동안 탈기하고, $PdCl_2$(dppf) (6.32 mg, 8.64 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃로 12시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC 정제에 의해 정제하였다 (방법: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 42% B에서 2분 유지, 25분에 걸쳐 42-82% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 m/분; 칼럼 온도: 25℃). 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5,7-디메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (11.0 mg, 24.8%)을 수득하였다. LCMS: m/z = 514.3 (M+H); rt 2.647분 (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.02 (m, 2H), 7.67-7.40 (m, 4H), 7.26-7.02 (m, 4H), 4.98 (s, 1H), 3.99 (br. s., 1H), 3.73 (br. s., 1H), 3.61 (s, 3H), 3.12-2.86 (m, 2H), 2.75 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.21-2.00 (m, 4H), 1.17-0.92 (m, 6H).

[0526] 중간체 12

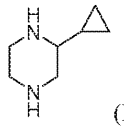
[0527] 2-시클로프로필피라진

[0528] 
(I-12)

[0529] 톨루엔 (20 mL)/ 물 (2 mL) 중 2-클로로피라진 (500 mg, 4.37 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 (4267 mg, 13.10 mmol) 및 시클로프로필보론산 (750 mg, 8.73 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2로 10분 동안 탈기하고, $PdCl_2$(dppf) (319 mg, 0.437 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃로 12시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 화합물을 콤비(Combi) (24 g 실리카 겔 칼럼, 30-50% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르로 용리시킴)에 의해 정제하여 2-시클로프로필피라진 (259 mg, 2.156 mmol, 49.4% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 121.4 (M+H); rt 0.81분 (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 0.6분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0530] 중간체 13

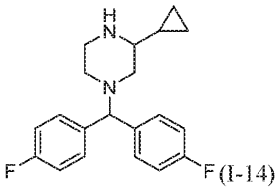
[0531] 2-시클로프로필피페라진, 2 HCl

[0532] 
(I-13)

[0533] AcOH (10 mL) 중 2-시클로프로필피라진 (255 mg, 2.122 mmol)의 용액에 산화백금 (IV) (24.10 mg, 0.106 mmol)을 첨가하였다. 용액을 H_2 분위기 (풍선) 하에 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 아세트산 및 DCM으로 세척하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 고체를 감압 하에 디옥산 중 HCl로 세척하여 2-시클로프로필피페라진의 diHCl 염 (385 mg, 91% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 127.2 (M+H); rt 0.361분 (LCMS 방법: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0534] 중간체 14

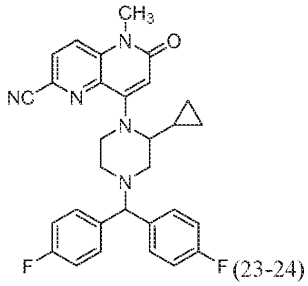
[0535] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-시클로프로필피페라진

[0536] 
(I-14)

[0537] 아세토니트릴 (10 mL) 중 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (0.528 g, 2.213 mmol)의 용액에 2-시클로프로필피페라진의 HCl 염 (0.3 g, 1.844 mmol)에 이어서 DIPEA (1.611 mL, 9.22 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (10 mL x 2)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 이스코® 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (5-10% 메탄올/$CHCl_3$; 24 g 칼럼)에 의해 정제하여 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-시클로프로필피페라진 (123 mg, 0.375 mmol, 20.31% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 329.2 (M+H); rt 3.645분 (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0538] 실시예 23 및 24

[0539] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-시클로프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(23-24)

[0540]

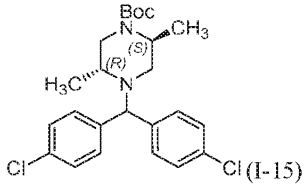
[0541] 아세토니트릴 (7 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (82 mg, 0.247 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.108 mL, 0.617 mmol) 및 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-시클로프로필피페라진의 HCl 염 (75 mg, 0.206 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (50 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다 (거울상이성질체 혼합물). 개별 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리 (HPLC 방법: 칼럼: 셀룰로스-C4 (250*21mm) 5 μm; 이동상: 메탄올 중 0.1% DEA; 검출: 254 nm에서 UV. 유량: 20 mL/분)에 의해 개별 거울상이성질체를 수득하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 개별 거울상이성질체를 수득하였다.

[0542] 거울상이성질체 1 (실시예 23, 5.0 mg, 4.71% 수율); LCMS: m/z = 512.2 (M+H); rt 2.362분 (LCMS 방법: 칼럼: 셀룰로스-C4 (250*21mm) 5 μm; 이동상: 메탄올 중 0.1% DEA; 검출: 254 nm에서 UV. 유량: 20 mL/분); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 4H), 7.23-7.10 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.18 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.66-3.57 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.22 (d, J=13.0 Hz, 1H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.87 (br. s., 1H), 0.41 (dd, J=8.9, 4.5 Hz, 1H), 0.30 (dd, J=7.7, 4.0 Hz, 1H), -0.11 (dd, J=9.3, 4.9 Hz, 1H), -0.41 (dd, J=9.3, 4.2 Hz, 1H).

[0543] 거울상이성질체 2: (실시예 24, 4.4 mg, 4.1% 수율); LCMS: m/z = 512.2 (M+H); rt 2.362분 (LCMS 방법: 칼럼: 셀룰로스-C4 (250*21mm) 5 μm; 이동상: 메탄올 중 0.1% DEA; 검출: 254 nm에서 UV. 유량: 20 mL/분); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 4H), 7.22-7.12 (m, 4H), 6.10 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.18 (d, J=9.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, J=11.9, 9.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.22 (d, J=12.2 Hz, 1H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.87 (d, J=4.9 Hz, 1H), 0.46-0.37 (m, 1H), 0.34-0.26 (m, 1H), -0.11 (dd, J=9.3, 4.4 Hz, 1H), -0.41 (dd, J=9.2, 4.3 Hz, 1H).

[0544] 중간체 15

[0545] tert-부틸 (2S,5R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



(I-15)

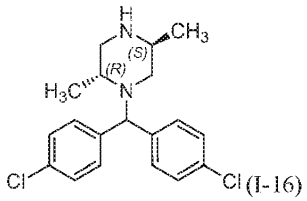
[0546]

[0547] 아세토니트릴 (2 mL) 중 4,4'-(브로모메틸렌)비스(클로로벤젠) (0.147 g, 0.467 mmol)의 용액에 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.05 g, 0.233 mmol)에 이어서 DIPEA (0.122 mL, 0.700 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 82℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 이스코® 상에서 실리카 겔 크로마토그래피 (5-10% EtOAc/석유 에테르; 12 g 칼럼)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (90 mg, 86% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 451.2 (M+H); rt 2.532분 (칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산

암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.6분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0548] 중간체 16

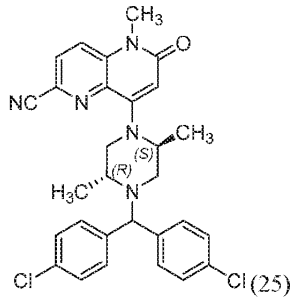
[0549] (2R,5S)-1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl

[0550] 

[0551] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.3 g, 0.668 mmol)에 4 M 디옥산 중 HCl (0.834 mL, 3.34 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 조 물질을 헥산으로 연화처리하였다. 고체를 소결 깔때기를 통해 여과하고, 진공 하에 건조시켜 (2R,5S)-1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진의 HCl 염 (조 물질 = 286 mg)을 수득하였다. LCMS: m/z = 349.0 (M+H); rt 1.73분 (칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1분에 걸쳐 20-90% B, 이어서 90% B에서 0.6분 유지; 온도: 50℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[0552] 실시예 25

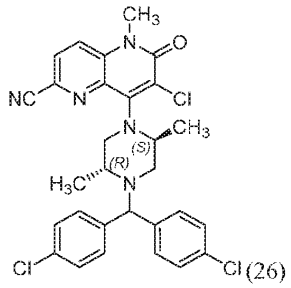
[0553] 8-((2S,5R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[0554] 

[0555] 아세토니트릴 (2 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.065 g, 0.194 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.068 mL, 0.39 mmol) 및 (2R,5S)-1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진의 HCl 염 (0.05 g, 0.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 41% B에서 2분 유지, 25분에 걸쳐 41-82% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-((2S,5R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (7.3 mg, 10.6% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 532.1 (M+H); rt 2.636분 (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.38 (t, J=8.4 Hz, 4H), 6.00 (s, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (br. s., 1H), 3.68 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.61-3.45 (m, 4H), 3.06 (br. s., 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.34-2.29 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.06 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[0556] 실시예 26

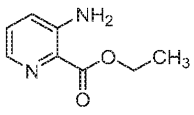
[0557] 8-((2S,5R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[0558] 
(26)

[0559] DCM (3 mL) 중 8-((2S,5R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (40 mg, 0.075 mmol)의 교반 용액에 NCS (20.06 mg, 0.150 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 물질 LCMS는 생성물의 형성을 나타내었다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. (HPLC 방법: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 10-45% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃). 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-((2S,5R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (25.2 mg, 52%)을 수득하였다; LCMS: m/z = 566.2 (M+H); rt 2.873분 (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27-8.07 (m, 2H), 7.59 (d, J=8.6 Hz, 4H), 7.38 (dd, J=8.4, 5.3 Hz, 4H), 4.78 (s, 1H), 4.19 (d, J=9.8 Hz, 1H), 4.11 (br. s., 1H), 3.64 (s, 3H), 3.22-3.05 (m, 1H), 2.98-2.78 (m, 2H), 2.27 (d, J=9.3 Hz, 1H), 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.1 Hz, 3H).

[0560] 중간체 17

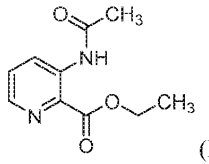
[0561] 에틸 3-아미노피콜리네이트

[0562] 
(I-17)

[0563] 0-5℃에서 에탄올 (1500 mL) 중 3-아미노피콜린산 (150 g, 1086 mmol)의 교반 현탁액에 H_2SO_4 (463 mL, 8688 mmol)를 1 L 첨가 깔때기를 통해 60분에 걸쳐 첨가하였다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물은 투명한 갈색 용액으로 변하였으며, 이를 90℃에서 24시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 오버헤드 교반이 구비된 10 L 비커 중 얼음 펠릿 상에 붓고, NH_4OH 용액 (필요에 따라 ~2 L)을 사용하여 pH ~9로 염기성화시키고, 실온에서 60분 동안 교반하였다. 고체 물질이 비커에서 관찰되었고, 이를 부흐너 깔때기를 통해 여과하고, 물 (1 L)로 세척하고, 라인 진공 하에 건조시켜 생성물 60 g을 회황색 고체로서 수득하였다. 모액은 생성물을 함유하였고, 이를 DCM (3 x 1000 mL)을 사용하여 3회 추출하고, 합한 유기 층을 염수 용액 (1 x 1.5 L)으로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 처음 60 g의 화합물을 포함하는 에틸 3-아미노피콜리네이트 (116 g, 691 mmol, 63.6% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z = 167.2 (M+H); RT 0.783분; 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0564] 중간체 18

[0565] 에틸 3-아세트아미도피콜리네이트



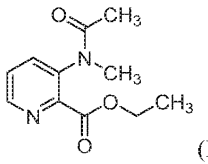
(I-18)

[0566]

[0567] THF (1000 mL) 중 에틸 3-아미노피콜리네이트 (115 g, 692 mmol)의 교반 용액에 실온에서 Ac_2O (588 mL, 6228 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 60℃로 ~7-8시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 휘발성 물질을 수조 온도 (~ 50℃)에서 라인 진공 하에, 이어서 아세트산에 의해 고진공 하에 50℃에서 증발시켜 회백색 고체를 수득하였다. 고체를 석유 에테르 (500 mL)로 연화처리하고, 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 부흐너 깔때기를 통해 여과하고, 여과 후에 석유 에테르 (500 mL)로 세척하고, 진공 하에 실온에서 3시간 동안 건조시켜 에틸 3-아세트아미도피콜리네이트 (139 g, 641 mmol, 93% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 209.3 (M+H); rt 0.76분; LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3mm- 2.6μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0568] 중간체 19

[0569] 에틸 3-(N-메틸아세트아미도)피콜리네이트



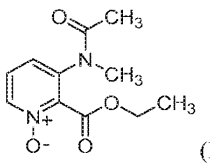
(I-19)

[0570]

[0571] DMF (750 mL) 중 에틸 3-아세트아미도피콜리네이트 (75 g, 360 mmol) 및 탄산세슘 (176 g, 540 mmol)의 담갈색 교반 현탁액에 메틸 아이오다이드 (36.0 mL, 576 mmol)를 실온에서 첨가하였다 (약간의 발열이 관찰됨). 생성된 부분 갈색 혼합물을 실온에서 ~8시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (1500 mL)로 켄칭하고 [약간의 발열이 관찰됨], DCM (3 x 1000 mL)으로 추출하였다. 분리된 유기 층을 물 (2 x 1000 mL)로 세척하고, 수성 층을 DCM (2 x 500 mL)으로 재추출하였다. 합한 유기 용액을 염수 (2 x 1000 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, ~50℃에서 농축시킨 다음, 진공 하에 ~60℃에서 건조시켜 갈색 용액 (약간의 DMF를 함유함)을 수득하였다. 물질을 고진공 하에 건조시켜 DMF를 58℃에서 25분 동안 제거하여 갈색 고체를 수득하였으며, 이를 석유 에테르 (1000 mL) 중에 용해시키고, 실온에서 30분 동안 교반하고, 부흐너 깔때기를 통해 여과하고, 여과 후에 석유 에테르 (500 mL)로 세척하고, 라인 진공 하에 8시간 동안 건조시켜 에틸 3-(N-메틸아세트아미도)피콜리네이트 (70 g, 302 mmol, 84% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 223.2 (M+H); rt 0.641분; LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3mm- 2.6μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0572] 중간체 20

[0573] 2-(에톡시카르보닐)-3-(N-메틸아세트아미도)피리딘 1-옥시드



(I-20)

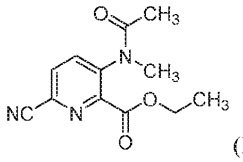
[0574]

[0575] 0-5℃에서 DCM (700 mL) 중 에틸 3-(N-메틸아세트아미도)피콜리네이트 (70 g, 315 mmol)의 갈색 투명한 교반

용액에 우레아 과산화수소 (44.4 g, 472 mmol)에 이어서 트리플루오로아세트산 무수물 (66.7 mL, 472 mmol)을 40분에 걸쳐 100 mL 첨가 깔때기를 통해 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물은 트리플루오로아세트산 무수물 첨가 동안 응고되었다. 첨가가 완료된 후, 반응 혼합물을 실온에서 ~2시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% $NaHCO_3$ 용액 (700 mL)으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM (3 x 500 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (2 x 500 mL)으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 2-(에톡시카르보닐)-3-(N-메틸아세트아미도) 피리딘 1-옥시드 (70 g, 285 mmol, 90% 수율)를 담황색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 239.0 (M+H); rt 0.482분; LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0576] 중간체 21

[0577] 에틸 6-시아노-3-(N-메틸아세트아미도)피콜리네이트

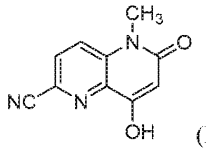


[0578] (I-21)

[0579] 실온에서 DCM (500 mL) 중 에틸 3-(N-메틸아세트아미도)-1-(11-옥시다닐)-114-피리딘-2-카르복실레이트 (50 g, 210 mmol)의 연황색 교반 용액에 트리메틸실릴 시아나이드 (39.4 mL, 294 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 혼합물을 -10℃로 냉각시켰다. 다음에, 벤조일 클로라이드 (34.1 mL, 294 mmol)를 50 mL 첨가 깔때기를 통해 15분에 걸쳐 첨가하고, 이어서 TEA (41.0 mL, 294 mmol)를 50 mL 첨가 깔때기를 통해 천천히 20분에 걸쳐 첨가하였다. 발열 반응이 TEA 첨가 동안 관찰되었다. 반응 혼합물은 혼탁한 혼합물 (TEA 염)로 변하였으며, 이를 동일한 온도에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% $NaHCO_3$ 용액 (500 mL)으로 켄칭하고, DCM (3 x 300 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 용액을 염수 (2 x 250 mL)로 세척하고, 이어서 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 담황색 조 물질을 수득하였다. 조 물질을 이스코® 상에서 정상 레디셉(RediSep) 실리카 칼럼을 통해 EA/ 석유 에테르를 용리액으로서 사용하여 정제하였다. 생성물을 65-70% EA/ 석유 에테르에 의해 단리하고, 분획을 농축시켜 에틸 6-시아노-3-(N-메틸아세트아미도)피콜리네이트 (43 g, 83% 수율)를 담갈색 액체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 248.0 (M+H); rt 1.255분; LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0580] 중간체 22

[0581] 8-히드록시-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



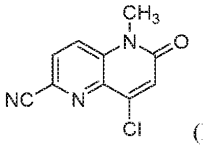
[0582] (I-22)

[0583] 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 에틸 6-시아노-3-(N-메틸아세트아미도)피콜리네이트 (0.9 g, 3.64 mmol)의 교반 용액에 KHMDS (4.80 mL, 4.37 mmol)를 -78℃에서 10분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 30분에 걸쳐 천천히 가온한 다음, 추가로 90분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 반응물을 포화 중탄산나트륨 용액 (70 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2x100 mL)로 희석하였다. 수성 층을 수집하고, 1.5 N HCL로 산성화시켜 pH를 ~3.0으로 조정하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하여 고체 물질을 형성시켰으며, 이를 부흐너 깔때기를 통해 여과하여 8-히드록시-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (550 mg, 75% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 202.0 (M+H); rt 0.361분; LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에

걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0584] 중간체 23

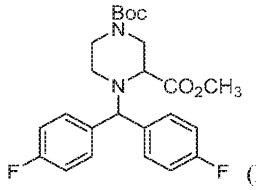
[0585] 8-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[0586] 
(I-23)

[0587] 아세토니트릴 (10 mL) 중 8-히드록시-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.55 g, 2.73 mmol)의 교반 용액에 $POCl_3$ (1.53 mL, 16.4 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 물질을 수득하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 반응물을 포화 중탄산나트륨 용액 (50 mL)으로 켄칭하였다. 반응물을 DCM (3 x 100 mL)으로 희석하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 8-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.25 g, 29.1% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 220.2 (M+H); rt 1.528분; LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3mm- 2.6㎛); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0588] 중간체 24

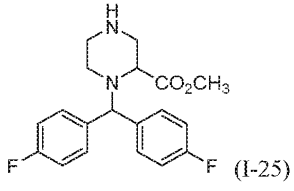
[0589] 1-(tert-부틸) 3-메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1,3-디카르복실레이트

[0590] 
(I-24)

[0591] 아세토니트릴 (8 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 피페라진-1,3-디카르복실레이트 (0.6 g, 2.46 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (1.29 mL, 7.37 mmol) 및 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (0.703 g, 2.95 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 10분에 걸쳐 가열하고, 36시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 화합물을 이스코®에 의해 24 g 실리카 겔 칼럼; 8%-12% 에틸아세테이트/석유 에테르를 사용하여 정제하여 1-(tert-부틸) 3-메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1,3-디카르복실레이트 (140 mg, 0.285 mmol, 11.62% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 447.2 (M+H); rt 4.147분; LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3 mm- 2.6 ㎛); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0592] 중간체 25

[0593] 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트, HCl

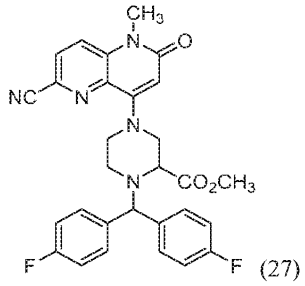
[0594] 
(I-25)

[0595] 디옥산 중 HCl (1.0 mL, 4.00 mmol) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1,3-디카르복실레이트 (70 mg, 0.157 mmol)의 교반 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공

하에 농축시켜 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-2-카르복실레이트의 HCl 염 (49 mg, 53.4% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 347.3 (M+H); rt 1.46분. LC-MS 방법: 칼럼 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[0596] 실시예 27

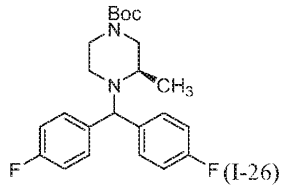
[0597] 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트

[0598]  (27)

[0599] DMA (1 mL) 및 t-부탄올 (4 mL) 중 8-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (22.90 mg, 0.104 mmol)의 교반 용액에 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트의 TFA 염 (40 mg, 0.087 mmol) 및 탄산세슘 (85 mg, 0.261 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고, 이어서 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)] 팔라듐(II) (3.37 mg, 4.34 μmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 70℃에서 오일 조에 담궜다. 조 온도를 90℃로 2분에 걸쳐 상승시키고, 반응 혼합물 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 선파이어 C18, 19 x 150 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄 및 아세트산, pH 4.5; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 15분에 걸쳐 30-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (3.5 mg, 6.23 μmol, 7.17% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z = 530.2 (M+H); rt 2.20분. LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.42-7.28 (m, 2H), 7.22-7.08 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.78 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.64 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.15(dd, J=12.5, 3.9 Hz, 1H), 3.04 (td, J=11.7, 2.9 Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H).

[0600] 중간체 26

[0601] tert-부틸 (R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트

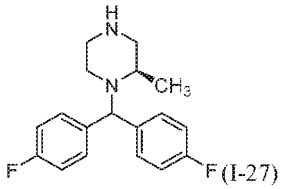
[0602]  (I-26)

[0603] 아세토니트릴 (10 mL) 중 tert-부틸 (R)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.0 g, 4.99 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (2.62 mL, 14.98 mmol) 및 4,4'-(클로로메틸렌) 비스(플루오로벤젠) (1.4 g, 6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 10분에 걸쳐 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 화합물을 이스코® (24 g 실리카 겔 칼럼 사용; 8-12% 에틸아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.45 g, 72.2% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 403.2 (M+H); rt 1.127분; LC-MS 방법: 칼럼-키네

텍스-XB-C18 (75 X 3 mm- 2.6μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 0.5분에 걸쳐 80% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 98% B에서 2.5분 유지 유량 1.0 mL/분; 이어서 구배: 1분에 걸쳐 98% B, 유량 1.0 mL/분.

[0604] 중간체 27

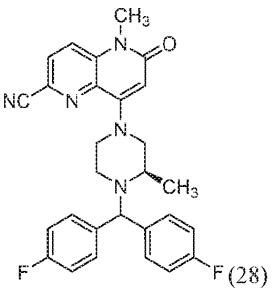
[0605] (R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진, TFA

[0606] 

[0607] DCM (8 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.45 g, 1.118 mmol)의 교반 용액에 TFA (0.431 mL, 5.59 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 잔류물을 DCM 및 석유 에테르로 연화처리하고, 15분 동안 교반하여 갈색 고체를 수득하였으며, 이를 부흐너 깔때기를 통해 여과하여 (R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진의 TFA 염 (320 mg, 56.4% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 303.2 (M+H); rt 2.409분; LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0608] 실시예 28

[0609] (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

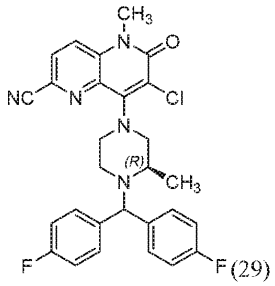
[0610] 

[0611] DMA (1 mL) 및 t-부탄올 (4 mL) 중 8-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (40 mg, 0.182 mmol) 및 탄산세슘 (178 mg, 0.546 mmol)의 교반 용액에 (R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진의 TFA 염 (76 mg, 0.182 mmol)을 질소 분위기 하에 첨가하고, 이어서 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)] 팔라듐(II) (7.07 mg, 9.11 μmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 70℃에서 오일 조에 담궜다. 조 온도를 90℃로 2분에 걸쳐 상승시키고, 반응 혼합물을 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 선파이어 C18, 19 x 150 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄 및 아세트산, pH 4.5; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 15분에 걸쳐 30-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (6.0 mg, 6.5% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 486.2 (M+H); rt 2.33분. LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12-8.16 (m, 1 H), 8.05-8.08 (m, 1 H), 7.50-7.57 (m, 4 H), 7.12-7.18 (m, 4 H), 6.08 (s, 1 H), 4.85 (s, 1 H), 3.97-4.10 (m, 1 H), 3.52-3.59 (m, 4 H), 3.08-3.20 (m, 2 H), 2.95-3.02 (m, 1 H), 2.69-2.74 (m, 1 H), 2.44-

2.48 (m, 1 H), 1.18 (d, J=6.4 Hz, 3 H).

[0612] 실시예 29

[0613] (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



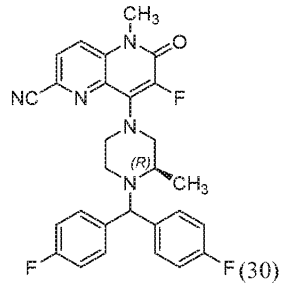
(29)

[0614]

[0615] DCM (5 mL) 중 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (40 mg, 0.082 mmol)의 교반 용액에 NCS (22.00 mg, 0.165 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (5 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 희석하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 선파이어 C18, 19 x 150 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄 및 아세트산, pH-4.5; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 15분에 걸쳐 30-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (18.0 mg, 42.0% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 520.2 (M+H); rt 2.475분. LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (q, J=8.8 Hz, 2H), 7.55 (dd, J=10.5, 8.6 Hz, 2H), 7.57(dd, J=10.4, 8.7 Hz, 2H), 7.15 (td, J=8.8, 1.7 Hz, 4H), 4.86 (s, 1H), 3.85 (dd, J=12.0, 2.7 Hz,1H), 3.74-3.53 (m, 4H), 3.47-3.33 (m, 2H), 2.93 (t, J=9.5 Hz, 2H), 2.44 (d, J=11.5 Hz, 1H),1.04 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[0616] 실시예 30

[0617] (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(30)

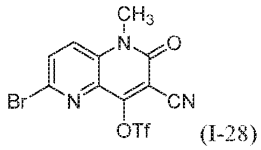
[0618]

[0619] 0℃에서 아세토니트릴 (6 mL) 중 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (40 mg, 0.082 mmol)의 교반 용액에 THF/H_2O (0.5/0.5 mL) 중 1-클로로메틸-4-플루오로-1 4-디아조니아비시클로 2.2.2 옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) (37.9 mg, 0.107 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세

트산암모늄 함유; 구배: 10% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 10-40% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25DegC. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (2.2 mg, 5.3% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 504.2 (M+H); rt 2.385분. LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11-8.19 (m, 2 H), 7.50-7.59 (m, 4 H), 7.11-7.20 (m, 4 H), 4.86 (s, 1 H), 3.49-3.65 (m, 6 H), 3.43 (br d, J=2.0 Hz, 1 H), 2.91-2.98 (m, 1 H), 2.72-2.79 (m, 1 H), 2.41-2.47 (m, 1 H), 1.15 (d, J=6.4 Hz, 3 H).

[0620] 중간체 28

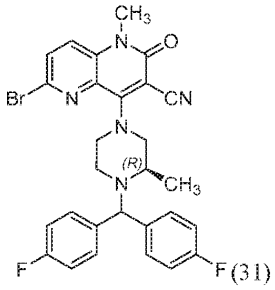
[0621] 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트

[0622] 
(I-28)

[0623] DCM (8 mL) 중 6-브로모-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (0.6 g, 2.14 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 TEA (0.896 mL, 6.43 mmol) 및 DMAP (0.026 g, 0.214 mmol)를 첨가하고, 이어서 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (0.724 mL, 4.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM (3x100 mL)으로 희석하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 고체를 수득하였다. 조 화합물을 DCM 및 헥산 (1:4)으로 연화처리하여 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (700 mg, 79% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 414.1 (M+H); rt 0.65분. LC-MS 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[0624] 실시예 31

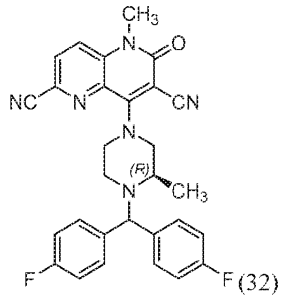
[0625] (R)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

[0626] 
(31)

[0627] 아세토니트릴 (8 mL) 중 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (100 mg, 0.243 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.127 mL, 0.728 mmol) 및 (R)-1-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2-메틸피페라진의 HCl 염 (82 mg, 0.243 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 화합물을 이스코®에 의해 12 g 실리카 겔 칼럼; 60-67% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르를 사용하여 정제하여 (R)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (90 mg, 42.7% 수율)을 갈색 검으로서 수득하였다; LCMS: m/z = 566.0 (M+2H); rt 2.23분. LC-MS 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[0628] 실시예 32

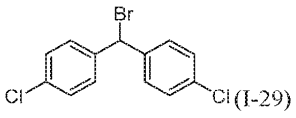
[0629] (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴

[0630] 
(32)

[0631] NMP (5 mL) 중 (R)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (90 mg, 0.159 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 아연 (2.085 mg, 0.032 mmol) 및 시안화아연 (37.4 mg, 0.319 mmol)을 첨가하였다. 질소 퍼징을 3분 동안 계속하고, dppf (5.30 mg, 9.57 μmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (14.6 mg, 0.016 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. HPLC 방법: 칼럼- 선파이어 C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 3.0분에 걸쳐 40-60% B, 유량 17 mL/분에 이어서 60-100% B에서 17분 유지 유량 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 고진공 하에 농축시켰다. 이어서, 샘플을 ($EtOH/H_2O$, 1:3)로 희석하고, 밤새 동결건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (50 mg, 61.4% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 511.2 (M+H); rt 3.520분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6μ); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=11.9, 8.7 Hz, 2H), 7.57 (dd, J=11.7, 8.8 Hz, 2H), 7.16 (t, J=8.9 Hz, 4H), 4.90 (s, 1H), 4.10 (d,J=13.0 Hz, 1H), 4.01 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.86 (dd, J=12.2, 2.9 Hz, 1H), 3.66-3.55 (m, 1H),3.53 (s, 3H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 1.03 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[0632] 중간체 29

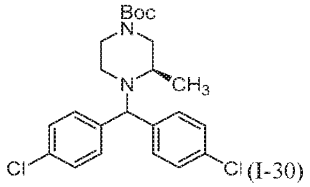
[0633] 4,4'-(브로모메틸렌)비스(클로로벤젠)

[0634] 
(I-29)

[0635] DCM (10 mL) 중 비스(4-클로로페닐)메탄올 (0.75 g, 2.96 mmol)의 교반 용액에 DCM 중 BBr_3 (3.6 mL, 3.60 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 희석하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 4,4'-(브로모메틸렌)비스(클로로벤젠) (700 mg, 74.8% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 25분에 걸쳐 40-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 5분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 2분에 걸쳐 100% B, 유량 1.5 mL/분; 구배: 4분에 걸쳐 100% B, 유량 1.5 mL/분.

[0636] 중간체 30

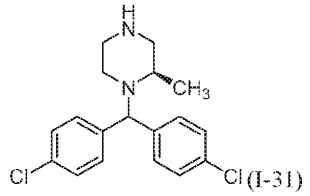
[0637] tert-부틸 (R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트

[0638] 
(I-30)

[0639] 아세토니트릴 (6 mL) 중 tert-부틸 (R)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.5 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.262 mL, 1.5 mmol) 및 4,4'-(브로모메틸렌)비스(클로로벤젠) (237 mg, 0.75 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 10분에 걸쳐 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 화합물을 이스코® (24 g 실리카 겔 칼럼 사용; 8-12% 에틸아세테이트/석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (180 mg, 83% 수율)를 갈색 검으로서 수득하였다; LCMS: m/z = 437.2 (M+H); rt 1.945분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 0.5분에 걸쳐 80% B, 유량 1.0 mL/분, 2.5분에 걸쳐 80-98% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 98% B에서 1.0분 유지 유량 1.0 mL/분.

[0640] 중간체 31

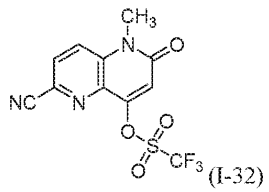
[0641] (R)-1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-메틸피페라진, HCl

[0642] 
(I-31)

[0643] 디옥산 중 HCl (5.0 mL, 165 mmol) 중 tert-부틸 (R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (130 mg, 0.3 mmol)의 교반 용액에. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 (R)-1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-메틸피페라진의 HCl 염 (105 mg, 95% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 337.0 (M+H); rt 2.457분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm); 이동상 A: 밀리-큐(Milli-Q) 물 중 0.1%TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1%TFA; 구배: 4.0분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분, 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0644] 중간체 32

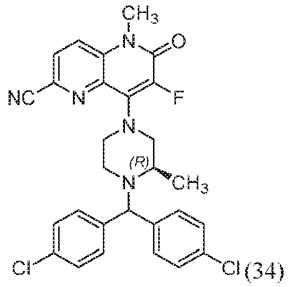
[0645] 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트

[0646] 
(I-32)

[0647] DCM (30 mL) 중 8-히드록시-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.3 g, 1.49 mmol), DMAP (0.018 g, 0.15 mmol) 및 TEA (0.312 mL, 2.24 mmol)의 혼합물에 DCM (3 mL) 중 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (0.269 mL, 1.640 mmol)을 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.45 g, 81% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 334.2 (M+H); rt 1.40분. LC-MS 방법: 칼럼-액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm)1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[0648] 실시예 34

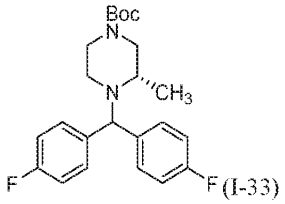
[0649] (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[0650] 
(34)

[0651] 0℃에서 아세토니트릴 (6 mL) 중 (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (45 mg, 0.087 mmol)의 교반 용액에 THF/H_2O (0.5/0.5 mL) 중 1-클로로메틸-4-플루오로-1 4-디아조니아비시클로 2.2.2 옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) (40.0 mg, 0.113 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10% B에서 10분 유지, 25분에 걸쳐 10-40% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1 mg, 2.2% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 536.2 (M+H); rt 2.69분. LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21-8.09 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.3 Hz,2H), 7.39 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 4H), 4.87 (s, 1H), 3.67-3.54 (m, 4H), 3.52 (d,J=12.5 Hz, 2H), 2.92 (d, J=14.4 Hz, 2H), 2.78 (d, J=10.8 Hz, 1H), 1.15 (d, J=6.4 Hz, 3H). 1개의 양성자가 잔류 용매 피크와 병합됨.

[0652] 중간체 33

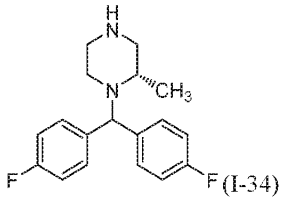
[0653] tert-부틸 (S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트

[0654] 
(I-33)

[0655] 아세토니트릴 (20 mL) 중 tert-부틸 (S)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.0 g, 10 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (5.23 mL, 30 mmol) 및 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (3.57 g, 15 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃로 3분에 걸쳐 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 이스코® (40 g 실리카 겔 칼럼 사용; 8-12% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 tert-부틸 (S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.0 g, 24.9% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 403.3 (M+H); rt 3.01분; LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0656] 중간체 34

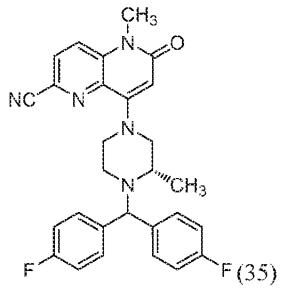
[0657] (S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진

[0658] 
(I-34)

[0659] 디옥산 중 HCl (3.0 mL, 12.00 mmol) 중 tert-부틸 (S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.0 g, 2.485 mmol)의 교반 용액에. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 (S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진의 HCl 염 (0.7 g, 86% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 303.2 (M+H); rt 1.834분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0660] 실시예 35

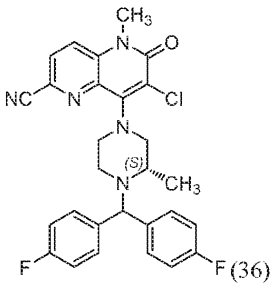
[0661] (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[0662] 
(35)

[0663] 아세토니트릴 (8 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (70 mg, 0.210 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.110 mL, 0.630 mmol) 및 (S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진의 HCl 염 (71.2 mg, 0.21 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 선파이어 C18, 19 x 150 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20분에 걸쳐 30-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (25 mg, 24.2% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 486.3 (M+H); rt 2.218분. LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.63-7.42 (m,4H), 7.24-7.04 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.02 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.65-3.44 (m,4H), 3.23-3.04 (m, 2H), 3.04-2.93 (m, 1H), 2.79-2.64 (m, 2H),,1.17 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[0664] 실시예 36

[0665] (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

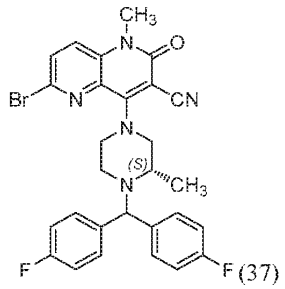


[0666] (36)

[0667] DCM (4 mL) 중 (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (30 mg, 0.062 mmol)의 교반 용액에 NCS (16.50 mg, 0.124 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (5 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 희석하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 34% B에서 2분 유지, 25분에 걸쳐 34-75% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (21 mg, 64.8% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 520.2 (M+H); rt 2.937분. LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (q, J=8.8 Hz, 2H), 7.55 (dd, J=10.5, 8.8 Hz, 2H), 7.57(dd, J=10.5, 8.8 Hz, 2H), 7.15 (td, J=8.8, 1.5 Hz, 4H), 4.86 (s, 1H), 3.85 (dd, J=12.0, 2.7 Hz,1H), 3.71-3.55 (m, 4H), 3.47-3.32 (m, 2H), 3.03-2.82 (m, 2H), 2.44 (d, J=11.5 Hz, 1H), 1.04(d, J=6.6 Hz, 3H).

[0668] 실시예 37

[0669] (S)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

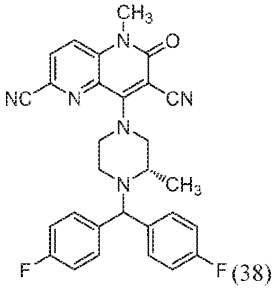


[0670] (37)

[0671] 아세토니트릴 (8 mL) 중 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (100 mg, 0.243 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.127 mL, 0.728 mmol) 및 (S)-1-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2-메틸피페라진의 TFA 염 (101 mg, 0.243 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 화합물을 이스코® (12 g 실리카 겔 칼럼 사용; 12-15% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 (S)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (100 mg, 67.9% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 564.0 (M+H); rt 3.958분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0672] 실시예 38

[0673] (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



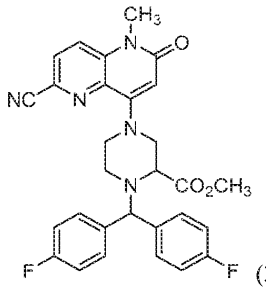
(38)

[0674]

[0675] NMP (5 mL) 중 (S)-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (80 mg, 0.142 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 아연 (1.853 mg, 0.028 mmol) 및 시안화아연 (33.3 mg, 0.283 mmol)을 첨가하였다. 질소 퍼징을 3분 동안 계속하고, dppf (4.71 mg, 8.50 μmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (12.98 mg, 0.014 mmol)을 첨가하고, 퍼징을 추가로 3분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 80℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: 방법: 칼럼- 선파이어 C18 (150 x 4.6 mm) 5 μm; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄, 플레인; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 2.0분에 걸쳐 30-60% B, 유량 20 mL/분, 이어서 60-100% B에서 18분 유지 유량 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (20 mg, 27.1% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 511.2 (M+H); rt 2.158분. LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=11.9, 3.1 Hz, 2H), 7.56 (dd, J=14.2, 12.0 Hz, 2H), 7.16 (t, J=8.9 Hz, 4H), 4.91 (s, 1H), 4.10(d, J=13.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.53 (s,3H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.92 (t, J=10.0 Hz, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 1.04 (d,J=6.4 Hz, 3H).

[0676] 실시예 39 및 40

[0677] 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트



(39-40)

[0678]

[0679] 아세토니트릴 (8 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (130 mg, 0.39 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.204 mL, 1.17 mmol) 및 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트의 HCl 염 (149 mg, 0.390 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 5분에 걸쳐 가열하고, 동일한 온도로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 화합물을 이스코® (24 g 실리카 겔 칼럼; 60-64% 에틸아세테이트/석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (라세미체)를 갈색 고체로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 칼럼- DAD-1: (R, R) 웰크-01 (250 x 4.6 mm), 5 μm; DAD-2: 키랄팩 AD-H (250 x 4.6mm), 5μ;

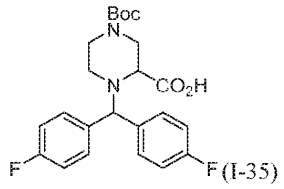
방법: 4.0_50_120; 공용매: 메탄올 중 0.2% 암모니아.

[0680] 실시예 39: 거울상이성질체 1: (14.2 mg, 35.1% 수율); LCMS: m/z = 530.2 (M+H); rt 2.210분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.64-7.50 (m,2H), 7.43-7.29 (m, 2H), 7.23-7.05 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.78 (d, J=12.5 Hz,1H), 3.64 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.15 (dd, J=12.3,4.0 Hz, 1H), 3.04 (td, J=11.9, 3.3 Hz, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H).

[0681] 실시예 40: 거울상이성질체 2; (15.4 mg, 38.1% 수율); LCMS: m/z = 530.2 (M+H); rt 2.210분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.25-7.05 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.78 (d,J=12.5 Hz, 1H), 3.64 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.45-3.36 (m, 2H), 3.15(dd, J=12.6, 4.0 Hz, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H).

[0682] 중간체 35

[0683] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산

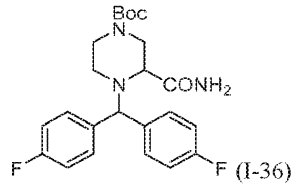
[0684] 

(I-35)

[0685] 테트라히드로푸란 (6 mL) 및 물 (3 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1,3-디카르복실레이트 (750 mg, 1.680 mmol)의 교반 용액에 LiOH (201 mg, 8.40 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 36시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 1.5 N HCl로 산성화시켜 pH를 ~6으로 조정하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM (3x100 mL)으로 희석하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산 (520 mg, 44.4% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z = 431.5 (M-H); rt 1.45분. LC-MS 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm)1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[0686] 중간체 36

[0687] tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-카르바모일피페라진-1-카르복실레이트

[0688] 

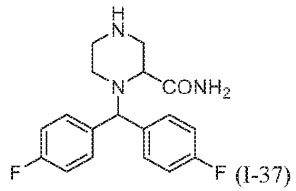
(I-36)

[0689] DMF (5 mL) 중 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(tert-부톡시카르보닐) 피페라진-2-카르복실산 (0.25 g, 0.58 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.303 mL, 1.73 mmol) 및 HATU (0.33 g, 0.87 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하고, 염화암모늄 (0.046 g, 0.87 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 희석하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-카르바모일피페라진-1-카르복실레이트 (280 mg, 43.8% 수율)를 갈색 검으로서 수득하였다. LCMS: m/z =

432.4 (M+H); rt 1.78분. LC-MS 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[0690] 중간체 37

[0691] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복스아미드, HCl

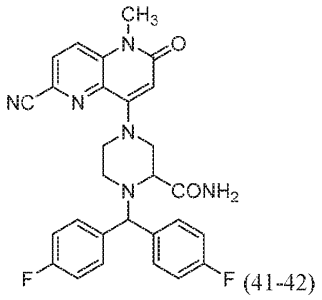
[0692] 

(I-37)

[0693] 디옥산 중 HCl (1.0 mL, 4.00 mmol) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-카르바모일피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.464 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복스아미드의 HCl 염 (200 mg, 64.5% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 332.3 (M+H); rt 1.06분. LC-MS 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm)1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[0694] 실시예 41 및 42

[0695] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드

[0696] 

(41-42)

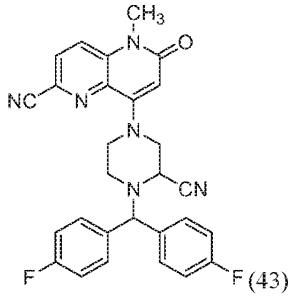
[0697] 아세토니트릴 (9 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (80 mg, 0.24 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.13 mL, 0.72 mmol) 및 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복스아미드의 HCl 염 (88 mg, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 선파이어 C18, 19 x 150 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄 및 아세트산, pH-4.5; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 16분에 걸쳐 20-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리 방법 (칼럼: 룩스 셀룰로스(Lux Cellulose)-4 (250 X 4.6) mm, 5.0 μm; 등용매 모드, 공용매: 메탄올 +아세토니트릴 (1:1) 중 0.2% NH_4OH; 공용매 백분율: 50%, 칼럼 온도: 30℃; 배압: 100 bar; 총 유량: 4 g/분)에 의해 거울상이성질체 1 및 거울상이성질체 2를 수득하였다.

[0698] 실시예 41: 거울상이성질체 1 (3.6 mg, 2.9% 수율); LCMS: m/z = 515.2 (M+H); rt 1.788분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (s, 1 H), 8.13-8.17 (m, 1 H), 8.04-8.08 (m, 1 H), 7.63-7.76 (m, 1 H), 7.54-7.63 (m, 4 H), 7.15 (m, J=8.8, 8.8, 3.9 Hz, 4 H), 6.04 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 4.18 (br d, J=9.5 Hz, 1 H), 3.72-3.81 (m, 1 H), 3.62-3.70 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.20-3.27 (m, 2 H), 3.15-3.18 (m, 1 H), 2.54-2.57 (m, 1 H).

[0699] 실시예 42: 거울상이성질체 2: (4.1 mg, 3.3% 수율); LCMS: m/z = 515.2 (M+H); rt 1.788분; LC-MS 방법: 칼럼 - 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.47 (s, 1 H), 8.13-8.16 (m, 1 H), 8.04-8.08 (m, 1 H), 7.70-7.75 (m, 1 H), 7.54-7.64 (m, 4 H), 7.13-7.19 (m, 4 H), 6.04 (s, 1 H), 5.33 (s, 1 H), 4.15-4.22 (m, 1 H), 3.73-3.80 (m, 1 H), 3.62-3.70 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.35-3.40 (m, 1 H), 3.14-3.29 (m, 3 H).

[0700] 실시예 43

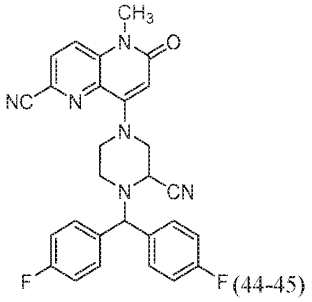
[0701] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-시아노피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[0702] 
(43)

[0703] DCM (5 mL) 중 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드 (0.02 g, 0.039 mmol)의 교반 용액에 TEA (0.022 mL, 0.155 mmol)를 0℃에서 첨가하고, 이어서 TFAA (10.98 μL, 0.078 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30% B에서 2분 유지, 25분에 걸쳐 30-75% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-시아노피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (5.2 mg, 25.9% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 497.2 (M+H); rt 2.056분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.55 (dd, J=8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.29-7.11 (m, 4H), 6.17 (s, 1H), 4.69-4.57(m, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.81 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.60-3.49 (m, 3H), 3.11 (dd, J=13.1, 2.8 Hz,1H), 3.07-2.98 (m, 1H), 2.83 (d, J=11.7 Hz, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H).

[0704] 실시예 44 및 45

[0705] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-시아노피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[0706] 
(44-45)

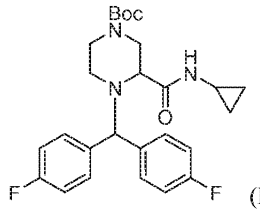
[0707] 실시예 43을 키랄 HPLC를 사용하여 2종의 거울상이성질체로 분리하였다. 키랄 분리 방법: 방법: 칼럼- 룩스-셀룰로스 C4 (250 x 21.2) mm, 5 마이크로미터; M. 상 A: M. 상 B: 아세토니트릴: 메탄올 (10:90) 중 0.1%DEA; 유량: 21 mL/분; 구배: 20분에 걸쳐 0-100%B.

[0708] 실시예 44: 거울상이성질체 1: (7.5 mg, 9.6% 수율); LCMS: m/z = 497.3 (M+H); rt 1.977분; LC-MS 방법: 칼럼 - 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-8.20 (m, 1 H), 8.06-8.15 (m, 1 H), 7.60-7.65 (m, 2 H), 7.53-7.57 (m, 2 H), 7.20 (td, J=8.9, 6.7 Hz, 4 H), 6.16 (s, 1 H), 4.60-4.68 (m, 2 H), 3.99-4.02 (m, 1 H), 3.78-3.87 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.09-3.15 (m, 1 H), 2.99-3.07 (m, 1 H), 2.80-2.86 (m, 1 H), 2.54-2.58 (m, 1 H).

[0709] 실시예 45: 거울상이성질체 2: (7.5 mg, 9.6% 수율); LCMS: m/z = 497.3 (M+H); rt 1.977분; LC-MS 방법: 칼럼 - 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16-8.20 (m, 1 H), 8.09-8.13 (m, 1 H), 7.60-7.65 (m, 2 H), 7.52-7.57 (m, 2 H), 7.16-7.24 (m, 4 H), 6.16 (s, 1 H), 4.60-4.66 (m, 2 H), 3.99-4.02 (m, 1 H), 3.79-3.86 (m, 1 H), 3.55 (s, 3 H), 3.09-3.14 (m, 1 H), 2.98-3.07 (m, 1 H), 2.82 (s, 1 H), 2.54-2.58 (m, 1 H).

[0710] 중간체 38

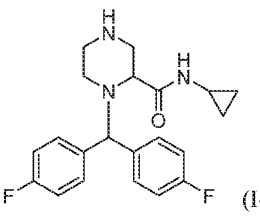
[0711] tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(시클로프로필카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트

[0712] 
(I-38)

[0713] DMF (5 mL) 중 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(tert-부톡시카르보닐) 피페라진-2-카르복실산 (0.15 g, 0.347 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.182 mL, 1.041 mmol) 및 HATU (0.198 g, 0.520 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하고, 시클로프로판아민 (0.020 g, 0.347 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(시클로프로필카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 51.4% 수율)를 갈색 검으로서 수득하였다. LCMS: m/z = 472.5 (M+H); rt 1.91분. LC-MS 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm)1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[0714] 중간체 39

[0715] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드, HCl

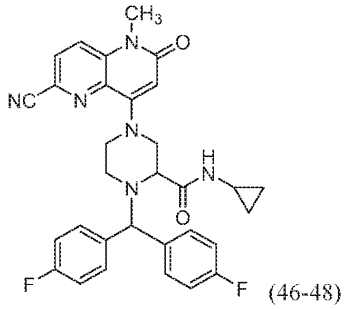
[0716] 
(I-39)

[0717] 디옥산 중 HCl (1.5 mL, 49.4 mmol) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(시클로프로필카르바모일) 피페라진-1-카르복실레이트 (0.11 g, 0.233 mmol)의 교반 용액에. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 1-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복

스아미드, HCl (0.11 g, 79% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 372.2 (M+H); rt 2.276분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0718] 실시예 46 내지 48

[0719] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드



(46-48)

[0720]

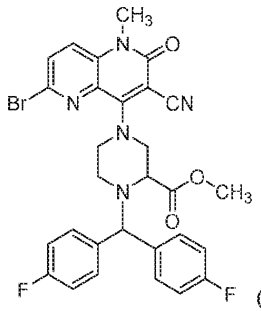
[0721] 아세토니트릴 (9 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (80 mg, 0.240 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.126 mL, 0.72 mmol) 및 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드의 HCl 염 (144 mg, 0.24 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 물질의 샘플을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20% B에서 5분 유지, 25분에 걸쳐 20-55% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 라세미 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드 (실시예 46)를 수득하고, 이어서 키랄 분리하여 거울상이성질체 1 및 2를 수득하였다. 키랄 분리 방법: 방법: 칼럼-DAD-1 셀룰로스-2 (250 x 4.6) mm, 5 마이크로미터; DAD-2 셀룰로스-4 (250 x 4.6) mm, 5 마이크로미터; M. 상: 아세토니트릴: IPA(70:30) 중 0.1% DEA; 유량: 2.0 mL/분.

[0722] 실시예 47: 거울상이성질체 1: (12.9 mg, 9.5% 수율); LCMS: m/z = 555.3 (M+H); rt 1.979분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.04-8.09 (m, 1 H), 7.98 (d, J=3.7 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2 H), 7.46 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2 H), 7.11-7.18 (m, 4 H), 6.03 (s, 1 H), 5.21 (s, 1 H), 4.22-4.35 (m, 1 H), 3.67-3.75 (m, 1 H), 3.59-3.65 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.33-3.39 (m, 1 H), 3.22-3.30 (m, 1 H), 3.13-3.16 (m, 1 H), 2.52-2.54 (m, 1 H), 2.45-2.48 (m, 1 H), 0.48-0.61 (m, 2 H), 0.18-0.35 (m, 2 H).

[0723] 실시예 48: 거울상이성질체 2: (12.9 mg, 9.64% 수율); LCMS: m/z = 555.3 (M+H); rt 1.980분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J=3.7Hz, 1H), 7.55 (dd, J=8.4, 5.7 Hz, 2H), 7.46 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.15 (td, J=8.8, 2.0 Hz, 4H),6.03 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.39-4.23 (m, 1H), 3.78 (dt, J=12.2, 6.0 Hz, 1H), 3.68 (br. s., 1H),3.62 (dd, J=13.1, 3.5 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.38 (br. s., 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.15 (t, J=3.8Hz, 1H), 2.47 (br. s., 1H), 0.61-0.44 (m,2H),0.35-0.17 (m, 2H).

[0724] 실시예 49

[0725] 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트



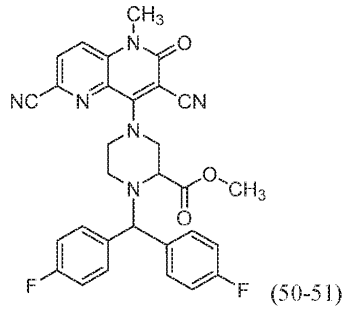
(49)

[0726]

[0727] 아세토니트릴 (8 mL) 중 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (120 mg, 0.291 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.153 mL, 0.873 mmol) 및 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트의 HCl 염 (111 mg, 0.291 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 화합물을 이스코® (12 g 실리카 겔 칼럼 사용; 12-15% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (120 mg, 0.197 mmol, 67.7% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 608.1 (M+H); rt 2.37분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.46 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.16 (q, J=8.9 Hz, 4H), 5.23 (s, 1H), 4.44 (d,J=12.7 Hz, 1H), 4.20 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.64-3.48 (m, 6H), 3.46 (s, 3H), 3.37 (br. s., 1H),2.73-2.63 (m, 1H).

[0728] 실시예 50 내지 51

[0729] 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트



(50-51)

[0730]

[0731] NMP (3 mL) 중 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (100 mg, 0.164 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 아연 (2.149 mg, 0.033 mmol) 및 시안화아연 (38.6 mg, 0.329 mmol)을 첨가하였다. 질소 퍼징을 3분 동안 계속하고, dppf (5.47 mg, 9.86 μmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (15.05 mg, 0.016 mmol)을 첨가하고, 퍼징을 추가로 3분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 80℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액 (5 mL)으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법)에 의해 정제하였다: 방법: 칼럼- 룩스-셀룰로스 C4 (250 x 21.2) mm, 5 마이크로미터; M. 상 A: M. 상 B: 아세토니트릴: 메탄올 (70:30) 중 0.1% DEA; 유량: 21 mL/분; 구배: 20분에 걸쳐 0-100%B. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 칼럼- 엑스-브리지 페닐 (250 mm x 19 mm ID, 5 μm); 이동상

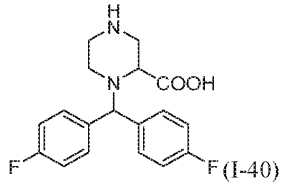
A: 완충제: 물 중 10 mM 아세트산암모늄, pH-4.5; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20분에 걸쳐 50-80% B, 유량 17 mL/분.

[0732] 실시예 50: 거울상이성질체 1: (6.4 mg, 0.011 mmol, 6.9% 수율); LCMS: m/z = 555.2 (M+H); rt 2.179분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.47 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.26-7.04 (m, 4H), 5.21 (s, 1H), 4.53 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.97 (dd, J=13.3, 3.5 Hz, 1H), 3.72-3.52 (m, 5H),3.48 (s, 3H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.69 (d, J=12.5 Hz, 1H).

[0733] 실시예 51: 거울상이성질체 2: (7.4 mg, 8.0% 수율); LCMS: m/z = 555.2 (M+H); rt 2.179분; LC-MS 방법: 칼럼 - 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μ; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.47 (dd, J=8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.16 (q, J=9.0 Hz, 4H), 5.21 (s, 1H), 4.53 (d,J=13.2 Hz, 1H), 4.18 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.97 (dd, J=13.1, 3.8 Hz, 1H), 3.66-3.50 (m, 5H),3.48 (s, 3H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.69 (d, J=12.0 Hz, 1H).

[0734] 중간체 40

[0735] 1-(비스 (4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실산, HCl

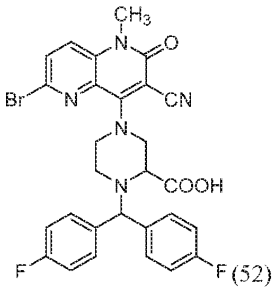
[0736] 

(I-40)

[0737] 디옥산 중 HCl (1.0 mL, 4.00 mmol) 중 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(tert-부톡시카르보닐) 피페라진-2-카르복실산 (190 mg, 0.439 mmol)의 교반 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실산의 HCl 염 (145 mg, 80.0% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 333.2 (M+H); rt 2.99분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0738] 실시예 52

[0739] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실산

[0740] 

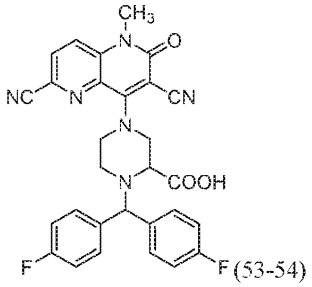
(52)

[0741] 아세토니트릴 (8 mL) 중 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (180 mg, 0.437 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.229 mL, 1.310 mmol) 및 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실산의 HCl 염 (161 mg, 0.437 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 화합물을

이스코® (12 g 실리카 겔 칼럼 사용; 62-65% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실산 (150 mg, 48.5% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 594.1 (M+H); rt 1.73분; LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.47-12.69 (m, 1 H), 7.94-7.96 (m, 1 H), 7.86-7.93 (m, 1 H), 7.58-7.66 (m, 2 H), 7.43-7.49 (m, 2 H), 7.16 (s, 4 H), 5.39 (s, 1 H), 4.41-4.55 (m, 1 H), 4.27-4.37 (m, 1 H), 3.87-3.99 (m, 1 H), 3.40-3.54 (m, 6 H), 2.63-2.69 (m, 1 H).

[0742] 실시예 53-54

[0743] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실산



(53-54)

[0744]

[0745] NMP (5 mL) 중 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실산 (80 mg, 0.135 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 아연 (1.760 mg, 0.027 mmol) 및 시안화아연 (31.6 mg, 0.269 mmol)을 첨가하였다. 질소 퍼징을 3분 동안 계속하고, dppf (4.48 mg, 8.08 μmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (12.32 mg, 0.013 mmol)을 첨가하고, 퍼징을 추가로 3분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 80℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액 (5 mL)으로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: 방법: 칼럼- 선파이어 C18 (250 x 4.6 mm) 5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 2.0분에 걸쳐 40% B, 유량 1 mL/분, 13분에 걸쳐 40-80% B, 15분에 걸쳐 80-100%B에 이어서 100% B에서 1분 유지 유량 1 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 방법: 칼럼-DAD-1 셀룰로스-2 (250 x 4.6) mm, 5 마이크로미터; DAD-2 셀룰로스-4 (250 x 4.6) mm, 5 마이크로미터; M. 상: 아세토니트릴: IPA (90:10) 중 0.1% DEA; 유량: 2.0 mL/분.

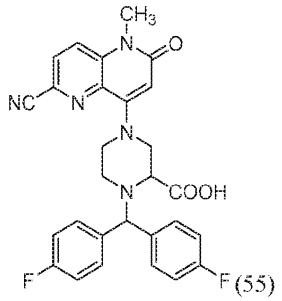
[0746] 실시예 53: 거울상이성질체 1: (6.8 mg, 9.0% 수율); LCMS: m/z = 541.3 (M+H); rt 1.760분; LC-MS: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.60(dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.52-7.38 (m, 2H), 7.12-6.96 (m, 4H), 5.51 (s, 1H), 4.68 (d, J=13.7Hz, 1H), 4.45 (d, J=11.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.76-3.56 (m, 5H), 3.42 (br. s., 1H), 2.76 (d, J=12.0 Hz, 1H).

[0747] 실시예 54: 거울상이성질체 2: (11.2 mg, 14.78% 수율); LCMS: m/z = 541.2 (M+H); rt 1.759분; LC-MS: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.60(dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.49 (dd, J=8.4, 5.5 Hz, 2H), 7.07 (q, J=8.8 Hz, 4H), 5.43 (s, 1H), 4.69(d, J=12.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J=12.5 Hz, 1H), 4.07 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.76 (d, J=6.6

Hz, 1H),3.72-3.61 (m, 3H), 3.57 (t, J=9.7 Hz, 2H), 3.25 (d, J=7.6 Hz, 1H).

[0748] 실시예 55

[0749] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실산



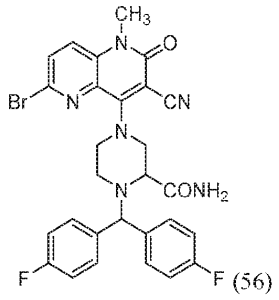
(55)

[0750]

[0751] DMF (8 mL) 중 메틸 1-(비스 (4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (200 mg, 0.378 mmol)의 교반 용액에 염화리튬 (160 mg, 3.78 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃로 10분에 걸쳐 마이크로웨이브 상에서 가열하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하고, 고진공 하에 농축시켜 갈색 검 (180 mg, 92% 수율)을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 10-40% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실산 (7.1 mg, 34.8% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 516.2 (M+H); rt 1.616분; LC-MS: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm12.43 (br. s., 1H), 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz,1H), 7.57 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.24-7.03 (m, 4H), 6.13 (s,1H), 5.33 (s, 1H), 4.48 (d, J=9.5 Hz, 1H), 4.02 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.42-3.33 (m,3H), 3.11-2.99 (m, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H).

[0752] 실시예 56

[0753] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드



(56)

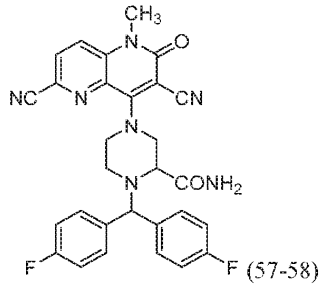
[0754]

[0755] 아세토니트릴 (8 mL) 중 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (150 mg, 0.364 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.191 mL, 1.092 mmol) 및 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복스아미드의 HCl 염 (134 mg, 0.364 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아

미드 (170 mg, 26% 수율)를 갈색 검으로서 수득하였다. LCMS: m/z = 595.3 (M+H); rt 1.69분. LC-MS 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[0756] 실시예 57 내지 58

[0757] 1-(비스 (4-플루오로페닐)메틸)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드

[0758] 

(57-58)

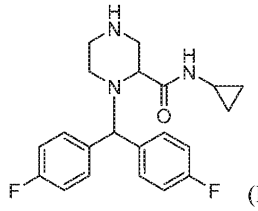
[0759] NMP (5 mL) 중 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드 (80 mg, 0.135 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 아연 (1.763 mg, 0.027 mmol) 및 시안화아연 (31.7 mg, 0.270 mmol)을 첨가하였다. 질소 퍼징을 3분 동안 계속하고, dppf (4.48 mg, 8.09 μmol) 및 Pd_2 (dba)$_3$ (12.34 mg, 0.013 mmol)을 첨가하였다. 퍼징을 추가로 3분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 80℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액 (5 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법)에 의해 정제하여 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다: 칼럼: 이너실 ODS (250 mm x 20 mm ID, 5 μm); 이동상 A= 완충제: H_2O 중 0.1%TFA; 이동상 B= 아세토니트릴; 유량:17 mL/분; 구배: 2분에 걸쳐 20-40%B, 13분에 걸쳐 40-80%B, 1분에 걸쳐 80-100%B. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 방법: 칼럼-DAD-1 셀룰로스-2 (250 x 4.6) mm, 5 마이크로미터; DAD-2 셀룰로스-4 (250 x 4.6) mm, 5 마이크로미터; M. 상: 아세토니트릴: IPA(70:30) 중 0.1% DEA; 유량: 2.0 mL/분.

[0760] 실시예 57: 거울상이성질체 1: (1.0 mg, 1.4% 수율); LCMS: m/z = 540.3 (M+H); rt 1.707분; LC-MS 방법: 칼럼 - 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24-8.27 (m, 1 H), 8.15 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.66-7.77 (m, 4 H), 7.28 (s, 1 H), 7.13-7.20 (m, 4 H), 5.51 (s, 1 H), 4.36-4.44 (m, 1 H), 4.06-4.16 (m, 2 H), 3.65-3.73 (m, 1 H), 3.49-3.58 (m, 4 H), 3.21-3.25 (m, 1 H), 2.69-2.75 (m, 1 H).

[0761] 실시예 58: 거울상이성질체 2: (1.2 mg, 1.7% 수율); LCMS: m/z = 540.3 (M+H); rt 1.707분; LC-MS 방법: 칼럼 - 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24-8.28 (m, 1 H), 8.15 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.84-7.87 (m, 1 H), 7.66-7.77 (m, 4 H), 7.27-7.30 (m, 1 H), 7.13-7.19 (m, 4 H), 5.51 (s, 1 H), 4.36-4.42 (m, 1 H), 4.05-4.16 (m, 2 H), 3.64-3.72 (m, 1 H), 3.49-3.57 (m, 4 H), 3.21-3.24 (m, 1 H), 2.70-2.75 (m, 1 H).

[0762] 중간체 41

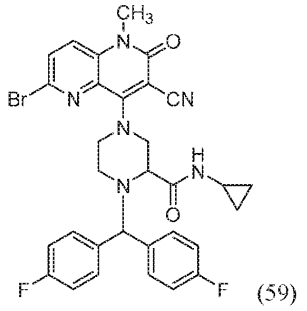
[0763] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드, HCl

[0764]  (I-41)

[0765] 디옥산 중 HCl (1.5 mL, 49.4 mmol) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(시클로프로필카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트 (140 mg, 0.297 mmol)의 교반 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 1-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드의 HCl 염 (100 mg, 83% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 372.4 (M+H); rt 1.21분. LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 0.1% TFA; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 0.1% TFA).

[0766] 실시예 59

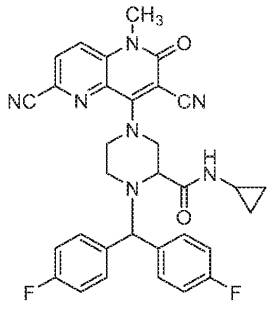
[0767] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드

[0768]  (59)

[0769] 아세토니트릴 (8 mL) 중 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (150 mg, 0.364 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.191 mL, 1.092 mmol) 및 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드의 HCl 염 (148 mg, 0.364 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 화합물을 이스코® (12 g 실리카 겔 칼럼 사용; 60-64% 에틸아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드 (80 mg, 21.9% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 635.3 (M+H); rt 1.88분. LC-MS: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0770] 실시예 60 내지 61

[0771] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-N-시클로프로필-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드



(60-61)

[0772]

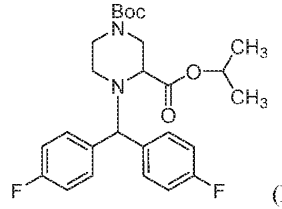
[0773] NMP (5 mL) 중 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드 (80 mg, 0.126 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 아연 (1.651 mg, 0.025 mmol) 및 시안화아연 (29.7 mg, 0.253 mmol)을 첨가하였다. 질소 퍼징을 3분 동안 계속하고, dppf (4.20 mg, 7.58 μmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (11.56 mg, 0.013 mmol)을 첨가하였다. 퍼징을 추가로 3분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 80℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액 (5 mL)으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 방법: 칼럼- 선파이어 C18 (150 x 19 mm) 5 μm; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 19분에 걸쳐 50-68% B, 유량 17 mL/분. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 방법: 칼럼-DAD-1 셀룰로스-2 (250 x 4.6) mm, 5 마이크로미터; DAD-2 셀룰로스-4 (250 x 4.6) mm, 5 μm; M. 상: 아세토니트릴 중 0.1% DEA; 유량: 2.0 mL/분.

[0774] 실시예 60: 거울상이성질체 1: (4 mg, 5.46% 수율); LCMS: m/z = 580.3 (M+H); rt 1.894분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.22-8.02 (m, 2H), 7.68 (dd, J=11.7,8.6 Hz, 2H), 7.70 (dd, J=11.6, 8.7 Hz, 2H), 7.28-7.05 (m, 4H), 5.42 (s, 1H), 4.36 (d, J=12.7 Hz,1H), 4.16 (dd, J=13.2, 3.7 Hz, 1H), 4.05 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.67 (t, J=10.8 Hz, 1H), 3.54 (s,3H), 3.45 (t, J=10.4 Hz, 1H), 3.23 (br. s., 1H), 2.68-2.61 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 0.67-0.48 (m, 2H), 0.47-0.37 (m, 1H), 0.36-0.27 (m, 1H).

[0775] 실시예 61: 거울상이성질체 2: (4 mg, 5.5% 수율); LCMS: m/z = 580.3 (M+H); rt 1.894분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.20-8.03 (m, 2H), 7.68 (dd, J=11.6,8.4 Hz, 2H), 7.70 (dd, J=11.6, 8.7 Hz, 2H), 7.16 (td, J=8.8, 1.5 Hz, 4H), 5.42 (s, 1H), 4.36 (d,J=11.5 Hz, 1H), 4.16 (dd, J=13.2, 3.4 Hz, 1H), 4.05 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.67 (t, J=10.6 Hz, 1H),3.54 (s, 3H), 3.45 (t, J=10.4 Hz, 1H), 3.23 (br. s., 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 1H),0.65-0.49 (m, 2H), 0.47-0.40 (m, 1H), 0.36-0.23 (m, 1H).

[0776] 중간체 42

[0777] 1-(tert-부틸) 3-이소프로필 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1,3-디카르복실레이트



(I-42)

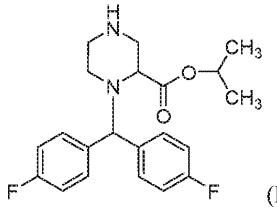
[0778]

[0779] DMF (8 mL) 중 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(tert-부톡시카르보닐) 피페라진-2-카르복실산 (250 mg, 0.578 mmol)의 교반 용액에 K_2CO_3 (80 mg, 0.578 mmol) 및 2-아이오도프로판 (0.347 mL, 3.47 mmol)을 첨가하였다.

반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 (270 mg, 84% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z = 475.5 (M+H); rt 1.60분. LC-MS 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm)1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[0780] 중간체 43

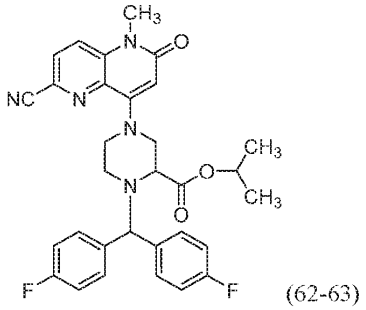
[0781] 이소프로필 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트, HCl

[0782] 
(I-43)

[0783] 디옥산 중 HCl (1.5 mL, 6.00 mmol) 중 1-(tert-부틸) 3-이소프로필 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1,3-디카르복실레이트 (270 mg, 0.569 mmol)의 교반 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 이소프로필 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-2-카르복실레이트의 HCl 염 (230 mg, 90% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 375.2 (M+H); rt 1.606분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0784] 실시예 62 내지 63

[0785] 이소프로필 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트

[0786] 
(62-63)

[0787] 아세토니트릴 (8 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (100 mg, 0.300 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.157 mL, 0.900 mmol) 및 이소프로필 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-2-카르복실레이트의 HCl 염 (123 mg, 0.300 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 방법: 칼럼- 선파이어 C18 (150 mm x 19 mm ID,5 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 3.0분에 걸쳐 40-60% B, 유량 17 mL/분, 이어서 60-100% B에서 17분 유지 유량 17 mL/분. 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리: 방법: 칼럼-DAD-1 셀룰로스-2 (250 x 4.6) mm, 5 마이크로미터; DAD-2 셀룰로스-4 (250 x 4.6) mm, 5 마이크로미터; M. 상: 메탄올 중 0.1% DEA; 유량: 2.0 mL/분.

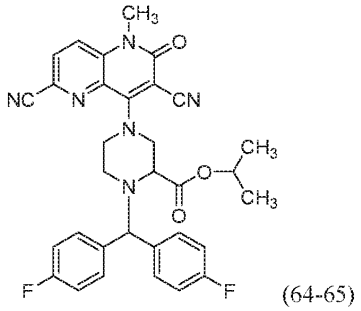
[0788] 실시예 62: 거울상이성질체 1: (17.5 mg, 10.0% 수율); LCMS: m/z = 558.3 (M+H); rt 2.156분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5%

물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.8, 5.4 Hz, 2H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.23-7.06 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.74 (dt, J=12.5, 6.3 Hz, 1H), 4.65 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.58-3.50 (m, 3H), 3.47(dd, J=13.1, 3.8 Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 1H), 1.12 -0.95 (m, 3H), 0.93-0.85 (m, 3H).

[0789] 실시예 63: 거울상이성질체 2: (20.7 mg, 11.4% 수율); LCMS: m/z = 558.3 (M+H); rt 2.157분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 7.59-7.66 (m, 2 H), 7.45-7.50 (m, 2 H), 7.12-7.21 (m, 4 H), 5.32 (s, 1 H), 4.72-4.80 (m, 1 H), 4.46-4.54 (m, 1 H), 4.25-4.37 (m, 1 H), 3.94-4.02 (m, 1 H), 3.47-3.57 (m, 5 H), 2.66-2.73 (m, 2 H), 1.03 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 0.95 (d, J=6.4 Hz, 3 H).

[0790] 실시예 64 내지 65

[0791] 이소프로필 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트



(64-65)

[0792]

[0793] 아세토니트릴 (6 mL) 중 3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (40 mg, 0.112 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.059 mL, 0.335 mmol) 및 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트의 이소프로필 HCl 염 (45.9 mg, 0.112 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 18% B에서 2분 유지, 25분에 걸쳐 18-67% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리: 방법: 칼럼-DAD-1 셀룰로스-2 (250 x 4.6) mm, 5 마이크로미터; DAD-2 셀룰로스-4 (250 x 4.6) mm, 5 마이크로미터; M. 상: 아세토니트릴: IPA(70:30) 중 0.1% DEA; 유량: 2.0 mL/분.

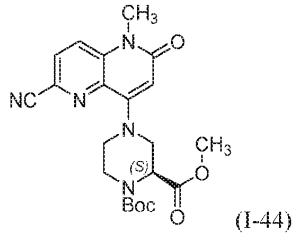
[0794] 실시예 64: 거울상이성질체 1: (5.6 mg, 8.6% 수율); LCMS: m/z = 583.3 (M+H); rt 2.21분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.54-7.39 (m, 2H), 7.16 (q, J=9.0 Hz, 4H), 5.32 (s, 1H), 4.76 (quin, J=6.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.37-4.21 (m, 1H), 3.98 (dd,=13.1, 3.3 Hz, 1H), 3.65-3.44 (m, 4H), 3.37 (br. s., 1H), 2.81-2.62 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[0795] 실시예 65: 거울상이성질체 2: (5.2 mg, 8.0% 수율); LCMS: m/z = 583.3 (M+H); rt 2.21분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서

100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.54-7.40 (m, 2H), 7.16 (q, J=9.0 Hz, 4H),,5.32 (s, 1H), 4.76 (dt, J=12.5, 6.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J=13.2 Hz, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 3.98(dd, J=13.2, 3.4 Hz, 1H), 3.63-3.45 (m, 5H), 2.77-2.63 (m, 2H), 1.03 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[0796] 중간체 44

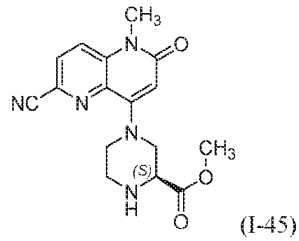
[0797] 1-(tert-부틸) 2-메틸 (S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1,2-디카르복실레이트

[0798] 
(I-44)

[0799] 아세토니트릴 (6 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (220 mg, 0.660 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.346 mL, 1.981 mmol) 및 1-(tert-부틸) 2-메틸 (S)-피페라진-1,2-디카르복실레이트 (161 mg, 0.660 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 화합물을 이스코® (12 g 실리카 겔 칼럼 사용; 68-73% 에틸아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 1-(tert-부틸) 2-메틸 (S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1,2-디카르복실레이트 (230 mg, 80% 수율)를 갈색 검으로서 수득하였다. LCMS: m/z = 428.2 (M+H); rt 2.367분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0800] 중간체 45

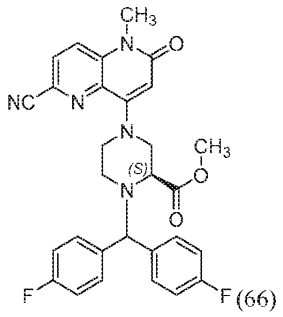
[0801] 메틸 (S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트, TFA

[0802] 
(I-45)

[0803] DCM (5 mL) 중 1-(tert-부틸) 2-메틸 (S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1,2-디카르복실레이트 (230 mg, 0.538 mmol)의 교반 용액에 TFA (0.415 mL, 5.38 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 메틸 (S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트의 TFA 염 (230 mg, 80% 수율)을 갈색 검으로서 수득하였다. LCMS: m/z = 328.2 (M+H); rt 0.751분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 밀리-큐 물 중 0.1%TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1%TFA; 구배: 4.0분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분, 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0804] 실시예 66

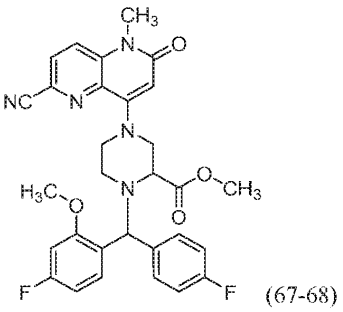
[0805] 메틸 (S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트

[0806] 
(66)

[0807] 아세토니트릴 (6 mL) 중 메틸 (S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트의 TFA 염 (60 mg, 0.136 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.024 mL, 0.136 mmol) 및 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (32.4 mg, 0.136 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 3분에 걸쳐 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 이너실 ODS, 21 x 250 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄 및 아세트산, pH-4.5; 이동상 B: 메탄올: 아세토니트릴 (1:1); 구배: 25분에 걸쳐 70-100%B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 18 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 메틸 (S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일) 피페라진-2-카르복실레이트 (9.6 mg, 13.15% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 530.2 (M+H); rt 2.1분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50 ℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.24-7.04 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.78 (d,J=12.5 Hz, 1H), 3.64 (d, J=10.3 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.46-3.34 (m, 2H), 3.20 -3.12 (m, 1H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.68-2.61 (m, 1H).

[0808] 실시예 67-68

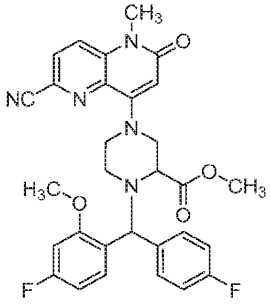
[0809] 메틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트

[0810] 
(67-68)

[0811] 아세토니트릴 (8 mL) 중 메틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (150 mg, 0.458 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.240 mL, 1.375 mmol) 및 1-(클로로(4-플루오로페닐)메틸)-4-플루오로-2-메톡시벤젠 (123 mg, 0.458 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: 방법: 칼럼- 선파이어 C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 3.0분에 걸쳐 40-60% B, 유량 17 mL/분, 이어서 60-100% B에서 17분 유지 유량 17 mL/분. 이성질체-A (부분입체이성질체 혼합물): 실시예 67; 및 이성질체-B (부분입체이성질체 혼합물): 실시예 68. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다.

[0812] 실시예 69 내지 70

[0813] 메틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트



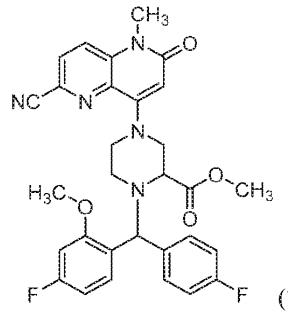
(69-70)

[0814]

[0815] 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 이성질체-A (부분입체이성질체 혼합물): 실시예 67에 대한 키랄 분리 방법: 방법: 칼럼- 셀룰로스 C5 (250 x 4.6) mm, 5 마이크로미터; M. 상 A: 메탄올 중 0.1% DEA; 유량: 1.0 mL/분. 이성질체-1 (호모키랄): 실시예 69: (4.2 mg, 34.1% 수율); LCMS: m/z = 560.2 (M+H); rt 2.091분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.55-7.34 (m,3H), 7.15 (t, J=8.9 Hz, 2H), 6.88 (dd, J=11.4, 2.6 Hz, 1H), 6.77 (td, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.13 (s,1H), 5.52 (s, 1H), 4.67 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.85-3.71 (m, 3H), 3.60 (s, 4H), 3.56-3.47 (m,4H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.23 (dd, J=12.5, 3.9 Hz, 1H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H). 이성질체-2 (호모키랄): 실시예 70: (1.8 mg, 15.0% 수율); LCMS: m/z = 560.2 (M+H); rt 2.091분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.55-7.36 (m,3H), 7.15 (t, J=8.9 Hz, 2H), 6.88 (dd, J=11.5, 2.4 Hz, 1H), 6.77 (td, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.13 (s,1H), 5.52 (s, 1H), 4.67 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 4H), 3.56-3.48 (m, 4H), 3.43 -3.33 (m, 1H), 3.23 (dd, J=12.5, 3.9 Hz, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.55 (d, J=11.7 Hz, 1H).

[0816] 실시예 71 내지 72

[0817] 메틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트



(71-72)

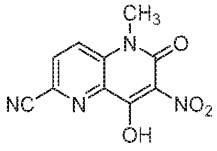
[0818]

[0819] 키랄 분리 방법: 칼럼: 키랄셀 ODH (250 x 4.6) mm; 5 μm; 등용매 모드, 공용매: 메탄올 및 아세토니트릴 (1:1) 중 0.2% NH_4OH; 공용매 백분율: 30%, 칼럼 온도: 30℃; 배압: 100 bar; 총 유량: 4 g/분. 이성질체-B (부분입체이성질체 혼합물): 실시예 68의 키랄 분리. 이성질체-1 (호모키랄): 실시예 71: (4.9 mg, 37.8% 수율); LCMS: m/z = 560.2 (M+H); rt 2.11분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Hz,1H), 7.78 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.37-7.19 (m, 2H), 7.19-7.02 (m, 2H), 6.92-6.76 (m, 2H), 6.21 -6.06 (m, 1H), 5.55-5.37 (m, 1H), 4.81 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.85-3.70 (m, 4H), 3.60 (s, 4H), 3.58-3.44 (m,4H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.11-3.00

(m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H). 이성질체-2 (호모키랄): 실시예 72: (4.7 mg, 36.2% 수율); LCMS: m/z = 560.3 (M+H); rt 2.11분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.18 (m, 1 H), 8.06-8.10 (m, 1 H), 7.79 (t, J=7.8 Hz, 1 H), 7.23-7.29 (m, 2 H), 7.08-7.15 (m, 2 H), 6.81-6.88 (m, 2 H), 6.14 (s, 1 H), 5.47 (s, 1 H), 4.79-4.84 (m, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.59-3.65 (m, 1 H), 3.58 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 2.96-3.12 (m, 2 H), 2.69-2.73 (m, 1 H), 2.52-2.54 (m, 1 H).

[0820] 중간체 46

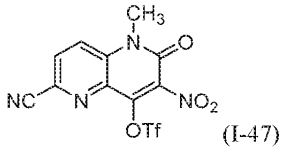
[0821] 8-히드록시-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[0822] 
(I-46)

[0823] 아세트산 (10 mL) 중 8-히드록시-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1 g, 4.97 mmol)의 교반 용액에 질산 (0.666 mL, 14.91 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 80℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 10분 동안 교반하고, 생성된 고체를 여과하여 8-히드록시-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.805 g, 65.1% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 247.2 (M+H); rt 1.190분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0824] 중간체 47

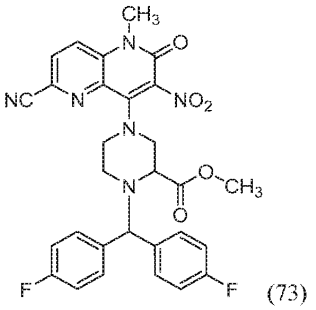
[0825] 6-시아노-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트

[0826] 
(I-47)

[0827] 건조 DCM (10 mL) 중 8-히드록시-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.25 g, 1.016 mmol)의 현탁액에 질소 분위기 하에 0℃에서 TEA (0.212 mL, 1.523 mmol)에 이어서 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (0.183 mL, 1.117 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물로 세척하고, 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 6-시아노-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.25 g, 48.8% 수율)를 담갈색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 379.2 (M+H); rt 1.66분. LC-MS 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[0828] 실시예 73

[0829] 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트



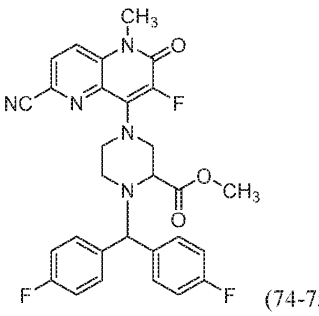
(73)

[0830]

[0831] 아세토니트릴 (6 mL) 중 6-시아노-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (80 mg, 0.212 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.111 mL, 0.635 mmol) 및 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트의 HCl 염 (81 mg, 0.212 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 선파이어 C18, 19 x 150 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄 및 아세트산, pH-4.5; 이동상 B: 메탄올: 아세토니트릴 (1:1); 구배: 15분에 걸쳐 60-80%에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 칼럼: 키랄셀 ODH (250 x 4.6) mm; 5 μm; 등용매 모드, 공용매: 메탄올 및 아세토니트릴 (1:1) 중 0.2% NH_4OH; 공용매 백분율: 25%, 칼럼 온도: 30℃; 배압: 100 bar; 총 유량: 3 g/분. 실시예 73: 거울상이성질체 1: (3.0 mg, 2.4% 수율); LCMS: m/z = 575.2 (M+H); rt 2.206분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.22 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.6, 5.9 Hz, 2H), 7.42 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.24-7.06 (m, 4H), 5.25 (s, 1H), 3.79 (d,J=10.3 Hz, 2H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.28 (br. s., 3H).

[0832] 실시예 74 내지 75

[0833] 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-3-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트



(74-75)

[0834]

[0835] 0℃에서 아세토니트릴 (6 mL) 중 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (90 mg, 0.170 mmol)의 교반 용액에 THF/H_2O (0.5/0.5 mL) 중 1-클로로메틸-4-플루오로-1 4-디아조니아비시클로 2.2.2 옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) (78 mg, 0.221 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법)에 의해 정제하였다: 칼럼: 선파이어 OBD (250 x 30 ID) 5 μm; 이동상 A: 밀리-큐 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 유량: 25 mL/분; 구배: 20분에 걸쳐 60-100%B. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 칼럼- 셀룰로스 C4 (250 x 21) mm, 5 마이크로

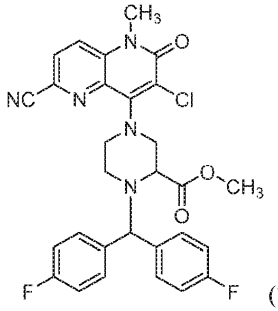
미터; M. 상 A: M. 상 B: 100% 메탄올; 유량: 20 mL/분.

[0836] 실시예 74: 거울상이성질체 1: (2.7 mg, 2.9% 수율); LCMS: m/z = 548.2 (M+H); rt 2.15분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25-7.99 (m, 2H), 7.59 (dd, J=8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.26-7.04 (m, 4H), 5.19 (s, 1H), 4.07 (d, J=13.9 Hz, 1H), 3.71-3.57 (m,5H), 3.55 (s, 3H), 3.49-3.38 (m, 2H), 3.35 (br. s., 1H), 2.59 (d, J=11.2 Hz, 1H).

[0837] 실시예 75: 거울상이성질체 2: (4.0 mg, 7.25 4.27% 수율); LCMS: m/z = 548.2 (M+H); rt 2.15분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28-8.09 (m, 2H), 7.59 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.24-7.03 (m, 4H), 5.19 (s, 1H), 4.07 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.70-3.57 (m,5H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 1H), 2.59 (d, J=11.2 Hz, 1H).

[0838] 실시예 76 내지 77

[0839] 메틸 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(3-클로로-6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트

[0840]  (76-77)

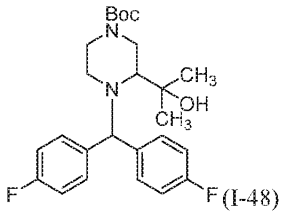
[0841] DCM (8 mL) 중 메틸 1-(비스 (4-플루오로페닐) 메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (120 mg, 0.227 mmol)의 교반 용액에 NCS (60.5 mg, 0.453 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (5 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 50% B에서 0분 유지, 15분에 걸쳐 50-72% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 방법: 칼럼-룩스-셀룰로스 C2 (250 x 21.2) mm, 5 마이크로미터; M. 상: 아세토니트릴: 메탄올 (70:30) 중 0.1% 수산화암모늄; 유량: 20 mL/분.

[0842] 실시예 76: 거울상이성질체 1: (20.3 mg, 15.9% 수율); LCMS: m/z = 564.2 (M+H); rt 2.35분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28-8.10 (m, 2H), 7.61 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.51-7.34(m, 2H), 7.23-7.06 (m, 4H), 5.33 (s, 1H), 3.95 (dd, J=12.7, 3.4 Hz, 1H), 3.79 (d, J=12.7 Hz,1H), 3.64 (s, 3H), 3.56-3.41 (m, 6H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.59 (d, J=11.2 Hz, 1H).

[0843] 실시예 77: 거울상이성질체 2: (17.5 mg, 0.031 mmol, 13.69% 수율); LCMS: m/z = 564.2 (M+H); rt 2.35분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28-8.09 (m, 2H), 7.61 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.49-7.38(m, 2H), 7.24-7.05 (m, 4H), 5.33 (s, 1H), 3.95 (dd, J=12.7, 3.4 Hz, 1H), 3.79 (d, J=12.2 Hz,1H), 3.64 (s, 3H), 3.55-3.41 (m, 6H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.59 (d, J=10.5 Hz, 1H).

[0844] 중간체 48

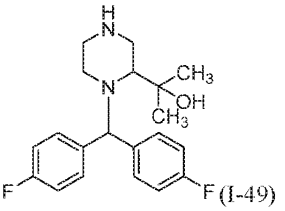
[0845] tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-히드록시프로판-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0846] 

[0847] 0℃에서 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1,3-디카르복실레이트 (0.3 g, 0.672 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 3분에 걸쳐 THF 중 메틸 염화마그네슘 (1.120 mL, 3.36 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액 (50 mL)으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-히드록시프로판-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (290 mg, 92% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z = 447.3 (M+H); rt 3.58분; LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0848] 중간체 49

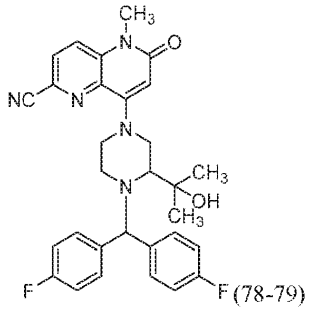
[0849] 2-(1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-일)프로판-2-올, HCl

[0850] 

[0851] 디옥산 중 HCl (3.0 mL, 99 mmol) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-히드록시프로판-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (240 mg, 0.537 mmol). 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 2-(1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-일) 프로판-2-올의 HCl 염 (180 mg, 65.6% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 347.3 (M+H); rt 1.26분. LC-MS 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm)1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[0852] 실시예 78 내지 79

[0853] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-히드록시프로판-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[0854] 
(78-79)

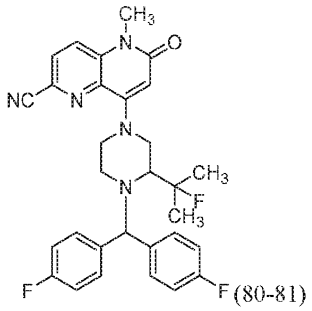
[0855] 아세토니트릴 (8 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (100 mg, 0.300 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.157 mL, 0.900 mmol) 및 2-(1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-일)프로판-2-올의 HCl 염 (115 mg, 0.300 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법)에 의해 정제하였다: 방법: 칼럼- 선파이어 C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 2.0분에 걸쳐 40% B, 1.0분에 걸쳐 40-60% B, 17분에 걸쳐 60-100% B, 유량 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 방법: 칼럼- 셀룰로스 C4 (250 x 21) mm, 5 마이크로미터; M. 상 A: M. 상 B: 아세토니트릴: 메탄올 (70:30) 중 0.1%DEA; 유량: 20 mL/분.

[0856] 실시예 78: 거울상이성질체 1: (34 mg, 20.1% 수율); LCMS: m/z = 530.3 (M+H); rt 1.961분; LC-MS 방법: 칼럼 - 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.17-7.01 (m, 4H), 5.94 (s, 1H), 5.49 (s, 1H),3.93-3.87 (m, 1H), 3.68 (dd, J=13.4, 6.4 Hz, 1H), 3.61-3.51 (m, 3H), 3.48-3.33 (m, 1H), 3.28- 3.19 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.78 (q, J=7.3Hz, 3H), 1.18-1.05 (m, 6H).

[0857] 실시예 79: 거울상이성질체 2: (34 mg, 20.7% 수율); LCMS: m/z = 530.3 (M+H); rt 1.961분; LC-MS 방법: 칼럼 - 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.8 Hz, 1H),7.48 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.37 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.20-6.98 (m, 4H), 5.94 (s, 1H),5.49 (s, 1H), 3.89 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, J=13.3, 6.2 Hz, 1H), 3.60- 3.50 (m, 3H), 3.48-3.31 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.15 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.75 (q, J=7.1 Hz, 3H), 1.17-1.01 (m, 6H).

[0858] 실시예 80 내지 81

[0859] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-플루오로프로판-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[0860] 
(80-81)

[0861] 0℃에서 DCM (5 mL) 중 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-히드록시프로판-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-

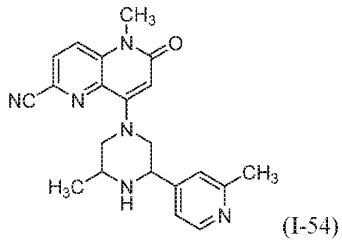
옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.1 g, 0.189 mmol)의 교반 용액에 DAST (0.050 mL, 0.378 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법)에 의해 정제하였다: 방법: 칼럼- 선파이어 C18 (150 x 20 mm) 5 μm; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 16분에 걸쳐 60-100% B, 1분에 걸쳐 100-60% B, 유량 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 칼럼: 키랄셀 ODH (250 x 4.6) mm; 5 μm; 등용매 모드, 공용매: 메탄올 + 아세토니트릴 (1:1) 중 0.2% NH_4OH; 공용매 백분율: 25%, 칼럼 온도: 30℃; 배압: 100 bar; 총 유량: 3 g/분.

[0862] 실시예 80: 거울상이성질체 1: (7 mg, 6.8% 수율); LCMS: m/z = 532.2 (M+H); rt 2.292분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.34 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.11 (td, J=8.9, 6.7 Hz, 4H), 5.91 (s, 1H), 5.36(s, 1H), 4.06 (dd, J=13.3, 5.7 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=13.4, 6.8 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.27 (d,J=10.8 Hz, 2H), 3.23-3.09 (m, 2H), 2.77 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.45 (s, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.37 (s,1H), 1.31 (s, 2H).

[0863] 실시예 81: 거울상이성질체 2: (9 mg, 9.0% 수율); LCMS: m/z = 532.3 (M+H); rt 2.292분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.34 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.11 (td, J=8.8, 6.6 Hz, 4H), 5.91 (s, 1H), 5.36(s, 1H), 4.06 (dd, J=13.1, 5.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=13.2, 7.1 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.30-3.11(m, 4H), 2.77 (d, J=13.4 Hz, 1H), 1.45 (s, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.37 (s, 1H), 1.31 (s, 2H).

[0864] 중간체 54

[0865] 5-메틸-8-(3-메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(I-54)

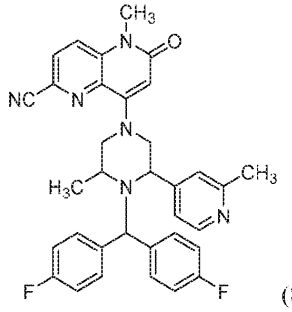
[0866]

[0867] 아세토니트릴 (8 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (120 mg, 0.360 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.189 mL, 1.080 mmol) 및 2-메틸-6-(2-메틸피리딘-4-일)피페라진 (103 mg, 0.540 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 5-메틸-8-(3-메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (100 mg, 74.2% 수율)을 갈색 검으로서 수득하였다; LCMS: m/z = 375.2 (M+H); rt 1.473분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0868] 실시예 84

[0869] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-

1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



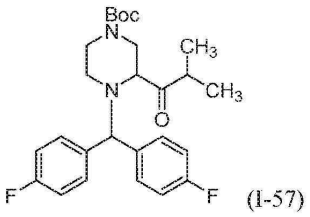
(84)

[0870]

[0871] 아세토니트릴 (6 mL) 중 5-메틸-8-(3-메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (60 mg, 0.160 mmol)의 교반 용액에 소듐 tert-부톡시드 (77 mg, 0.801 mmol) 및 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (57.4 mg, 0.240 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법)에 의해 정제하였다: 방법: 칼럼- 엑스-브리지 페닐 (250 mm x 19 mm ID, 5 μm); 이동상 A: 완충제: 완충제: 물 중 10 mm 중탄산암모늄, pH-9.5; 이동상 B: 아세토니트릴: 메탄올 (1:1); 구배: 11분에 걸쳐 70-85% B, 유량 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸-5-(2-메틸피리딘-4-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (8.2 mg, 8.9% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 577.3 (M+H); rt 2.132분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 7.25-7.02 (m, 7H), 6.99 (br. s., 2H), 6.33 (br. s., 1H), 4.00 (br. s.,1H), 3.51 (s, 3H), 3.20 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.08 (br. s., 1H), 2.96 (d, J=9.8 Hz, 2H), 2.83 (br. s.,1H), 2.40 (s, 3H), 1.09-0.90 (m, 3H).

[0872] 중간체 57

[0873] tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소부티릴피페라진-1-카르복실레이트



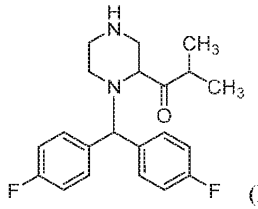
(I-57)

[0874]

[0875] 0℃에서 테트라히드로푸란 (6 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1,3-디카르복실레이트 (0.4 g, 0.896 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 3분에 걸쳐 THF 중 이소프로필 염화마그네슘 (2.240 mL, 4.48 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액 (50 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소부티릴피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 97% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z = 459.2 (M+H); rt 4.25분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0876] 중간체 58

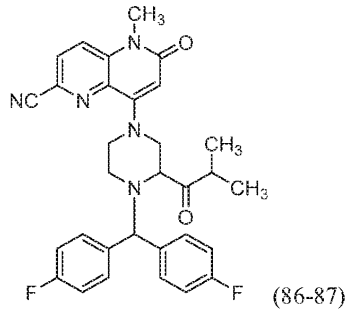
[0877] 1-(1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-일)-2-메틸프로판-1-온

[0878]  (I-58)

[0879] 디옥산 중 HCl (26.5 μL, 0.872 mmol) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소부티릴피페라진-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.174 mmol)의 교반 용액에. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 1-(1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-일)-2-메틸프로판-1-온의 HCl 염 (71 mg, 78% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 359.2 (M+H); rt 2.373분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 밀리-큐 물 중 0.1%TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1%TFA; 구배: 4.0분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분, 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0880] 실시예 86 내지 87

[0881] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소부티릴피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[0882]  (86-87)

[0883] 아세토니트릴 (5 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (60 mg, 0.18 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.094 mL, 0.540 mmol) 및 1-(1-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-2-일)-2-메틸프로판-1-온의 HCl 염 (71.1 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법)에 의해 정제하였다: 방법: 칼럼- 엑스-브리지 페닐 (250 mm x 19 mm ID, 5 μm); 이동상 A: 완충제: 완충제: 물 중 10 mm 중탄산암모늄, pH-9.5; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 12분에 걸쳐 50-75% B, 유량 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 방법: 칼럼- 셀룰로스 C4 (250 x 21) mm, 5 마이크로미터; M. 상 A: M. 상 B: 메탄올 중 0.1% DEA; 유량: 20 mL/분.

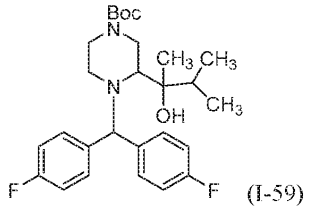
[0884] 실시예 86: 거울상이성질체 1: (3.2 mg, 3.2% 수율); LCMS: m/z = 542.3 (M+H); rt 2.31분; LC-MS 방법: 칼럼-X: 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5μ; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.37 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.15 (q, J=8.6 Hz, 4H), 6.16 (s, 1H), 5.26 (s,1H), 5.01 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.48 (t, J=12.0 Hz, 1H), 3.24(dd, J=13.1, 4.3 Hz, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.62 (d, J=12.2 Hz, 1H), 0.85(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.55 (d, J=7.1 Hz, 3H).

[0885] 실시예 87: 거울상이성질체 2: (3.4 mg, 3.4% 수율); LCMS: m/z = 542.2 (M+H); rt 2.31분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물:

95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.37 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.15 (q, J=8.6 Hz, 4H), 6.16 (s, 1H), 5.26 (s,1H), 5.01 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.77 (br. s., 1H), 3.63-3.51 (m, 4H), 3.48 (t, J=11.5 Hz, 1H), 3.24(dd, J=13.1, 4.3 Hz, 1H), 3.17-3.10 (m, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.62 (d, J=11.5 Hz, 1H), 0.85 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.55 (d, J=7.1 Hz, 3H).

[0886] 중간체 59

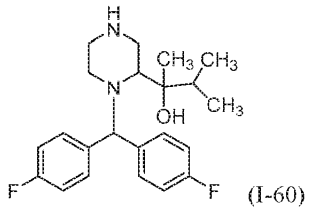
[0887] tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-히드록시-3-메틸부탄-2-일)피페라진-1-카르복실레이트

[0888] 
(I-59)

[0889] 0℃에서 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소부티릴피페라진-1-카르복실레이트 (320 mg, 0.698 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 3분에 걸쳐 THF 중 메틸 염화마그네슘 (1.163 mL, 3.49 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액 (50 mL)으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-히드록시-3-메틸부탄-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (230 mg, 36.1% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z = 475.5 (M+H); rt 1.32분. LC-MS 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm)1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[0890] 중간체 60

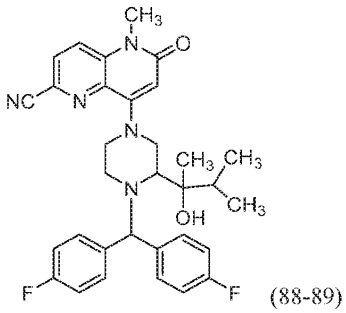
[0891] 2-(1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-일)-3-메틸부탄-2-올, HCl

[0892] 
(I-60)

[0893] 디옥산 중 HCl (3.0 mL, 99 mmol) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-히드록시-3-메틸부탄-2-일) 피페라진-1-카르복실레이트 (230 mg, 0.485 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 2-(1-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-2-일)-3-메틸부탄-2-올의 HCl 염 (200 mg, 50.2% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 375.2 (M+H); rt 2.574분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 밀리-큐 물 중 0.1%TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1%TFA; 구배: 4.0분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분, 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0894] 실시예 88 내지 89

[0895] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-히드록시-3-메틸부탄-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(88-89)

[0896]

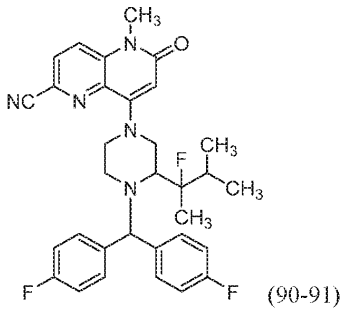
[0897] 아세토니트릴 (5 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (80 mg, 0.240 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.126 mL, 0.720 mmol) 및 2-(1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-일)-3-메틸부탄-2-올, HCl (99 mg, 0.240 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법)에 의해 정제하였다: 방법: 칼럼- 선파이어 C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 μm); 이동상 A: 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 2.0분에 걸쳐 20% B, 13분에 걸쳐 20-60% B, 유량 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. 부분입체이성질체 1 (라세미체/주요) 및 부분입체이성질체 2(라세미체/부차); 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 방법: 칼럼- 룩스-셀룰로스 C4 (250 x 21.2) mm, 5 마이크로미터; M. 상 A: M. 상 B: 메탄올 중 0.1% DEA; 유량: 20 mL/분.

[0898] 실시예 88: 부분입체이성질체 1, 거울상이성질체 1: (9.3 mg, 6.7% 수율); LCMS: m/z = 558.3 (M+H); rt 2.21분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.35 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.07 (td, J=8.8, 5.4 Hz, 4H), 5.87 (s, 1H), 5.42(s, 1H), 4.14-4.05 (m, 2H), 3.61-3.46 (m, 5H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.11 (br. s., 2H), 2.90 (s,1H), 2.74 (s, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.82(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.52 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[0899] 실시예 89: 부분입체이성질체 1: 거울상이성질체 2: (5.6 mg, 4.0% 수율); LCMS: m/z = 558.2 (M+H); rt 2.195분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-8.21 (m, 1 H), 8.08-8.13 (m, 1 H), 7.45-7.52 (m, 2 H), 7.32-7.39 (m, 2 H), 7.02-7.12 (m, 4 H), 5.87 (s, 1 H), 5.42 (s, 1 H), 4.08 (br d, J=4.9 Hz, 1 H), 3.50-3.61 (m, 5 H), 3.26-3.29 (m, 1 H), 3.07-3.13 (m, 2 H), 2.79-2.86 (m, 1 H), 2.52-2.55 (m, 1 H), 1.92-2.00 (m, 1 H), 1.02 (s, 3 H), 0.82 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.52 (d, J=6.6 Hz, 3 H).

[0900] 실시예 90 및 91

[0901] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-플루오로-3-메틸부탄-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA



(90-91)

[0902]

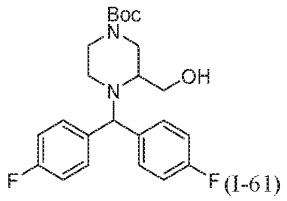
[0903] 0℃에서 DCM (5 mL) 중 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(2-히드록시-3-메틸부탄-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (80 mg, 0.143 mmol)의 교반 용액에 DAST (0.038 mL, 0.287 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (20 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3x50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법)에 의해 정제하였다: 방법: 칼럼- 선파이어 C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 μm); 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄 중 물; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 9.5분에 걸쳐 70-85.33% B, 유량 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 부분입체이성질체 혼합물: 부분입체이성질체 1 (라세미체/주요) 및 부분입체이성질체 2(라세미체/부차)를 수득하였고; 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 방법: 칼럼-DAD-1 셀룰로스-2 (250 x 4.6) mm, 5 마이크로미터; DAD-2 셀룰로스-4 (250 x 4.6) mm, 5 마이크로미터; M. 상: 아세토니트릴:IPA(70:30) 중 0.1% DEA; 유량: 2.0 mL/분.

[0904] 실시예 90: 부분입체이성질체 1, 거울상이성질체 1 (호모키랄): (3.1 mg, 3.2% 수율); LCMS: m/z = 560.3 (M+H); rt 2.506분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.4, 5.5 Hz, 2H), 7.33 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.22-6.99 (m, 4H), 5.95 (s, 1H), 5.30 (s, 1H),4.23 (dd, J=13.4, 6.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, J=13.3, 7.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.47-3.39 (m, 1H),3.29 (br. s., 1H), 3.26-3.15 (m, 3H), 2.90 (t, J=6.6 Hz, 1H), 1.33- 1.12 (m, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.55 (d, J=7.1 Hz, 3H).

[0905] 실시예 91: 부분입체이성질체 1, 거울상이성질체 2 (호모키랄): (2.1 mg, 2.2% 수율); LCMS: m/z = 560.3 (M+H); rt 2.506분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.33 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.15 (t, J=8.9 Hz, 2H), 7.08 (t, J=8.9 Hz, 2H),5.95 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.23 (dd, J=13.3, 6.7 Hz, 1H), 3.76 (dd, J=13.3, 7.5 Hz, 1H), 3.57 (s,3H), 3.47-3.39 (m, 1H), 3.29 (br. s., 1H), 3.24-3.15 (m, 3H), 2.95-2.87 (m, 1H), 1.35-1.18 (m, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.55 (d, J=7.1 Hz, 3H).

[0906] 중간체 61

[0907] tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트

[0908] 

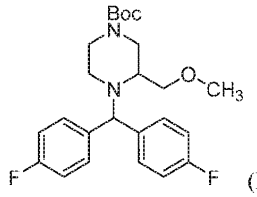
(I-61)

[0909] 0℃에서 에탄올 (15 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1,3-디카르복실레이트 (1.5 g, 3.36 mmol)의 교반 용액에 $NaBH_4$ (0.635 g, 16.80 mmol) 및 염화칼슘 (1.864 g, 16.80 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 24시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, DCM (200 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하였다. 반응물을 물 (100 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (3x100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 화합물을 이스코® (24 g 실리카 겔 칼럼 사용; 13% -17% 에틸아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.8 g, 56.3% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 419.2 (M+H); rt 3.39분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-

20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0910] 중간체 62

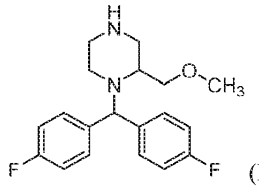
[0911] tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(메톡시메틸)피페라진-1-카르복실레이트

[0912]  (I-62)

[0913] 0℃에서 DMF (8 mL) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.358 mmol)의 교반 용액에 NaH (43.0 mg, 1.075 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안 교반하고, 이어서 메틸 아이오다이드 (0.034 mL, 0.538 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(메톡시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.15 g, 97% 수율)를 갈색 검으로서 수득하였다. LCMS: m/z = 433.5 (M+H); rt 2.31분. LC-MS 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm)1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.2분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[0914] 중간체 63

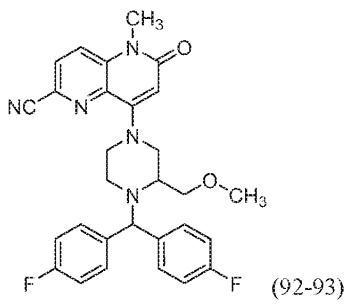
[0915] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(메톡시메틸)피페라진, HCl

[0916]  (I-63)

[0917] 디옥산 중 HCl (3.0 mL, 99 mmol) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(메톡시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.1 g, 0.231 mmol)의 교반 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 1-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2-(메톡시메틸)피페라진의 HCl 염 (85 mg, 100% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 333.2 (M+H); rt 2.16분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 밀리-큐 물 중 0.1%TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA; 구배: 4.0분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분, 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0918] 실시예 92 내지 93

[0919] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(메톡시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[0920]  (92-93)

[0921] 아세토니트릴 (6 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (100 mg, 0.300 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.157 mL, 0.900 mmol) 및 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(메톡시메틸)피페라진의 HCl 염 (111 mg, 0.300 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하

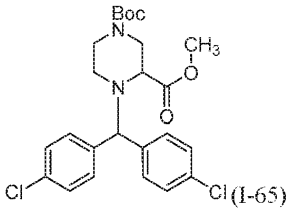
고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 18% B에서 0분 유지, 20분에 걸쳐 18-50% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 방법: 칼럼- 셀룰로스 C4 (250 x 21) mm, 5 마이크로미터; M. 상 A: M. 상 B: 아세토니트릴 중 0.1%DEA; 유량: 20 mL/분. 거울상이성질체 혼합물은 거울상이성질체 1 및 거울상이성질체 2를 제공하였다.

[0922] 실시예 92: 거울상이성질체 1: (24.9 mg, 16.03% 수율); LCMS: m/z = 516.2 (M+H); rt 2.21분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.62-7.41 (m,4H), 7.15 (td, J=8.9, 2.3 Hz, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.13 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.77 (d,J=6.6 Hz, 2H), 3.62 (d, J=11.7 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.25-3.08 (m, 5H), 2.96 (br. s., 1H), 2.80- 2.71 (m, 1H), 2.55 (br. s., 1H).

[0923] 실시예 93: 거울상이성질체 2: (27.7 mg, 0.053 mmol, 17.74% 수율); LCMS: m/z = 516.2 (M+H); rt 2.21분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.53 (dt, J=8.7, 5.4 Hz, 4H), 7.15 (td, J=8.9, 2.3 Hz, 4H), 6.11 (s, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.13 (d, J=12.0 Hz,1H), 3.77 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.62 (d, J=13.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.22-3.09 (m, 5H), 2.96 (br.s, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H).

[0924] 중간체 65

[0925] 1-(tert-부틸) 3-메틸 4-(비스(4-클로로페닐)메틸)피페라진-1,3-디카르복실레이트

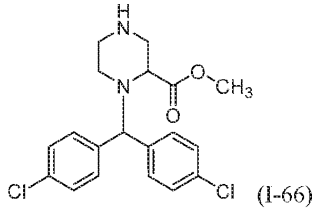
[0926] 

(I-65)

[0927] 아세토니트릴 (8 mL) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 피페라진-1,3-디카르복실레이트 (250 mg, 1.023 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.536 mL, 3.07 mmol) 및 4,4'-(브로모메틸렌)비스(클로로벤젠) (485 mg, 1.535 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 10분에 걸쳐 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 화합물을 이스코® (24 g 실리카 겔 칼럼 사용; 8% -12% 에틸 아세테이트/석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 1-(tert-부틸) 3-메틸 4-(비스(4-클로로페닐)메틸) 피페라진-1,3-디카르복실레이트 (280 mg, 57.1% 수율)를 갈색 검으로서 수득하였다. LCMS: m/z = 481.2 (M+2H); rt 1.803분; LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 0.5분에 걸쳐 80% B, 2.5분에 걸쳐 80-98% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 98% B에서 1분 유지 유량 1.0 mL/분.

[0928] 중간체 66

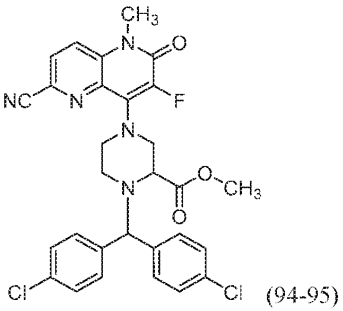
[0929] 메틸 1-(비스(4-클로로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트, HCl

[0930]  (I-66)

[0931] 디옥산 중 HCl (5.0 mL, 165 mmol) 중 1-(tert-부틸) 3-메틸 4-(비스(4-클로로페닐)메틸) 피페라진-1,3-디카르복실레이트 (400 mg, 0.834 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 메틸 1-(비스(4-클로로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트의 HCl 염 (320 mg, 86% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 379.2 (M+H); rt 2.44분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 밀리-큐 물 중 0.1%TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1%TFA; 구배: 4.0분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분, 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0932] 실시예 94 내지 95

[0933] 메틸 1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-4-(6-시아노-3-플루오로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트

[0934]  (94-95)

[0935] 0℃에서 아세토니트릴 (6 mL) 중 메틸 1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (80 mg, 0.142 mmol)의 교반 용액에 THF/H_2O (0.5/0.5 mL) 중 1-클로로메틸-4-플루오로-1 4-디아조니아비시클로 2.2.2 옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) (65.5 mg, 0.185 mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 추가로 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법)에 의해 정제하였다: 방법: 칼럼- 선파이어 C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 15분에 걸쳐 50-86% B, 유량 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 방법: 칼럼- 룩스-셀룰로스 C2 (250 x 21.2) mm, 5 마이크로미터; M. 상: 아세토니트릴: 메탄올 (70:30) 중 0.1% 수산화암모늄; 유량: 20 mL/분.

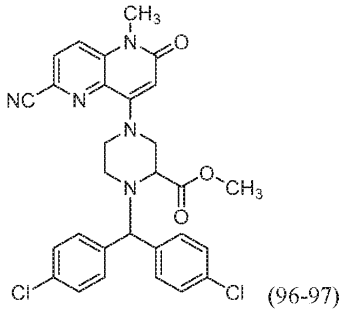
[0936] 실시예 94: 거울상이성질체 1: (1.5 mg, 1.9% 수율); LCMS: m/z = 580.1 (M+H); rt 2.52분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23-8.07 (m, 2H), 7.58 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.49-7.30 (m,6H), 5.19 (s, 1H), 4.07 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.70-3.57 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.39 (m,2H), 2.59 (d, J=11.7 Hz, 2H), 2.11 (s, 1H).

[0937] 실시예 95: 거울상이성질체 2: (1.5 mg, 1.9% 수율); LCMS: m/z = 580.1 (M+H); rt 2.52분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23-8.09 (m, 2H), 7.58 (d,J=8.6 Hz, 2H), 7.49-7.32 (m, 6H), 5.19 (s, 1H), 4.07 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.72-3.56 (m, 5H),3.54 (s,

3H), 3.49-3.39 (m, 2H), 2.59 (d, J=11.0 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H).

[0938] 실시예 96 내지 97

[0939] 메틸 1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트



(96-97)

[0940]

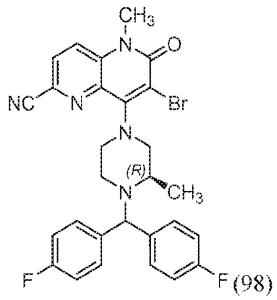
[0941] 아세토니트릴 (8 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (85 mg, 0.255 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.134 mL, 0.765 mmol) 및 메틸 1-(비스(4-클로로페닐)메틸) 피페라진-2-카르복실레이트의 HCl 염 (106 mg, 0.255 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법)에 의해 정제하였다: 방법: 칼럼-선파이어 C18 (250 x 4.6 mm) 3.5 μm; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 2분에 걸쳐 40% B, 1분에 걸쳐 40-60% B, 17분에 걸쳐 60-100% B, 유량: 1 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 칼럼: 키랄 팩 (Chiral Pak) IG (250 x 4.6) mm; 5μ; 공용매: 메탄올 + 아세토니트릴 (1:1) 중 0.2% NH_4OH; 공용매 백분율: 40%, 칼럼 온도: 30℃; 배압: 100 bar; 총 유량: 4 g/분.

[0942] 실시예 96: 거울상이성질체 1: (3 mg, 2.1% 수율); LCMS: m/z = 562.2 (M+H); rt 2.49분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm8.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.47-7.29 (m, 6H), 6.14 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.79 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J=13.9Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.16 (dd, J=12.5, 3.9 Hz, 1H), 3.10 -2.99 (m, 1H), 2.65 (d, J=14.4 Hz, 1H).

[0943] 실시예 97: 거울상이성질체 2: (4 mg, 2.8% 수율); LCMS: m/z = 562.2 (M+H); rt 2.49분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm8.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.46-7.30 (m, 6H), 6.15 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.79 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.65 (d, J=9.8Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.56-3.47 (m, 3H), 3.46-3.36 (m, 2H), 3.16 (dd, J=12.3, 3.5 Hz, 1H),3.09-2.99 (m, 1H), 2.65 (d, J=13.9 Hz, 1H).

[0944] 실시예 98

[0945] (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-브로모-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



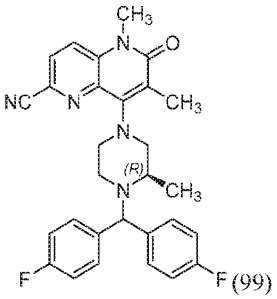
(98)

[0946]

[0947] DMF (8 mL) 중 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (220 mg, 0.453 mmol)의 교반 용액에 NBS (121 mg, 0.680 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 화합물을 이스코® (12 g 실리카 겔 칼럼 사용; 56% -60% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-브로모-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (150 mg, 58.7% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 564.2 (M+H); rt 4.045분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0948] 실시예 99

[0949] (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5,7-디메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



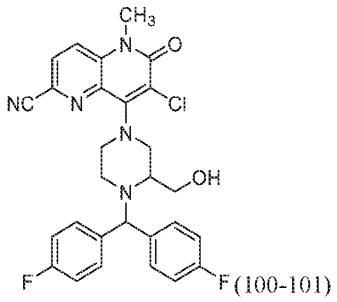
(99)

[0950]

[0951] 디옥산 (5 mL) 중 (R)-8-(4-(비스 (4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-브로모-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (70 mg, 0.124 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 메틸보론산 (11.14 mg, 0.186 mmol) 및 K_2CO_3 (51.4 mg, 0.372 mmol)을 첨가하였다. 질소 퍼징을 3분 동안 계속하고, $PdCl_2$(dppf) (9.07 mg, 0.012 mmol)을 첨가하였다. 퍼징을 추가로 3분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 카트리지를 통해 여과하고, 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법)에 의해 정제하였다: 방법: 칼럼- 선파이어 C18 (150 x 19 mm) 5 μm; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 19분에 걸쳐 50-68% B, 유량 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5,7-디메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (17.9 mg, 28.9% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 500.3 (M+H); rt1.73분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 0.1% TFA; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 0.1% TFA). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-7.98 (m, 2H), 7.54 (dd, J=10.5, 8.8 Hz, 2H), 7.56 (dd,=10.5, 8.8 Hz, 2H), 7.15 (td, J=8.9, 4.0 Hz, 4H), 4.87 (s, 1H), 3.84 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.47-3.33 (m, 2H), 3.07 (d, J=11.7 Hz, 1H), 2.97-2.74 (m, 2H), 2.40 (d, J=11.5 Hz, 1H),2.16 (s, 3H), 1.06 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[0952] 실시예 100 내지 101

[0953] 8-(4-(비스 (4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(100-101)

[0954]

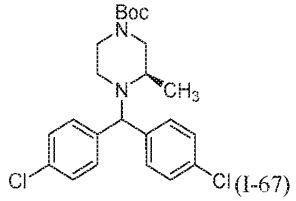
[0955] DCM (6 mL) 중 8-(4-(비스 (4-플루오로페닐) 메틸)-3-(히드록시메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (90 mg, 0.179 mmol)의 교반 용액에 NCS (47.9 mg, 0.359 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (5 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC-MS에 의해 정제하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 10-40% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 방법: 칼럼- 셀룰로스 C5 (250 x 30) mm, 5 마이크로미터; M. 상 A: 메탄올 중 0.1% 암모니아; 유량: 30 mL/분.

[0956] 실시예 100: 거울상이성질체 1: (9.8 mg, 10.2% 수율); LCMS: m/z = 536.2 (M+H); rt 2.33분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm8.18 (q, J=8.8 Hz, 2H), 7.66-7.49 (m, 4H), 7.15 (td, J=8.9,3.5 Hz, 4H), 5.20 (s, 1H), 4.25 (br. s., 1H), 3.80 (d, J=10.0 Hz, 2H), 3.73-3.60 (m, 5H), 3.57 (d,J=12.2 Hz, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.48 (br. s., 1H).

[0957] 실시예 101: 거울상이성질체 2: (6.5 mg, 6.8% 수율); LCMS: m/z = 536.2 (M+H); rt 2.33분; LC-MS 방법: 칼럼 - 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18 (q, J=8.8 Hz, 2H), 7.67-7.46 (m, 4H), 7.15 (td, J=8.9,3.4 Hz, 4H), 5.20 (s, 1H), 4.24 (t, J=5.3 Hz, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.73-3.60 (m, 5H), 3.57(d, J=12.2 Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.07 (t, J=10.1 Hz, 1H), 2.74 (br. s., 1H), 2.48 (br. s., 1H).

[0958] 중간체 67

[0959] tert-부틸 (R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트



(I-67)

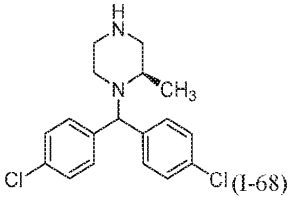
[0960]

[0961] 아세토니트릴 (6 mL) 중 tert-부틸 (R)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 2.496 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (1.308 mL, 7.49 mmol) 및 4,4'-(브로모메틸렌)비스(클로로벤젠) (1183 mg, 3.74 mmol)을 첨가하였다.

반응 혼합물을 85℃로 10분에 걸쳐 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 화합물을 이스코® (24 g 실리카 겔 칼럼 사용; 8% -12% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (180 mg, 83% 수율)를 갈색 검으로서 수득하였다. LCMS: m/z = 437.2 (M+H); rt 2.24분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 0.5분에 걸쳐 80% B, 2.5분에 걸쳐 80-98% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 98% B에서 1분 유지 유량 1.0 mL/분.

[0962] 중간체 68

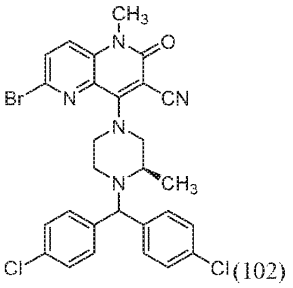
[0963] (R)-1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-메틸피페라진

[0964] 
(I-68)

[0965] 디옥산 중 HCl (3.0 mL, 99 mmol) 중 tert-부틸 (R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (170 mg, 0.390 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 HCl 염 (110 mg, 84% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 336.2 (M+H); rt 2.39분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 밀리-큐 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA; 구배: 4.0분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분, 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0966] 실시예 102

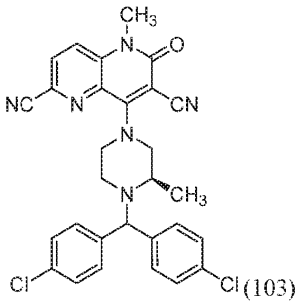
[0967] (R)-4-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

[0968] 
(102)

[0969] 아세토니트릴 (8 mL) 중 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (100 mg, 0.243 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.127 mL, 0.728 mmol) 및 (R)-1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-메틸피페라진, HCl의 HCl 염 (90 mg, 0.243 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 화합물을 이스코® (12 g 실리카 겔 칼럼 사용; 58%-62% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 (R)-4-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (110 mg, 50.8% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 598.0 (M+H); rt 4.41분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0970] 실시예 103

[0971] (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



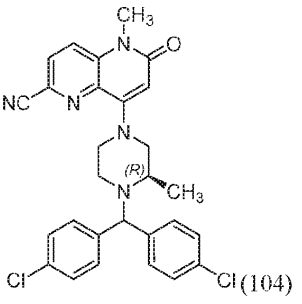
(103)

[0972]

[0973] NMP (5 mL) 중 (R)-4-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (80 mg, 0.134 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 아연 (1.751 mg, 0.027 mmol) 및 시안화아연 (31.5 mg, 0.268 mmol)을 첨가하였다. 질소 퍼징을 3분 동안 계속하였다. 다음에, dppf (4.45 mg, 8.04 μmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (12.26 mg, 0.013 mmol)을 첨가하고, 퍼징을 추가로 3분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 80℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 염화암모늄 용액 (5 mL)으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (방법)에 의해 정제하였다: DAD 1: 브리지 페닐 (250 mm x 4.6 mm) 5 μm; DAD-2: 이너실 ODS (250 mm x 4.6 mm) 5 μm; MPA: 물 중 10 mM 아세트산암모늄, pH: 4.5; MPB: 아세토니트릴; 구배: 2분에 걸쳐 30-60%B, 14분에 걸쳐 60-100%B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 1분에 걸쳐 100-20%B; 유량: 2 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (35.0 mg, 47.6% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 543.2 (M+H); rt 2.729분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.6 Hz, 4H), 4.92 (s, 1H), 4.10 (d, J=13.7 Hz, 1H),4.00 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, J=12.8, 2.8 Hz, 1H), 3.60 (t, J=10.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H),3.09-2.97 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 1.04 (d, J=6.4 Hz, 3H). 1개의 양성자 피크가 잔류 용매 피크와 병합됨.

[0974] 실시예 104

[0975] (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, 디메틸포름아미드



(104)

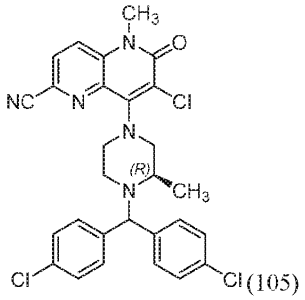
[0976]

[0977] 아세토니트릴 (6 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (60 mg, 0.180 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.094 mL, 0.540 mmol) 및 (R)-1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-메틸피페라진, HCl (66.9 mg, 0.180 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 12% B에서 2분 유지, 25분에 걸쳐 12-60% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐) 메틸)-

3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, 디메틸포름아미드 (15.4 mg, 14.5% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 518.2 (M+H); rt 2.585분; LC-MS 방법: 칼럼-엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.39 (dd, J=8.6, 3.7 Hz, 4H), 6.08 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.02 (d,J=10.5 Hz, 1H), 3.63-3.47 (m, 4H), 3.21-3.05 (m, 2H), 2.98 (d, J=6.4 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H),2.46 (br. s., 1H), 1.18 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[0978] 실시예 105

[0979] (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, 디메틸포름아미드

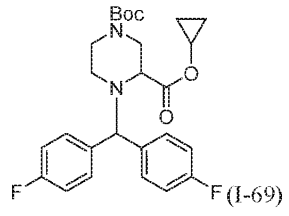
[0980] 

(105)

[0981] DCM (5 mL) 중 (R)-8-(4-(비스 (4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (45 mg, 0.087 mmol)의 교반 용액에 NCS (23.18 mg, 0.174 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (5 mL)로 켄칭하고, 에틸 아세테이트 (3x10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 LC-MS (방법)에 의해 정제하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 10-40% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, 디메틸포름아미드 (5.2 mg, 9.6% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 552.2 (M+H); rt2.779분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (q, J=8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.39 (dd, J=8.6, 1.2 Hz, 4H), 4.87 (s, 1H), 3.90-3.81 (m, 1H), 3.72-3.53 (m, 4H),3.45-3.32 (m, 2H), 3.00-2.85 (m, 1H), 2.44 (d, J=11.7 Hz, 1H), 2.13-2.02 (m, 1H), 1.12 -0.94 (m, 3H).

[0982] 중간체 69

[0983] 1-(tert-부틸) 3-시클로프로필 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1,3-디카르복실레이트

[0984] 

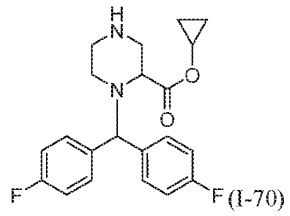
(I-69)

[0985] DCM (8 mL) 중 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(tert-부톡시카르보닐) 피페라진-2-카르복실산 (350 mg, 0.809

mmol)의 교반 용액에 DCC (501 mg, 2.428 mmol) 및 DMAP (99 mg, 0.809 mmol)에 이어서 시클로프로판올 (94 mg, 1.619 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 화합물을 이스코® (24 g 실리카겔 칼럼 사용; 11% -15% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 갈색 검 (50 mg, 13.1% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 473.2 (M+H); rt 4.201분. LC-MS 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[0986] 중간체 70

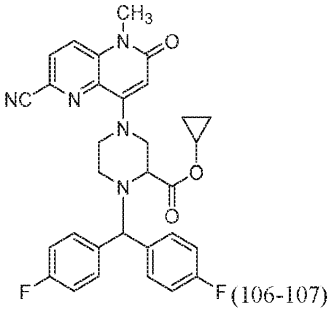
[0987] 시클로프로필 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트, HCl

[0988] 
(I-70)

[0989] 디옥산 중 HCl (16.07 μL, 0.529 mmol) 중 1-(tert-부틸) 3-시클로프로필 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1,3-디카르복실레이트 (50 mg, 0.106 mmol)의 교반 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 농축시켜 시클로프로필 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트, HCl (46 mg, 61.7% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 373.2 (M+H); rt 2.329분.

[0990] 실시예 106 및 107

[0991] 시클로프로필 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트

[0992] 
(106-107)

[0993] 아세토니트릴 (5 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (50 mg, 0.150 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.079 mL, 0.450 mmol) 및 시클로프로필 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-2-카르복실레이트, HCl (61.3 mg, 0.150 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 5분에 걸쳐 가열하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC 방법에 의해 정제하였다: 칼럼- 선파이어 C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 2.0분에 걸쳐 40% B, 1.0분에 걸쳐 40-60% B, 17분에 걸쳐 60-100% B, 유량 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 거울상이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 칼럼: 키랄셀 ODH (250 x 4.6) mm; 5 μm; 등용매 모드, 공용매: 메탄올 + 아세토니트릴 (1:1) 중 0.2% NH_4OH; 공용매 백분율: 30%, 칼럼 온도: 30℃; 배압: 100 bar; 총 유량: 4 g/분.

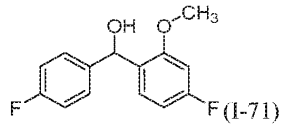
[0994] 실시예 106: 거울상이성질체 1: (10.7 mg, 12.3% 수율); LCMS: m/z = 556.3 (M+H); rt 2.27분; LC-MS 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5%

물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14-8.19 (m, 1 H), 8.07-8.11 (m, 1 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 7.35-7.40 (m, 2 H), 7.12-7.19 (m, 4 H), 6.13 (s, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 4.57-4.68 (m, 1 H), 3.84-3.99 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.33-3.38 (m, 2 H), 3.01-3.14 (m, 1 H), 2.57-2.64 (m, 1 H), 2.52-2.54 (m, 1 H), 0.50-0.67 (m, 2 H), 0.26-0.37 (m, 2 H).

[0995] 실시예 107: 거울상이성질체 2: (5.0 mg, 5.7% 수율); LCMS: m/z = 556.3 (M+H); rt 2.27분; LC-MS 방법: 칼럼 - 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.06-8.12 (m, 1 H), 7.57 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2 H), 7.38 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2 H), 7.13-7.20 (m, 4 H), 6.13 (s, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 4.58-4.65 (m, 1 H), 3.84-3.97 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.33-3.38 (m, 3 H), 3.03-3.14 (m, 1 H), 2.57-2.64 (m, 1 H).

[0996] 중간체 71

[0997] (4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메탄올

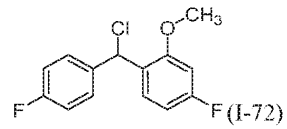
[0998] 

(I-71)

[0999] 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 4-플루오로-2-메톡시벤즈알데히드 (5 g, 32.4 mmol)의 용액에 0℃에서 (4-플루오로페닐)브로민화마그네슘 (64.9 mL, 64.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 NH_4Cl 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 2회 추출하였다. 유기층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켜 (4-플루오로-2-메톡시페닐) (4-플루오로페닐)메탄올 (4.5 g, 41.0% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC-MS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0x50 mm) 1.7 μm, 이동상 A:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 유량: 0.7 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4): δ 7.92 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 12.00 Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 2H), 6.85-6.94 (m, 3H), 5.84 (s, 1H), 3.78 (s, 3H).

[1000] 중간체 72

[1001] 1-(클로로(4-플루오로페닐)메틸)-4-플루오로-2-메톡시벤젠

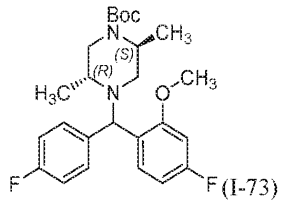
[1002] 

(I-72)

[1003] 디클로로메탄 (40 mL) 중 (4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (200 mg, 0.799 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 (0.175 mL, 2.398 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 고진공 하에 증발 건조시켜 1-(클로로(4-플루오로페닐)메틸)-4-플루오로-2-메톡시벤젠 (170 mg, 69.7% 수율)을 갈색 액체로서 수득하였다. 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0x50 mm) 1.7 μm, 이동상 A:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5) M. 상 B:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 유량: 0.7 mL/분.

[1004] 중간체 73

[1005] tert-부틸 (2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



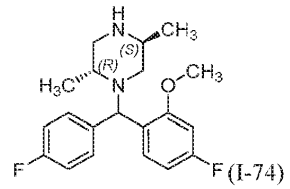
(I-73)

[1006]

[1007] 아세토니트릴 (5 mL) 중 1-(클로로(4-플루오로페닐)메틸)-4-플루오로-2-메톡시벤젠 (200 mg, 0.744 mmol)의 용액에 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (239 mg, 1.117 mmol) 및 DIPEA (0.390 mL, 2.233 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (160 mg, 39.5% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 447.4 (M+H); rt 1.75 및 1.76분 (부분입체이성질체 혼합물). 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0x50mm) 1.7 μm, 이동상 A:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5) M. 상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 유량: 0.7 mL/분.

[1008] 중간체 74

[1009] (2R,5S)-1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진



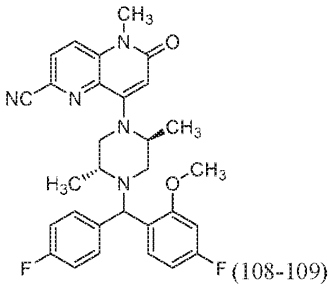
(I-74)

[1010]

[1011] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.448 mmol)에 디옥산 중 HCl (1.120 mL, 4.48 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한 다음, 증발 건조시켰다. 고체를 디에틸 에테르로 세척하여 (2R,5S)-1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl (190 mg, 82% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 347.4 (M+H); rt 1.48 및 1.56분 (부분입체이성질체 혼합물). 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0x50 mm)1.7 μm, 이동상 A:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5) M. 상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 유량: 0.7 mL/분.

[1012] 실시예 108 및 109

[1013] 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(108-109)

[1014]

[1015] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (2R,5S)-1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl (100 mg, 0.261 mmol)의 용액에 DIPEA (0.137 mL, 0.784 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (104 mg, 0.313 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃로 16시간 동안 가열하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 페닐, 21 x 250 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 중탄산암모늄, pH-9.5; 이동상 B: 아세토니트릴;

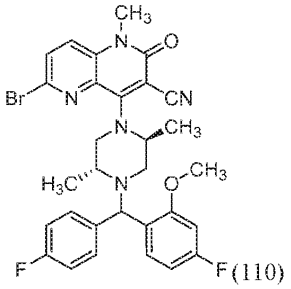
구배: 14분에 걸쳐 60-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 18 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 부분입체이성질체 혼합물의 키랄 분리 (정제용 HPLC 방법: 칼럼: C2/160(250 x 20 mm, 5 마이크로미터; M. 상 A: 아세토니트릴; M. 상 B: 아세토니트릴 중 0.1% DEA; 유량: 20 mL/분)에 의해 부분입체이성질체 1 (호모키랄); rt 12.690분, 및 부분입체이성질체 2 (호모키랄); rt 14.178분을 수득하였다.

[1016] 실시예 108: 부분입체이성질체 1: (6.3 mg, 4.4% 수율); LCMS: m/z = 530.3 (M+H); rt 1.508분; 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.73 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.13 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.90-6.66 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.58-3.42 (m, 4H), 3.01 (d, J=6.5 Hz, 1H), 2.82 (dd, J=11.5, 3.5 Hz, 1H), 2.39 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.45-1.20 (m, 3H), 1.04 (d, J=6.5 Hz, 3H).

[1017] 실시예 109: 부분입체이성질체 2: (3.7 mg, 2.5% 수율); LCMS: m/z = 530.3 (M+H); rt 1.568분; 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5μ, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.71-7.61 (m, 1H), 7.49 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.12 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.89 (dd, J=11.6, 2.6 Hz, 1H), 6.81 (td, J=8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 3.86 (s, 3H), 3.72 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.60-3.46 (m, 4H), 3.16 (br. s., 1H), 2.82 (dd, J=12.1, 3.5 Hz, 1H), 2.30 (d, J=12.2 Hz, 1H), 1.29 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[1018] 실시예 110

[1019] 6-브로모-4-((2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

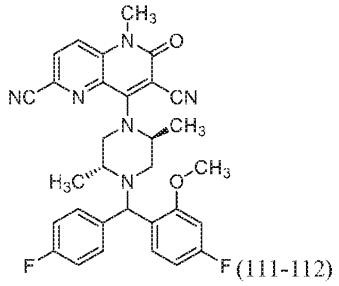


[1020] (110)

[1021] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (2R,5S)-1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl (150 mg, 0.392 mmol)의 용액에 DIPEA (0.205 mL, 1.175 mmol) 및 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (194 mg, 0.470 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 이스코® (칼럼: 40 g 레디셉 실리카, 용매 실행: 석유 에테르 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하였다. 생성물을 석유 에테르 중 35% EtOAc로 용리시켜 6-브로모-4-((2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (110 mg, 33.7% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 610.4 (M+H); rt 1.35 및 1.39분. 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18(3.0x50 mm)1.7 μm, 이동상 A:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5) M. 상 B:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 유량: 0.7 mL/분.

[1022] 실시예 111 및 112

[1023] 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



(111-112)

[1024]

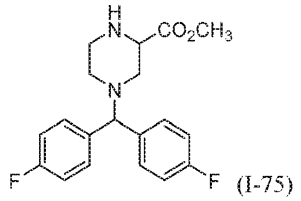
[1025] NMP (1 mL) 중 6-브로모-4-((2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (120 mg, 0.197 mmol)의 용액에 아연 (2.58 mg, 0.039 mmol), dppf (6.56 mg, 0.012 mmol) 및 시안화아연 (46.3 mg, 0.394 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 탈기하고, $Pd_2(dba)_3$ (18.06 mg, 0.020 mmol)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 80℃로 2시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 방법: (이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄, 이동상 B: 아세토니트릴, 칼럼: 선파이어 C18, 21.2x150 mm, 5 μm, 유량: 20 mL/분) (부분입체이성질체 혼합물). 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 부분입체이성질체 혼합물의 키랄 분리 (칼럼: 셀룰로스-C4 (250 x21 mm) 5 마이크로미터, 이동상 A: 아세토니트릴, 이동상 B: 메탄올 유량: 20 mL/분)에 의해 부분입체이성질체 1 (호모키랄); rt 17.824분, 및 부분입체이성질체 2 (호모키랄); rt 20.415분을 수득하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 실시예 111 및 실시예 112를 수득하였다.

[1026] 실시예 111: 부분입체이성질체 1: (1.5 mg, 1.3% 수율); LCMS: m/z = 555.3 (M+H); rt 1.644분; 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.84-7.69 (m, 1H), 7.54 (dd, J=8.5, 6.0 Hz, 2H), 7.13 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.89-6.64 (m, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.22 (dd, J=12.8, 3.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.61-3.48 (m, 3H), 3.46-3.35 (m, 1H), 3.08 (dd, J=11.5, 3.5 Hz, 1H), 2.98 (d, J=6.0 Hz, 1H), 2.44 (br. s., 1H), 1.44 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.0 Hz, 3H).

[1027] 실시예 112: 부분입체이성질체 2: (5.6 mg, 5.1% 수율); LCMS: m/z = 555.3 (M+H); rt 1.768분; 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.81-7.68 (m, 1H), 7.52 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.12 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.94-6.73 (m, 2H), 5.05 (s, 1H), 4.75 (br. s., 1H), 4.22 (dd, J=12.5, 3.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.64-3.48 (m, 3H), 3.42 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.14-3.00 (m, 2H), 2.37 (d, J=11.5 Hz, 1H), 1.42 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.5 Hz, 3H).

[1028] 중간체 75

[1029] 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트, HCl



(I-75)

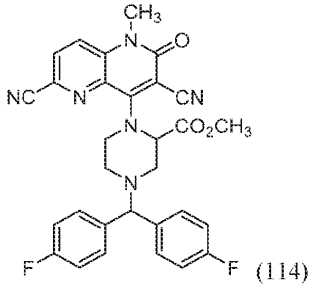
[1030]

[1031] 1,4-디옥산 (10 mL) 중 1-(tert-부틸) 2-메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1,2-디카르복실레이트 (3 g, 6.72 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 HCl (16.80 mL, 67.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 디에틸 에테르로 세척하여 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트, HCl (2.5 g, 70% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 347.4 (M+H); rt 1.61분. 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0x50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모

늄:아세토니트릴 (95:5) M. 상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 유량: 0.7 mL/분.

[1032] 실시예 114

[1033] 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트



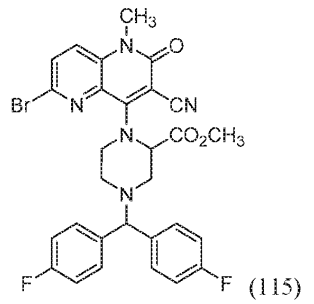
(114)

[1034]

[1035] NMP (1 mL) 중 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (70 mg, 0.115 mmol)의 용액에 아연 (1.504 mg, 0.023 mmol), dppf (3.83 mg, 6.90 μmol), 및 시안화아연 (27.0 mg, 0.230 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 탈기하고, $Pd_2(dba)_3$ (10.54 mg, 0.012 mmol)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 80℃로 2시간 동안 조사하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35% B에서 2분 유지, 25분에 걸쳐 35-60% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (3.5 mg, 5.4% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 555.2 (M+H); rt 2.162분. 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄, 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.56-7.38 (m, 4H), 7.18 (q, J=8.8 Hz, 4H), 5.36 (br. s., 1H), 4.51 (s, 1H), 4.16-4.05 (m, 1H), 3.94 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.26 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.84 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.40 (dd, J=11.9, 3.8 Hz, 1H), 2.31-2.23 (m, 1H).

[1036] 실시예 115

[1037] 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트



(115)

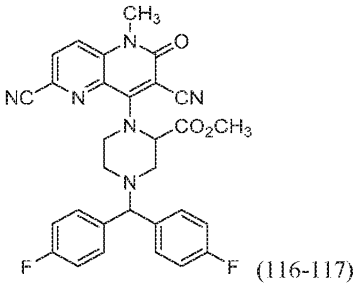
[1038]

[1039] 아세토니트릴 (5 mL) 중 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트, HCl (111 mg, 0.291 mmol)의 용액에 DIPEA (0.085 mL, 0.485 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 30분 동안 가열하였다. 다음에, 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (100 mg, 0.243 mmol)를 첨가하고, 가열을 16시간 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입

자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15% B에서 0분 유지, 20분에 걸쳐 15-55% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-1-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일) 피페라진-2-카르복실레이트 (4.6 mg, 3.1% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 610.2 (M+H); rt 2.344분. 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄, 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51-7.39 (m, 4H), 7.17 (q, J=9.0 Hz, 4H), 5.40 (br. s., 1H), 4.50 (s, 1H), 4.08 (br. s., 1H), 3.89 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.25 (br. s., 1H), 2.82 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.41 (d, J=7.8 Hz, 1H), 2.24 (d, J=10.0 Hz, 1H).

[1040] 실시예 116 및 117

[1041] 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트



(116-117)

[1042]

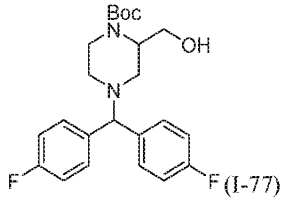
[1043] NMP (1 mL) 중 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (60 mg, 0.099 mmol)의 용액에 아연 (1.289 mg, 0.020 mmol), dppf (3.28 mg, 5.92 μmol) 및 시안화아연 (23.16 mg, 0.197 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 탈기하고, $Pd_2(dba)_3$ (9.03 mg, 9.86 μmol)을 N_2 하에 첨가하였다. 반응물을 마이크로웨이브 하에 80℃로 2시간 동안 조사하였다. 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스-브리지 페닐 (250 mm x 19 mm ID, 5 μm). 이동상 A=10 mm 아세트산암모늄, pH 4.5 이동상 B= 아세토니트릴, 유량 17mL/분)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 증발 건조시켜 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (40 mg, 69.5% 수율; 거울상이성질체 혼합물)를 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리 (칼럼: 룩스 셀룰로스-2 (250 x4.6) mm; 5 μm, 메탄올 + 아세토니트릴 (1:1) 중 0.2% NH_4OH)에 의해 거울상이성질체 1; rt 5.52분, 및 거울상이성질체 2; rt 6.46분을 수득하였다.

[1044] 실시예 116: 거울상이성질체 1: (6.7 mg, 10.4% 수율); LCMS: m/z = 555.2 (M+H); rt 3.229분; 방법: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75X3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM NH_4COOH, 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM NH_4COOH. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29-8.21 (m, 1H), 8.20-8.11 (m, 1H), 7.46 (br. s., 4H), 7.18 (q, J=8.9 Hz, 4H), 5.36 (br. s., 1H), 4.51 (s, 1H), 4.24-4.01 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.90-2.77 (m, 1H), 2.07 (s, 4H).

[1045] 실시예 117: 거울상이성질체 2: (8.1 mg, 12.5% 수율); LCMS: m/z = 555.2 (M+H); rt 3.229분; 방법: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75X3 mm- 2.6 μm), 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM NH_4COOH, 이동상 B: 물:아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM NH_4COOH. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30-8.20 (m, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 7.53-7.38 (m, 4H), 7.18 (q, J=9.0 Hz, 4H), 5.36 (br. s., 1H), 4.51 (s, 1H), 4.19-4.05 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.84 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.41 (dd, J=3.8, 11.8 Hz, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.03 (s, 2H).

[1046] 중간체 77

[1047] tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트

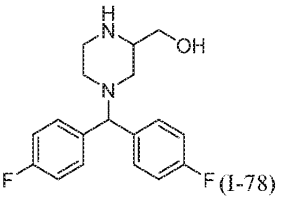
[1048] 

(I-77)

[1049] 에탄올 (25 mL) 중 1-(tert-부틸) 2-메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1,2-디카르복실레이트 (2.3 g, 5.15 mmol)의 용액에 실온에서 염화칼슘 (2.86 g, 25.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 수소화붕소나트륨 (1.559 g, 41.2 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 물을 반응물에 첨가하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 (50 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켜 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (1.9 g, 70.5% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 419.4 (M+H); rt 2.05분. 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0x50 mm) 1.7 μm, 이동상 A:10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5) M. 상 B:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 유량: 0.7 mL/분.

[1050] 중간체 78

[1051] (4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-일)메탄올.

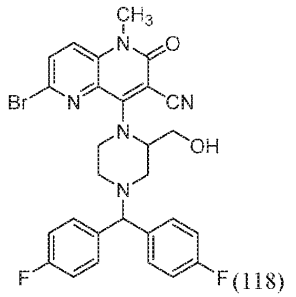
[1052] 

(I-78)

[1053] 1,4-디옥산 (4 mL) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(히드록시메틸) 피페라진-1-카르복실레이트 (70 mg, 0.167 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl (0.051 mL, 1.673 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시키고, 디에틸 에테르 (10 mL)로 세척하여 (4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-일)메탄올, HCl (50 mg, 94% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 319.4 (M+H); rt 1.19분. 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5) M. 상 B:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 유량: 0.7 mL/분.

[1054] 실시예 118

[1055] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

[1056] 

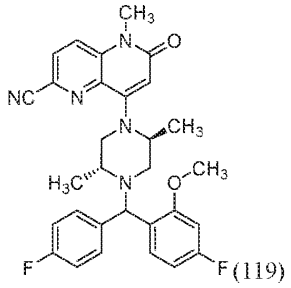
(118)

[1057] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-일) 메탄올, HCl (103 mg, 0.291 mmol)의 용액에 DIPEA (0.085 mL, 0.485 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 30분 동안 가열하였다. 다음에, 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (100 mg, 0.243 mmol)를 첨가하고, 반응물의 가열을 16시간 동안 계속하였다. 반응물을 증발 건조시켰다. 조 물질

을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30% B에서 0분 유지, 20분에 걸쳐 30-65% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (2.2 mg, 1.5% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 580.2 (M+H); rt 2.217분. 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄, 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.93-7.97 (m, 1 H), 7.86-7.90 (m, 1 H), 7.48-7.56 (m, 4 H), 7.13-7.20 (m, 4 H), 4.80-4.92 (m, 1 H), 4.59-4.69 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.97-4.13 (m, 2 H), 3.61-3.68 (m, 1 H), 3.49-3.55 (m, 4 H), 2.80-2.91 (m, 2 H), 2.43-2.46 (m, 1 H), 2.01-2.10 (m, 1 H).

[1058] 실시예 119

[1059] 8-((2R,5S)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

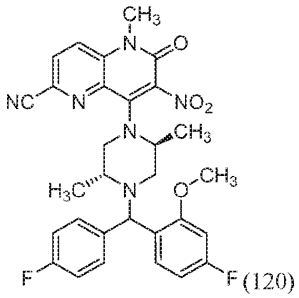
[1060] 
(119)

[1061] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (2S,5R)-1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl (100 mg, 0.261 mmol)의 용액에 DIPEA (0.137 mL, 0.784 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (104 mg, 0.313 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃로 16시간 동안 가열하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 중 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 페닐 (250 mm x 19 mm ID, 5 μm). 이동상 A= H_2O 중 10 mM 중탄산암모늄, pH 9.5, 이동상 B= 아세토니트릴, 유량 19 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 생성물을 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 부분입체이성질체 혼합물의 키랄 분리 (키랄팩 IG (250 x 4.6) mm; 에탄올 중 5, 10 mM 아세트산암모늄)에 의해 부분입체이성질체 1 (호모키랄); rt 6.8분, 및 부분입체이성질체 2 (호모키랄); rt 7.52분을 수득하였다.

[1062] 실시예 119: 부분입체이성질체 1: (8.0 mg, 5.7% 수율); LCMS: m/z = 530.3 (M+H); rt 1.573분; 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 8.04-8.09 (m, 1 H), 7.71-7.78 (m, 1 H), 7.52 (dd, J=8.8, 5.8 Hz, 2 H), 7.14 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 6.78-6.85 (m, 2 H), 6.00 (s, 1 H), 4.99 (s, 1 H), 4.53-4.64 (m, 1 H), 3.80 (s, 3 H), 3.67-3.74 (m, 1 H), 3.50-3.56 (m, 4 H), 2.98-3.06 (m, 1 H), 2.79-2.87 (m, 1 H), 2.37-2.43 (m, 1 H), 1.31 (d, J=6.5 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=6.5 Hz, 3 H).

[1063] 실시예 120

[1064] 8-((2R,5S)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



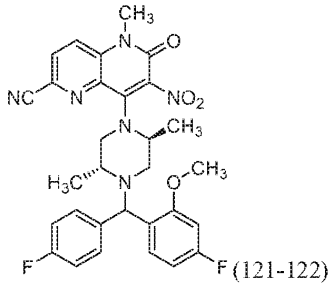
(120)

[1065]

[1066] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (2S,5R)-1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl (40 mg, 0.104 mmol)의 용액에 DIPEA (0.055 mL, 0.313 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (47.4 mg, 0.125 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃로 16시간 동안 가열하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: DAD-1: 셀룰로스-2 (250 X 4.6 mm), 5 마이크로미터 DAD-2: 셀룰로스-4 (250 X 4.6 mm), 5 μm, 이동상: 메탄올 중 0.1% DEA 유량: 2.0 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 증발 건조시켜 8-((2R,5S)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (15.4 mg, 25.7% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 575.3 (M+H); rt 1.661 및 1.776분; 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.78-7.59 (m, 1H), 7.51 (ddd, J=8.7, 5.6, 3.1 Hz, 2H), 7.12 (td, J=8.9, 2.4 Hz, 2H), 6.91-6.72 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 3.83 (d, J=9.0 Hz, 3H), 3.75 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.15-2.98 (m, 2H), 2.64 (t, J=12.3 Hz, 1H), 2.30 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.36 (dd, J=13.6, 6.7 Hz, 3H), 0.90 (t, J=6.6 Hz, 3H).

[1067] 실시예 121 및 122

[1068] 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(121-122)

[1069]

[1070] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (2R,5S)-1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl (40 mg, 0.104 mmol)의 용액에 DIPEA (0.055 mL, 0.313 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (47.4 mg, 0.125 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃로 16시간 동안 가열하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 선파이어 C18, 19 x 150 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄 및 아세트산, pH-4.5; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20분에 걸쳐 60-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 19 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 부분입체이성질체 혼합물을 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 부분입체이성질체 혼합물의 키랄 분리 (칼럼: DAD-1 셀룰로스-2 (250 X 4.6 mm), 5 마이크로미터, DAD-2 셀룰로스-4 (250 X 4.6 mm), 5 마이크로미터, 이동상: (아세토니트릴:메탄올)::70:30 중 0.1% DEA 유량:2.0 mL/분)에 의해 부분입체이성질체 1 (호모키랄); rt 5.217분, 및 부분입체이성질체 2 (호모키랄); rt 5.642분을 수득하였다.

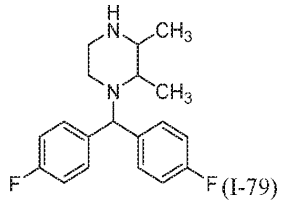
[1071] 실시예 121: 부분입체이성질체 1: (1.2 mg, 2.0% 수율); LCMS: m/z = 575.3 (M+H); rt 1.662분; 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 이동상 B: 5% 물:

95% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.28 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.11 (t, J=8.9 Hz, 2H), 6.89-6.73 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 3.82 (s, 3H), 3.75 (dd, J=11.9, 2.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.09 (dd, J=11.7, 3.9 Hz, 1H), 2.91 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.62 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.39 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.37 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.91 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[1072] 실시예 122: 부분입체이성질체 2: (3.6 mg, 6.0% 수율); LCMS: m/z = 575.3 (M+H); rt 1.774분; 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.12 (t, J=8.9 Hz, 2H), 6.87 (dd, J=11.5, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (td, J=8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (dd, J=12.1, 3.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.29 (d, J=13.0 Hz, 1H), 1.34 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[1073] 중간체 79

[1074] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,3-디메틸피페라진

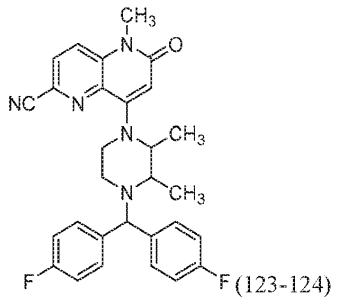
[1075] 

(I-79)

[1076] 아세토니트릴 (5 mL) 중 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (200 mg, 0.838 mmol)의 용액에 2,3-디메틸피페라진 (115 mg, 1.006 mmol) 및 DIPEA (0.439 mL, 2.51 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃로 4시간 동안 가열하였다. 반응물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켜 (250 mg, 59.4% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 317.4 (M+H); rt 1.41분. 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 유량: 0.7 mL/분.

[1077] 실시예 123 및 124

[1078] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,3-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1079] 

(123-124)

[1080] 아세토니트릴 (10 mL) 중 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,3-디메틸피페라진 (200 mg, 0.567 mmol)의 용액에 DIPEA (0.297 mL, 1.700 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (227 mg, 0.680 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃로 16시간 동안 가열하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼-키네텍스 XB-C18 (75X3 mm- 2.6 μm) 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄, 이동상 B: 물:아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 증발 건조시켜 부분입체이성질체 혼합물을 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 부분입체이성질체 혼합물의 키랄 분리 (칼럼: DAD-1: 셀룰로스-2 (250 X 4.6mm), 5 마이크로미터, DAD-2: 셀룰로스-4 (250 X 4.6mm), 5 마이크로미터, 이동상: (아세토니트릴:메탄올) 90:10 중 0.1%

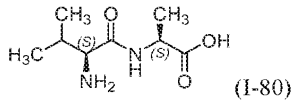
DEA 유량: 2.0 mL/분)에 의해 부분입체이성질체 1 (호모키랄); rt 6.754분, 및 부분입체이성질체 2 (호모키랄); rt 8.197분을 수득하였다.

[1081] 실시예 123: 부분입체이성질체 1: (3.5 mg, 1.2% 수율); LCMS: m/z = 500.3 (M+H); rt 1.831분; 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.04-8.10 (m, 1 H), 7.59-7.65 (m, 2 H), 7.52-7.57 (m, 2 H), 7.12-7.18 (m, 4 H), 6.03 (s, 1 H), 4.70-4.78 (m, 2 H), 3.53 (s, 3 H), 3.35-3.45 (m, 1 H), 3.19-3.26 (m, 1 H), 2.80-2.87 (m, 1 H), 2.63-2.72 (m, 1 H), 2.54-2.57 (m, 1 H), 1.28 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 1.19 (d, J=6.6 Hz, 3 H).

[1082] 실시예 124: 부분입체이성질체 2: (3.5 mg, 1.2% 수율); LCMS: m/z = 500.3 (M+H); rt 1.830분; 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.55 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.15 (td, J=8.7, 6.5 Hz, 4H), 6.03 (s, 1H), 4.80-4.67 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.43-3.34 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 2.83 (d, J=5.1 Hz, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.55 (br. s., 1H), 1.28 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[1083] 중간체 80

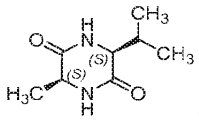
[1084] L-발릴-L-알라닌

[1085]  (I-80)

[1086] 메탄올 (20 mL) 중 ((벤질옥시)카르보닐)-L-발릴-L-알라닌 (1 g, 3.10 mmol)의 용액에 N_2 하에 Pd-C (0.330 g, 0.310 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 압력 하에 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하였다. 층을 메탄올 (40 mL)로 세척하였다. 투명한 여과물을 수집하고, 증발 건조시켜 L-발릴-L-알라닌 (3.5 mg, 1.2% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 189.2 (M+H); rt 0.17분; 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75X3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 물:아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄, 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄.

[1087] 중간체 81

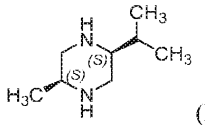
[1088] (3S,6S)-3-이소프로필-6-메틸피페라진-2,5-디온

[1089]  (I-81)

[1090] L-발릴-L-알라닌 (260 mg, 1.381 mmol)을 5 mL 바이알에 넣고, 200℃로 30분 동안 가열하였다. 고체를 바이알의 측벽에 수집하여 (3S,6S)-3-이소프로필-6-메틸피페라진-2,5-디온 (235 mg, 99% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 171.2 (M+H); rt 0.22분; 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75X3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 물:아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄, 이동상 B: 물:아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄.

[1091] 중간체 82

[1092] (2S,5S)-2-이소프로필-5-메틸피페라진

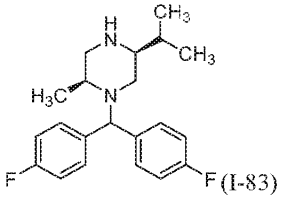
[1093]  (I-82)

[1094] 테트라히드로푸란 (5 mL) 중 (3S,6S)-3-이소프로필-6-메틸피페라진-2,5-디온 (250 mg, 1.469 mmol)의 용액에 0

℃에서 보란 테트라히드로푸란 착물 (5.88 mL, 5.88 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 70℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 메탄올로 켄칭하였다. 반응물을 30분 동안 교반하고, 증발 건조시켜 (2S,5S)-2-이소프로필-5-메틸피페라진 (220 mg, 96% 수율)을 무색 액체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 143.2 (M+H); rt 0.45분; 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75X 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 물:아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄, 이동상 B: 물:아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄.

[1095] 중간체 83

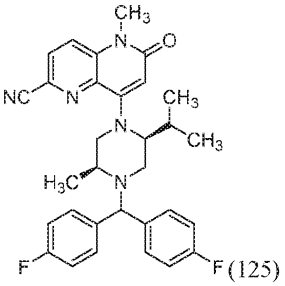
[1096] (2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-이소프로필-2-메틸피페라진

[1097] 
(I-83)

[1098] 아세토니트릴 (2 mL) 중 (2S,5S)-2-이소프로필-5-메틸피페라진 (100 mg, 0.703 mmol), 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (0.131 mL, 0.703 mmol)의 용액에 DIPEA (0.246 mL, 1.406 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 이스코® (칼럼: 24 g 레디셉 실리카, 용매 실행: 클로로포름 중 0-20% 메탄올)에 의해 정제하였다. 생성물을 클로로포름 중 5% 메탄올에서 용리시켜 (2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-이소프로필-2-메틸피페라진 (80 mg, 21.47% 수율)을 갈색 액체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 345.2 (M+H); rt 1.60분; 칼럼-루나 3.0 C18(2) 100 Å LC 칼럼 (20 X 4.0 mm) 머큐리 MS(Mercury MS) TM, 이동상 A: 물:아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄, 이동상 B: 물:아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄.

[1099] 실시예 125

[1100] 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-이소프로필-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

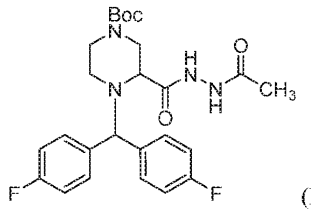
[1101] 
(125)

[1102] 아세토니트릴 (2 mL) 중 (2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-이소프로필-2-메틸피페라진 (27 mg, 0.078 mmol), 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (20.90 mg, 0.063 mmol)의 용액에 DIPEA (0.041 mL, 0.235 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스-브리지 페닐 (250mm x 19mm ID, 5 μm), 이동상 A: 완충제: 물 중 10 mM 아세트산암모늄, pH-4.5, 이동상 B: 아세토니트릴, 유량: 17 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 증발 건조시켜 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-이소프로필-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1 mg, 2.4% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 528.3 (M+H); rt 2.517분. 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄, 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.8, 5.8 Hz, 2H), 7.30 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.22-6.97 (m, 4H), 6.02 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.16 (br. s., 1H), 3.89 (br. s., 1H), 3.60-3.50 (m, 3H), 3.21 (dd, J=13.3, 9.8 Hz, 1H), 2.72 (dd, J=13.3, 6.8 Hz, 1H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 1.19-1.06 (m, 3H), 1.03-0.86 (m, 6H). 1개

의 양성자 피크가 잔류 용매 피크와 병합됨.

[1103] 중간체 84

[1104] tert-부틸 3-(2-아세틸히드라진-1-카르보닐)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-카르복실레이트



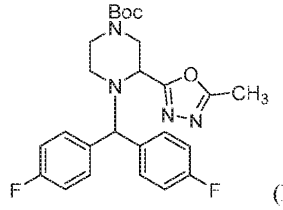
(I-84)

[1105]

[1106] DMF (2 mL) 중 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산 (450 mg, 1.041 mmol)의 용액에 HATU (791 mg, 2.081 mmol) 및 DIPEA (0.363 mL, 2.081 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 10분 동안 교반하고, 아세토히드라지드 (116 mg, 1.561 mmol)를 첨가하고, 교반을 16시간 동안 계속하였다. 냉수를 반응 혼합물에 첨가하고, 고체를 분리하고, 여과하고 물로 세척하였다. 고체를 디에틸에테르 (20 mL)로 세척하고, 고진공 하에 증발시켜 tert-부틸 3-(2-아세틸히드라진-1-카르보닐)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 49.6% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 489.2 (M+H); rt 2.782분; 방법: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm), 이동상 A: 물:아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물:아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄.

[1107] 중간체 85

[1108] tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트



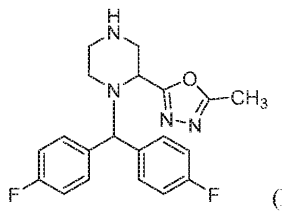
(I-85)

[1109]

[1110] 테트라히드로푸란 (2 mL) 중 tert-부틸 3-(2-아세틸히드라진-1-카르보닐)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.716 mmol)의 용액에 버지스(Burgess) 시약 (512 mg, 2.149 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 16시간 동안 가열하였다. LCMS는 24% 출발 물질 및 37% 생성물을 나타내었다. 버지스 시약 (512 mg, 2.149 mmol)의 추가의 로트를 첨가하고, 가열을 추가로 16시간 동안 계속하였다. 반응물을 가열 건조시켰다. 조 물질을 이스코® (칼럼: 40g 레디셉 실리카, 용매 실행: 석유 에테르 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하였다. 생성물을 석유 에테르 중 45% EtOAc로 용리시켜 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (250 mg, 70.5% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 471.2 (M+H); rt 2.084분; 칼럼-루나 3.0 C18(2) 100 Å LC 칼럼 (20 x 4.0 mm) 머큐리 MS TM, 이동상 A: 밀리-큐 물 중 0.1%TFA, 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1%TFA.

[1111] 중간체 86

[1112] 2-(1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-일)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸



(I-86)

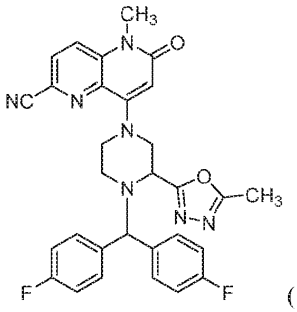
[1113]

[1114] 디클로로메탄 (5 mL) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페라진-1-카르복실레이트 (230 mg, 0.489 mmol)의 용액에 TFA (0.377 mL, 4.89 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 증발 건조시켰다. 방법: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50mm) 1.7 μm, 이동상

A:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 유량: 0.7 mL/분.

[1115] 실시예 126

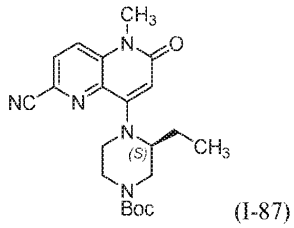
[1116] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1117] 
(126)

[1118] 아세토니트릴 (4 mL) 중 2-(1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-일)-5-메틸-1,3,4-옥사디아졸 (50 mg, 0.135 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (36.0 mg, 0.108 mmol)의 용액에 DIPEA (0.071 mL, 0.405 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 엑스브리지 페닐 (250 mm x 19 mm ID, 5 μm) 이동상 A=물 중 10 mM 아세트산암모늄 이동상 B: 아세토니트릴:MeOH 유량 17 mL/분)의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 증발 건조시켜 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(5-메틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (7.1 mg, 9.14% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 554.3 (M+H); rt 2.178분. 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴: 0.1% TFA, 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 0.1% TFA, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ ppm 8.08-8.14 (m, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 7.54-7.59 (m, 2 H), 7.25-7.29 (m, 2 H), 7.09-7.19 (m, 4 H), 6.12 (s, 1 H), 5.01 (s, 1 H), 4.71-4.77 (m, 1 H), 4.14-4.18 (m, 1 H), 3.61-3.68 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.34-3.39 (m, 2 H), 3.15-3.23 (m, 1 H), 2.69-2.75 (m, 1 H), 2.43 (s, 3 H).

[1119] 중간체 87

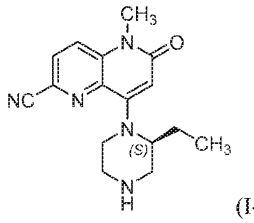
[1120] tert-부틸 (S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트

[1121] 
(I-87)

[1122] 아세토니트릴 (2 mL) 중 tert-부틸 (S)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.700 mmol), 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (187 mg, 0.560 mmol)의 용액에 DIPEA (0.244 mL, 1.400 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 이스코® (칼럼: 24 g 레디셉 실리카, 용매 실행: 석유 에테르 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하였다. 생성물을 석유 에테르 중 30% EtOAc로 용리시켜 tert-부틸 (S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (55 mg, 0.082 mmol, 11.66% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 398.4 (M+H); rt 1.63분. 방법: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 유량: 0.7 mL/분.

[1123] 중간체 88

[1124] (S)-8-(2-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

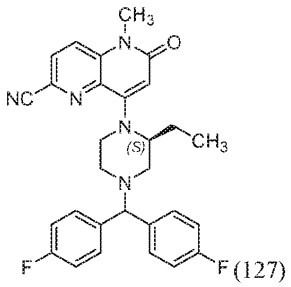


[1125] (I-88)

[1126] 디클로로메탄 (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.126 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (0.097 mL, 1.258 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 증발 건조시켰다. 반고체를 디에틸 에테르로 세척하여 (S)-8-(2-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (38 mg, 68% 수율)를 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 298.4 (M+H); rt 0.65분. 방법: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 유량: 0.7 mL/분.

[1127] 실시예 127

[1128] (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

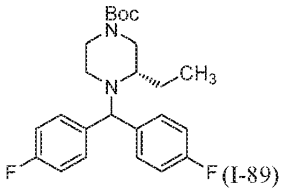


[1129] (127)

[1130] 아세토니트릴 (2 mL) 중 (S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-에틸피페라진 (75 mg, 0.213 mmol) TFA 염 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (56.7 mg, 0.170 mmol)의 용액에 DIPEA (0.074 mL, 0.425 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 μm). 이동상 A= 완충제: 물 중 10 mM 아세트산암모늄 이동상 B = 아세토니트릴 유량: 17 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 증발 건조시켜 (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (5 mg, 3.3% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 500.3 (M+H); rt 2.92분; 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄, 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12-8.16 (m, 1 H), 8.05-8.08 (m, 1 H), 7.44-7.59 (m, 4 H), 7.11-7.23 (m, 4 H), 6.03 (s, 1 H), 4.57-4.70 (m, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.34-3.49 (m, 2 H), 2.70-2.82 (m, 2 H), 2.25 (dd, J=11.5, 2.9 Hz, 1 H), 1.99-2.18 (m, 2 H), 1.62-1.77 (m, 1 H), 0.67 (t, J=7.5 Hz, 3 H).

[1131] 중간체 89

[1132] tert-부틸 (S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트



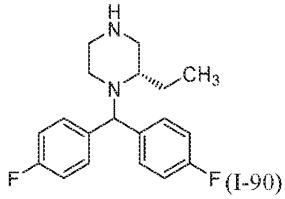
(I-89)

[1133]

[1134] 아세토니트릴 (2 mL) 중 tert-부틸 (S)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.700 mmol) 및 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (0.131 mL, 0.700 mmol)의 용액에 DIPEA (0.244 mL, 1.400 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하고, 물로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 이스코® (칼럼: 24 g 레디셉 실리카, 용매 실행: 석유 에테르 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하였다. 생성물을 석유 에테르 중 30% EtOAc로 용리시켜 tert-부틸 (S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 8.8% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 417.4 (M+H); rt 2.39분. 방법: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 유량: 0.7 mL/분.

[1135] 중간체 90

[1136] (S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-에틸피페라진



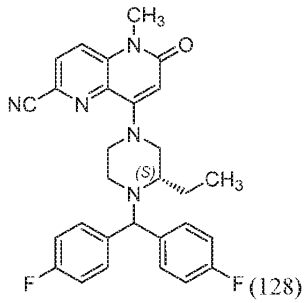
(I-90)

[1137]

[1138] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.120 mmol)의 용액에 실온에서 디옥산 중 HCl (0.036 mL, 1.200 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 증발 건조시켰다. 수득한 반고체를 디에틸 에테르로 세척하여 (S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-에틸피페라진, HCl (35 mg, 32.3% 수율)을 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 317.4 (M+H); rt 1.50분. 방법: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 유량: 0.7 mL/분.

[1139] 실시예 128

[1140] (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(128)

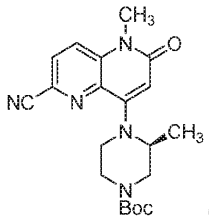
[1141]

[1142] 아세토니트릴 (2 mL) 중 (S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-에틸피페라진, HCl (75 mg, 0.213 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (56.7 mg, 0.170 mmol)의 용액에 DIPEA (0.074 mL, 0.425 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하고, 증발 건조시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 선파이어 C18 (150 mm x 19 mm ID, 5 μm) 이동상 A: 완충제: 물 중 10 mM 아세트산암모늄 이동상 B: 아세토니트릴 유량:17 mL/분)에 의해 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합

하고, 증발 건조시켜 (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (39 mg, 36.4% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 500.3 (M+H); rt 2.92분; 방법: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄, 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄, 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.4, 5.7 Hz, 2H), 7.51 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.15 (t, J=8.6 Hz, 4H), 6.11 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.23 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.40 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.99 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 1H), 0.77 (t, J=7.3 Hz, 3H). 1개의 양성자 피크가 잔류 용매 피크와 병합됨.

[1143] 중간체 91

[1144] tert-부틸 (S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트



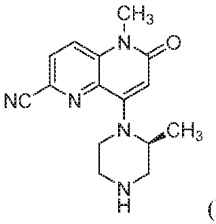
(I-91)

[1145]

[1146] 실온에서 아세토니트릴 (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (361 mg, 1.800 mmol)의 용액에 DIPEA (0.786 mL, 4.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 15분 동안 가열하고, 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (500 mg, 1.500 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조 잔류물을 24g 플래쉬 칼럼을 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 30% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 31.6% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 384.4 (M+H); rt 1.49분; LCMS 방법: 이동상 A:완충제: 아세토니트릴 (95:5) 이동상 B:완충제: 아세토니트릴 (5:95) 방법:%B: 0분-20%: 1.1분 -90%:1.7분 -90% 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm 유량: 0.7 mL/분.

[1147] 중간체 92

[1148] (S)-5-메틸-8-(2-메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA



(I-92)

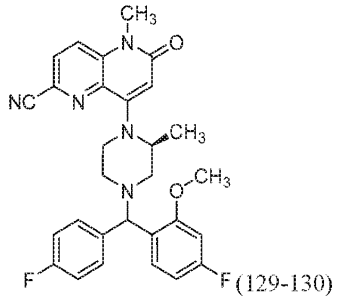
[1149]

[1150] 0℃에서 DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.313 mmol)의 용액에 TFA (0.241 mL, 3.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르:디에틸 에테르의 혼합물 (1:1)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 (S)-5-메틸-8-(2-메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (130 mg, 91% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 284.2 (M+H); rt 0.46분. LCMS 방법: 이동상 A:완충제:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95) 방법:%B: 0분-20%: 1.1분 -90%: 1.7분-90% 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm 유량: 0.7 mL/분.

[1151] 실시예 129 및 130

[1152] 8-((2S)-4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드

로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(129-130)

[1153]

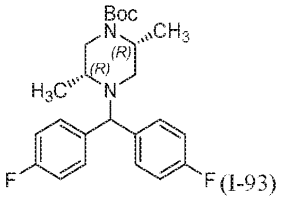
[1154] 실온에서 아세토니트릴 (2 mL) 중 (S)-5-메틸-8-(2-메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 TFA 염 (70 mg, 0.176 mmol)의 용액에 DIPEA (0.092 mL, 0.528 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 15분 동안 가열하고, 1-(클로로(4-플루오로페닐)메틸)-4-플루오로-2-메톡시벤젠 (47.3 mg, 0.176 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 부분입체이성질체 혼합물을 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 (Inj. Vol.: 10 기기 방법: 3gr-15%-100 bar 공용매: 메탄올 + 아세토니트릴 (1:1) 중 0.2% NH_4OH 칼럼: 키랄셀 OJH (250 x 4.6) mm). 부분입체이성질체 혼합물을 분리하여 부분입체이성질체 1 (호모키랄) 및 부분입체이성질체 2 (호모키랄)를 수득하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[1155] 실시예 129: 부분입체이성질체 1: (3 mg, 3.3% 수율); LCMS: m/z = 516.2 (M+H); rt 2.242분; LCMS 방법 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃. 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.12 (t, J=8.9 Hz, 2H), 6.93-6.75 (m, 2H),6.04 (s, 1H), 4.87 (br. s., 1H), 4.72 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.46-3.37 (m, 1H), 3.34(br. s., 1H), 2.88 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.61-2.52 (m, 1H), 2.35 (dd, J=11.7, 3.4 Hz, 1H), 2.18 -2.03 (m, 1H), 1.24-1.09 (m, 3H). F

[1156] 실시예 130: 부분입체이성질체 2: (4.5 mg, 4.81% 수율); LCMS: m/z = 516.3 (M+H); rt 1.329분; LCMS 방법 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m,1H), 7.45 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.19-7.03 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.88-6.75 (m, 2H), 6.04 (s,1H), 4.89 (br. s., 1H), 4.70 (s, 1H), 3.87-3.72 (m, 3H), 3.53 (s, 3H), 3.41-3.34 (m, 2H), 2.94 (dd, J=12.7, 6.8 Hz, 1H), 2.79-2.67 (m, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 2.14 (t, J=11.1Hz, 1H), 1.34-1.08 (m, 4H).

[1157] 중간체 93

[1158] tert-부틸 (2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



(I-93)

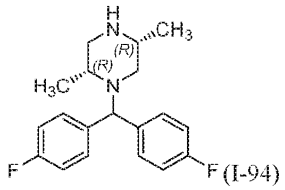
[1159]

[1160] 실온에서 아세토니트릴 (20 mL) 중 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (130 mg, 0.545 mmol)의 용액에 tert-부틸 (2R,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (128 mg, 0.599 mmol) 및 DIPEA (0.285 mL, 1.634 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 24 g 플래쉬 칼럼을 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 30% EtOAc로 용리시키

면서 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 58.2% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 417.4 (M+H); rt 1.72분. LCMS 방법: M. 상 A:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B:10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95) 방법:%B: 0분-20:2분-100: 2.3분-100 유량: 0.7 mL/분 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm.

[1161] 중간체 94

[1162] (2R,5R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl

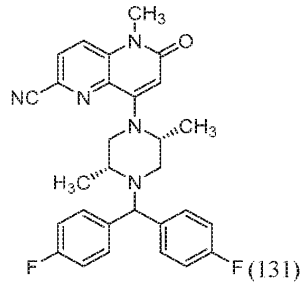
[1163] 

(I-94)

[1164] 0℃에서 디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 (2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.288 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl (0.088 mL, 2.88 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 1:1 디에틸 에테르: 석유 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 (2R,5R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl (100 mg, 58.4% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 317.4 (M+H); rt 1.38분. LCMS 방법: 이동상 A: 완충제:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제:아세토니트릴 (5:95) 방법: %B: 0분-20%: 1.1분 -90%:1.7분-90% 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 유량: 0.7 mL/분.

[1165] 실시예 131

[1166] 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

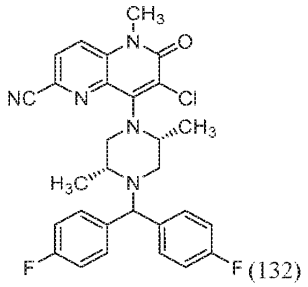
[1167] 

(131)

[1168] 실온에서 아세토니트릴 (5 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (100 mg, 0.300 mmol)의 용액에 (2R,5R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl (116 mg, 0.330 mmol) 및 DIPEA (0.157 mL, 0.900 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30% B에서 2분 유지, 25분에 걸쳐 30-72% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (16.2 mg, 10.4% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 500.2 (M+H); rt 2.303분; LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.35 (dd, J=8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.25-7.07 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.30 (s, 1H),4.50 (br. s., 1H), 3.53 (s, 3H), 3.36 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H),2.37 (dd, J=12.2, 3.9 Hz, 1H), 1.34-1.23 (m, 3H), 1.19 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[1169] 실시예 132

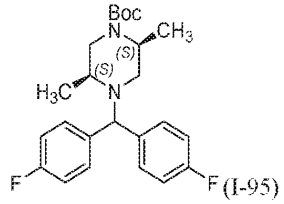
[1170] 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1171] 
(132)

[1172] 실온에서 디클로로메탄 (2 mL) 중 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (30 mg, 0.060 mmol)의 용액에 NCS (16.04 mg, 0.120 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 10% $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 50% B에서 0분 유지, 15분에 걸쳐 50-77% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (7.6 mg, 23.7% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 534.3 (M+H); rt 1.534분. LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23 (s, 2H), 7.64-7.45 (m, 4H), 7.24-7.07 (m, 4H), 4.88 (s,1H), 4.16 (br. s., 1H), 3.83-3.56 (m, 4H), 3.01-2.83 (m, 2H), 2.48 (br. s., 1H), 2.45-2.36 (m,1H), 1.24 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.76 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[1173] 중간체 95

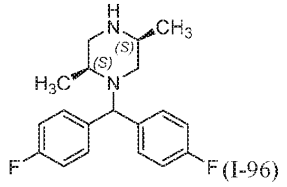
[1174] tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[1175] 
(I-95)

[1176] 실온에서 아세토니트릴 (20 mL) 중 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (200 mg, 0.838 mmol)의 용액에 tert-부틸 (2S,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (198 mg, 0.922 mmol) 및 DIPEA (0.439 mL, 2.51 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 밤새 가열하고, 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 DCM (100 mL) 중에 용해시키고, 물 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 24 g 플래쉬 칼럼을 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 30% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 51.8% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 417.4 (M+H); rt 1.74분. LCMS 방법: 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95) 방법: %B: 0분-20%:1.1분 -90%: 1.7분-90% 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 유량: 0.7 mL/분.

[1177] 중간체 96

[1178] (2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진



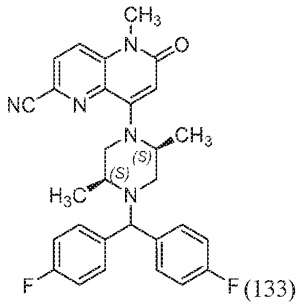
(I-96)

[1179]

[1180] 0℃에서 디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.288 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl (0.088 mL, 2.88 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르:석유 에테르 (1:1)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 (2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl (90 mg, 61.3% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 317.4 (M+H); rt 1.30분. LCMS 방법: 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95) 방법: %B: 0분-20%:1.1분 -90%: 1.7분-90% 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 유량: 0.7 mL/분.

[1181] 실시예 133

[1182] 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



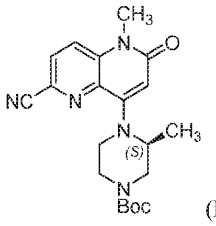
(133)

[1183]

[1184] 실온에서 아세토니트릴 (5 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (70 mg, 0.210 mmol)의 용액에 (2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl (82 mg, 0.231 mmol) 및 DIPEA (0.110 mL, 0.630 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 15-55% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (8.7 mg, 7.8% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 500.2 (M+H); rt 2.296분. LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.50-7.29 (m,4H), 7.27-7.02 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.50 (br. s., 1H), 3.53 (s, 3H), 3.42-3.34(m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.36 (dd, J=11.5, 7.6 Hz, 1H), 1.34-1.22 (m,3H), 1.19 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[1185] 중간체 97

[1186] tert-부틸 (S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트



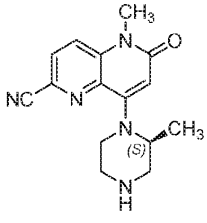
(I-97)

[1187]

[1188] 실온에서 아세토니트릴 (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (361 mg, 1.800 mmol)의 용액에 DIPEA (0.786 mL, 4.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 15분 동안 가열하고, 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (500 mg, 1.500 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조 잔류물을 24 g 플래쉬 칼럼을 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 30% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 31.6% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 384.4 (M+H); rt 1.49분. LCMS 방법: 이동상 A:완충제:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제:아세토니트릴 (5:95) 방법: %B: 0분-20%:1.1분 -90%:1.7분-90% 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 유량: 0.7 mL/분.

[1189] 중간체 98

[1190] (S)-5-메틸-8-(2-메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA



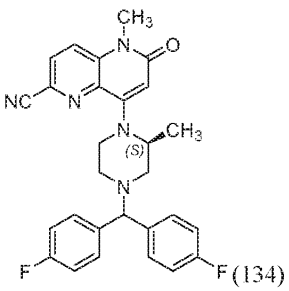
(I-98)

[1191]

[1192] 0℃에서 DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.313 mmol)의 용액에 TFA (0.241 mL, 3.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르:디에틸 에테르의 혼합물 (1:1)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 (S)-5-메틸-8-(2-메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (130 mg, 91% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 284.2 (M+H); rt 0.46분. LCMS 방법: 이동상 A:10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (5:95) 방법:%B: 0분-20%: 1.1분 -90%:1.7분-90% 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 유량: 0.7 mL/분.

[1193] 실시예 134

[1194] (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(134)

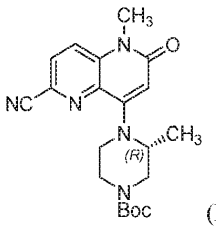
[1195]

[1196] 실온에서 아세토니트릴 (2 mL) 중 (S)-5-메틸-8-(2-메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-

카르보니트릴, TFA (40 mg, 0.101 mmol)의 용액에 DIPEA (0.053 mL, 0.302 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 15분 동안 가열하고, 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (24.02 mg, 0.101 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 15-55% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (S)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (7.7 mg, 15.0% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 486.3 (M+H); rt 2.22분. LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm), 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.19 (m, 1 H), 8.06-8.10 (m, 1 H), 7.43-7.57 (m, 4 H), 7.11-7.20 (m, 4 H), 6.04 (s, 1 H), 4.82-4.92 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.35-3.47 (m, 2 H), 2.74-2.84 (m, 1 H), 2.60-2.70 (m, 1 H), 2.31-2.42 (m, 1 H), 2.10-2.21 (m, 1 H), 1.21 (d, J=6.6 Hz, 3 H).

[1197] 중간체 99

[1198] tert-부틸 (R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트



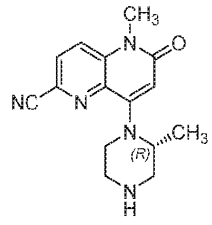
(I-99)

[1199]

[1200] 실온에서 아세토니트릴 (5 mL) 중 tert-부틸 (R)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (144 mg, 0.720 mmol)의 용액에 DIPEA (0.314 mL, 1.800 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 15분 동안 가열하고, 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (200 mg, 0.600 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 밤새 가열하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 tert-부틸 (R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 33.0% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 384.4 (M+H); rt 1.50분. LCMS 방법: 이동상 A: 완충제:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95) 방법:%B: 0분-20%:1.1분 -90%:1.7분-90% 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 유량: 0.7 mL/분.

[1201] 중간체 100

[1202] (R)-5-메틸-8-(2-메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA



(I-100)

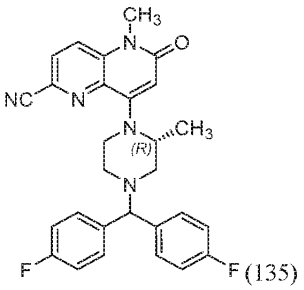
[1203]

[1204] 0℃에서 DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.313 mmol)의 용액에 TFA (0.241 mL, 3.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르: EtOAc의 혼합물 (1:1)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 (R)-5-메틸-8-(2-메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히

드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (130 mg, 91% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 284.4 (M+H); rt 0.46분. LCMS 방법: 이동상 A: 완충제:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제:아세토니트릴 (5:95) 방법:%B: 0분-20%: 1.1분 -90%: 1.7분-90% 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 유량: 0.7 mL/분.

[1205] 실시예 135

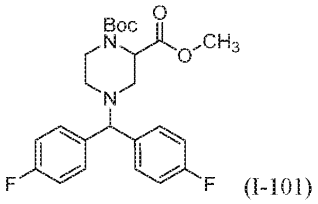
[1206] (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1207] 
(135)

[1208] 실온에서 아세토니트릴 (5 mL) 중 용액 (R)-5-메틸-8-(2-메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (100 mg, 0.252 mmol)에 DIPEA (0.132 mL, 0.755 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 15분 동안 가열하고, 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (60.1 mg, 0.252 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30% B에서 3분 유지, 25분에 걸쳐 30-70% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (17.7 mg, 14.3% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 486.3 (M+H); rt 2.223분. LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.61-7.41 (m,4H), 7.27-7.05 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 4.87 (br. s., 1H), 4.43 (s, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.45-3.34(m, 2H), 2.79 (d, J=9.3 Hz, 1H), 2.71-2.61 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.20-2.12 (m, 1H),1.32-1.13 (m, 3H).

[1209] 중간체 101

[1210] 1-(tert-부틸) 2-메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1,2-디카르복실레이트

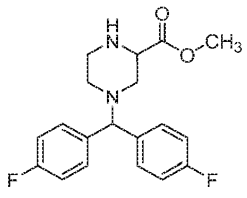
[1211] 
(I-101)

[1212] 실온에서 아세토니트릴 (20 mL) 중 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (4 g, 16.76 mmol)의 용액에 1-(tert-부틸) 2-메틸 피페라진-1,2-디카르복실레이트 (8.19 g, 33.5 mmol), DIPEA (5.85 mL, 33.5 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 24 g 플래쉬 칼럼을 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 30% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 1-(tert-부틸) 2-메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1,2-디카르복실레이트 (5 g, 26.4% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 447.6 (M+H); rt 2.22분. LCMS 방법: 이동상 A: 완충제:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제:아세토니트릴 (5:95) 방법:%B: 0분-20%:1.1분 -90%:1.7분-90% 칼

럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 유량: 0.7 mL/분.

[1213] 중간체 102

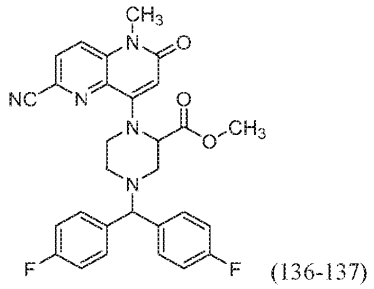
[1214] 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트, HCl

[1215]  (I-102)

[1216] 실온에서 디옥산 (5 mL) 중 1-(tert-부틸) 2-메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1,2-디카르복실레이트 (1 g, 2.240 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 HCl (5.60 mL, 22.40 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 석유 에테르:디에틸 에테르의 혼합물 (1:1) 중에서 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트, HCl (900 mg, 94% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 347.2 (M+H); rt 2.67분. LCMS 방법: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm- 2.6 μm) M상 A: 물:아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄 M상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄.

[1217] 실시예 136 내지 137

[1218] 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트

[1219]  (136-137)

[1220] 실온에서 아세토니트릴 (5 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (200 mg, 0.600 mmol)의 용액에 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트, HCl (230 mg, 0.600 mmol) 및 DIPEA (0.314 mL, 1.800 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM (2 x 100 mL)으로 추출하고, 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 24 g 플래쉬 칼럼 및 석유 에테르 중 100% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 거울상이성질체 혼합물을 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리 (칼럼: 룩스 C5 (250 x30x5) PRHP112F250-0001 이동상 A- 조 순도:-이동상 B-메탄올:아세토니트릴 (70:30) 중 0.1% DEA 용해도: DMSO:메탄올 유량: 35 구배 ISO)에 의해 실시예 136 (거울상이성질체 1) 및 실시예 137 (거울상이성질체 2)을 수득하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

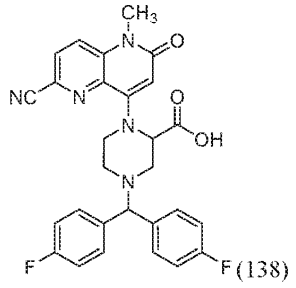
[1221] 실시예 136: 거울상이성질체 1: (8.9 mg, 2.8% 수율); LCMS: m/z = 530.2 (M+H); rt 2.18분; LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄, B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.54-7.34 (m,4H), 7.30-7.06 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 4.47 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60-3.38(m, 5H), 3.28 (d, J=11.7 Hz, 1H), 2.80 (d, J=9.5 Hz, 1H), 2.54 (d, J=6.6 Hz, 1H), 2.45 (dd, J=11.4, 3.3 Hz, 1H), 2.24-2.11 (m, 1H).

[1222] 실시예 137: 거울상이성질체 2: (8.4 mg, 2.6% 수율); LCMS: m/z = 530.3 (M+H); rt 2.183분. LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 유량: 1.1

mL/분 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.54-7.37 (m,4H), 7.29-7.07 (m, 4H), 6.14 (s, 1H), 5.80 (br. s., 1H), 4.46 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.60-3.40(m, 5H), 3.28 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.80 (d, J=10.3 Hz, 1H), 2.45 (dd, J=11.5, 3.4 Hz, 1H), 2.20 (td, J=11.1, 4.5 Hz, 1H).

[1223] 실시예 138

[1224] 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실산

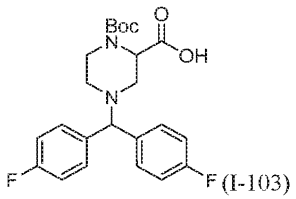
[1225] 

(138)

[1226] 실온에서 DMF (2 mL) 중 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (60 mg, 0.113 mmol)의 용액에 염화리튬 (48.0 mg, 1.133 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 150℃에서 30분 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 시린지 필터를 통해 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 12% B에서 2분 유지, 25분에 걸쳐 12-42% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실산 (8.9 mg, 14.2% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 516.2 (M+H); rt 1.702분. LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ 8.08 (dd, J=8.9, 4.3 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=9.0, 5.1 Hz,1H), 7.62-7.36 (m, 4H), 7.13-6.94 (m, 4H), 6.22 (s, 1H), 5.89 (br. s.,1H), 4.40 (s, 1H), 3.79-3.68 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 2H), 2.96 (d, J=11.0 Hz,1H), 2.52 (dd, J=11.5, 3.7 Hz, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H).

[1227] 중간체 103

[1228] 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산

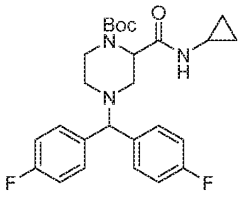
[1229] 

(I-103)

[1230] THF (10 mL) 및 물 (5 mL) 중 1-(tert-부틸) 2-메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1,2-디카르복실레이트 (1.8 g, 4.03 mmol)의 용액에 LiOH (0.483 g, 20.16 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물 중에 용해시키고, 수성 층을 디에틸 에테르 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 수성 층을 1.5 N HCl을 사용하여 산성화시키고, EtOAc (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 농축시켜 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산 (1.5 g, 61.1% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 433.4 (M+H); rt 1.39분. LCMS 방법: 이동상 A: 완충제:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제:아세토니트릴 (5:95) 방법: %B: 0분-20%: 1.1분 -90%: 1.7분-90% 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 유량: 0.7 mL/분.

[1231] 중간체 104

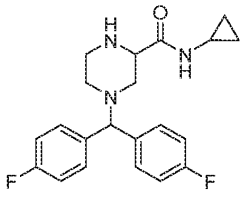
[1232] tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(시클로프로필카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트

[1233]  (I-104)

[1234] 실온에서 DMF (2 mL) 중 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산 (500 mg, 1.156 mmol)의 용액에 HATU (528 mg, 1.387 mmol), DIPEA (0.606 mL, 3.47 mmol) 및 시클로프로판아민 (0.160 mL, 2.312 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 24 g 플래쉬 칼럼 및 석유 에테르 중 40% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(시클로프로필카르바모일) 피페라진-1-카르복실레이트 (450 mg, 79% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 472.2 (M+H); rt 3.434분. LCMS 방법: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm). M상 A: 물:아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄 M상 B: 물:아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄.

[1235] 중간체 105

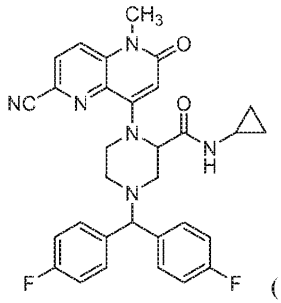
[1236] 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드, HCl

[1237]  (I-105)

[1238] 실온에서 디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(시클로프로필카르바모일)피페라진-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.742 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 HCl (5 mL, 20.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르: 디 에틸 에테르의 혼합물 (1:1)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드, HCl (300 mg, 50.5% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 372.5 (M+H); rt 1.46분. LCMS 방법: 이동상 A: 완충제:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제:아세토니트릴 (5:95) 방법:%B: 0분-20%: 1.1분 -90%: 1.7분 -90% 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 유량: 0.7 mL/분.

[1239] 실시예 139 내지 140

[1240] 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드

[1241]  (139-140)

[1242] 실온에서 아세토니트릴 (5 mL) 중 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드,

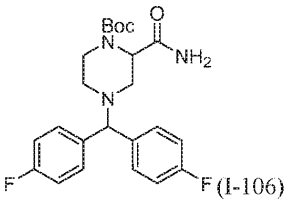
HCl (98 mg, 0.240 mmol)의 용액에 DIPEA (0.126 mL, 0.720 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 15분 동안 가열하고, 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (80 mg, 0.240 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 밤새 가열하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM (100 mL) 중에 용해시키고, 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 24 g 플래쉬 칼럼 및 석유 에테르 중 100% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 15-60% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-N-시클로프로필피페라진-2-카르복스아미드를 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리: 칼럼: C2/160(250 X 20) mm, 5 마이크로미터 M. 상 A: M. 상 B: 메탄올 중 0.1% DEA. 유량: 20 mL/분 시간 (분)/%B: 0/100, 15/100. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[1243] 실시예 139: 거울상이성질체 1: (6.4 mg, 4.6% 수율); LCMS: m/z = 555.3 (M+H); rt 2.001분; LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄. 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.04-8.10 (m, 1 H), 7.76-7.80 (m, 1 H), 7.41-7.48 (m, 4 H), 7.10-7.19 (m, 4 H), 6.07 (s, 1 H), 5.33 (br s, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.77-3.87 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.44-3.50 (m, 1 H), 3.17-3.24 (m, 1 H), 2.71-2.78 (m, 1 H), 2.58-2.65 (m, 1 H), 2.33 (s, 1 H), 2.13-2.22 (m, 1 H), 0.54-0.75 (m, 2 H), 0.29-0.48 (m, 2 H).

[1244] 실시예 140: 거울상이성질체 2: (5.6 mg, 4.1% 수율); LCMS: m/z = 555.3 (M+H); rt 2.001분; LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.03-8.11 (m, 1 H), 7.78 (d, J=3.9 Hz, 1 H), 7.40-7.47 (m, 4 H), 7.09-7.19 (m, 4 H), 6.07 (s, 1 H), 5.31-5.37 (m, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.77-3.87 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.44-3.50 (m, 1 H), 3.17-3.23 (m, 1 H), 2.72-2.78 (m, 1 H), 2.59-2.66 (m, 1 H), 2.34 (br d, J=1.7 Hz, 1 H), 2.14-2.23 (m, 1 H), 0.64-0.73 (m, 1 H), 0.54-0.63 (m, 1 H), 0.40-0.49 (m, 1 H), 0.29-0.38 (m, 1 H).

[1245] 중간체 106

[1246] tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-카르바모일피페라진-1-카르복실레이트

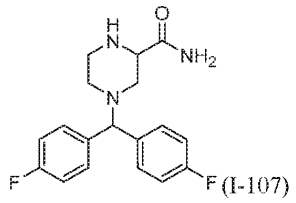
[1247] 

(I-106)

[1248] 실온에서 DMF (2 mL) 중 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-2-카르복실산 (500 mg, 1.156 mmol)의 용액에 HATU (879 mg, 2.312 mmol), DIPEA (0.606 mL, 3.47 mmol) 및 염화암모늄 (124 mg, 2.312 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 24 g 플래쉬 칼럼 및 석유 에테르 중 30% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-카르바모일피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 52.1% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 432.4 (M+H); rt 1.81분. LCMS 방법: 이동상 A: 완충제:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95) 방법: %B: 0분-20%: 1.1분 -90%: 1.7분-90% 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 유량: 0.7 mL/분.

[1249] 중간체 107

[1250] 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복스아미드



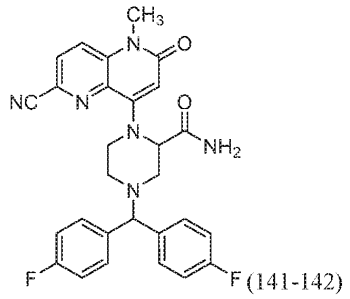
(I-107)

[1251]

[1252] 실온에서 디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-카르바모일피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.232 mmol)의 용액에 1,4-디옥산 중 HCl (0.579 mL, 2.318 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르: 디에틸 에테르의 혼합물 (1:1)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복스아미드, HCl (75 mg, 45.9% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 332.3 (M+H); rt 1.25분. LCMS 방법: 이동상 A: 완충제:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제:아세토니트릴 (5:95) 방법:%B: 0분-20%: 1.1분 -90%: 1.7분-90% 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 유량: 0.7 mL/분.

[1253] 실시예 141 및 142

[1254] 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드



(141-142)

[1255]

[1256] 실온에서 아세토니트릴 (5 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (200 mg, 0.600 mmol)의 용액에 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복스아미드, HCl (221 mg, 0.600 mmol) 및 DIPEA (0.314 mL, 1.800 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 거울상이성질체 혼합물을 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리 방법 (칼럼: DAD-1 셀룰로스-2 (250 X 4.6 mm), 5 μm, DAD-2 셀룰로스-4 (250 X 4.6 mm), 5 마이크로미터 이동상: 아세토니트릴:메탄올:70:30 중 0.1% DEA 유량: 2.0 mL/분)에 의해 실시예 141 (거울상이성질체 1) 및 실시예 142 (거울상이성질체 2)를 수득하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

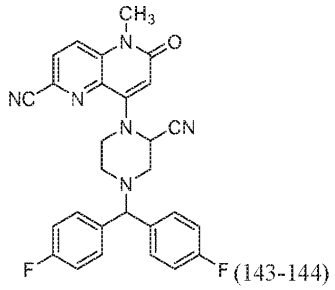
[1257] 실시예 141: 거울상이성질체 1: (5.9 mg,, 1.9% 수율); LCMS: m/z = 515.2 (M+H); rt 1.846분; LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57-7.34 (m,4H), 7.28-7.06 (m, 5H), 6.99 (br. s., 1H), 6.08 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 4.45 (s, 1H), 3.86 -3.69 (m, 1H), 3.62-3.41 (m, 4H), 3.28 (br. s., 1H), 2.75 (d, J=10.0 Hz, 1H), 2.38 (dd, J=11.9, 3.8 Hz, 1H), 2.26-2.11 (m, 1H).

[1258] 실시예 142: 거울상이성질체 2: (6.4 mg, 2.1% 수율); LCMS: m/z = 515.2 (M+H); rt 1.846분; LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.61-7.38 (m,4H), 7.31-7.05 (m, 5H), 6.99 (br. s.,

1H), 6.08 (s, 1H), 5.33 (br. s., 1H), 4.45 (s, 1H), 3.85 -3.71 (m, 1H), 3.61-3.42 (m, 4H), 3.28 (br. s., 1H), 2.75 (d, J=10.3 Hz, 1H), 2.38 (dd, J=11.7,3.9 Hz, 1H), 2.25-2.11 (m, 1H).

[1259] 실시예 143 및 144

[1260] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-시아노피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1261] 
(143-144)

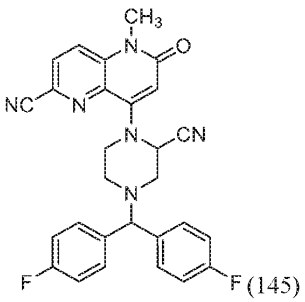
[1262] 0℃에서 DCM (5 mL) 중 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드 (200 mg, 0.389 mmol)의 용액에 TEA (0.217 mL, 1.555 mmol) 및 트리플루오로아세트산 무수물 (0.110 mL, 0.777 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 추출하고, 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 거울상이성질체 혼합물을 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: MPB: 0.1% DEA 아세토니트릴, 칼럼: 셀룰로스-C5 (30*250mm), 5 μm 구배:-시간: 0.00 20.00%의 B Conc.: 100 100 유량: 30 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[1263] 실시예 143: 거울상이성질체 1: (2.4 mg, 1.2% 수율); LCMS: m/z = 497.2 (M+H); rt 2.096분. A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.52 (dt, J=8.6, 5.5 Hz, 4H), 7.30-7.10 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 5.89 (br. s., 1H), 4.67 (s, 1H), 3.58 (s, 3H),3.48 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.10 (d, J=11.7 Hz, 1H) 2.90-2.86 (m, 1H), 2.28 (t, J=11.4 Hz, 1H) (1개의 양성자가 DMSO-d_6 잔류 피크와 병합됨).

[1264] 실시예 144: 거울상이성질체 2: (2 mg, 1.0% 수율); LCMS: m/z = 497.2 (M+H); rt 2.097분. LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 유량: 1.1 mL/분. 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.62-7.41 (m,4H), 7.21 (td, J=8.9, 2.3 Hz, 4H), 6.35 (s, 1H), 5.89 (br. s., 1H), 4.67 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.47(d, J=11.5 Hz, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.10 (d, J=11.7 Hz, 1H), 2.93-2.82 (m, 1H), 2.32 -2.21 (m, 1H).

[1265] 실시예 145

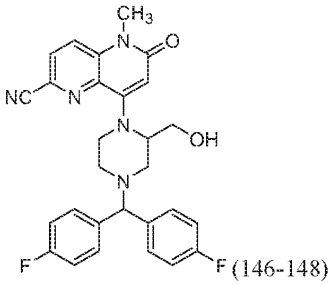
[1266] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-시아노피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1267] 
(145)

[1268] 0℃에서 DCM (5 mL) 중 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복스아미드 (30 mg, 0.058 mmol)의 용액에 TEA (0.033 mL, 0.233 mmol) 및 트리플루오로아세트산 무수물 (0.016 mL, 0.117 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 10% $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 추출하였다. 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 선파이어 C18, 21 x 150 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄 및 아세트산, pH-4.5; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 9분에 걸쳐 50-70% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-시아노피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (2.5 mg, 8.4% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 497.2 (M+H); rt 2.02분. LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.52 (dt, J=8.7, 5.6 Hz, 4H), 7.32-7.12 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 5.89 (br. s., 1H), 4.67 (s, 1H), 3.58 (s, 3H),3.47 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.26 (br. s., 1H), 3.10 (d, J=12.5 Hz, 1H), 2.87 (d, J=13.4 Hz, 1H), 2.28(t, J=10.4 Hz, 1H). 1개의 양성자 피크가 수분 피크에 의해 가려짐.

[1269] 실시예 146 내지 148

[1270] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1271] 
(146-148)

[1272] 실온에서 아세토니트릴 (5 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (650 mg, 1.951 mmol)의 용액에 (4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-일)메탄올, HCl (692 mg, 1.951 mmol) 및 DIPEA (1.022 mL, 5.85 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 밤새 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 화합물을 이스코® (24 g 실리카 겔 칼럼 사용; 20% -40% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하였다. 분획을 감압 하에 거울상이성질체 혼합물로 농축시켰다. 화합물을 추가로 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 선파이어 C18, 19 x 150 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄 및 아세트산, pH-4.5; 이동상 B: 메탄올: 아세토니트릴 (1:1); 구배: 20분에 걸쳐 60-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[1273] 실시예 146: 라세미체: 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리 (칼럼: 셀룰로스 C2 (250 * 21 mm) 5 마이크로미터 이동상 A: 아세토니트릴:IPA (90:10) 중 0.1% DEA 이동상 B: 유량: 20 mL/분)에 의해 거울상이성질체 1 및 거울상이성질체 2를 수득하였다.

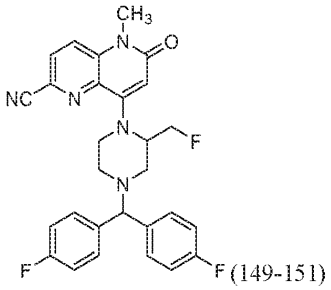
[1274] 실시예 147: 거울상이성질체 1: (7.5 mg, 0.7% 수율); LCMS: m/z = 502.3 (M+H); rt 1.525분; LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1 H), 8.04-8.07 (m, 1 H), 7.46-7.51 (m, 4 H), 7.12-7.19 (m, 4 H), 6.02 (s, 1 H), 4.90-4.99 (m, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 3.80-3.87 (m, 1 H), 3.65-3.70 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.35-3.44 (m, 2 H), 3.27-3.33 (m, 1 H), 2.86-2.95 (m, 1 H), 2.27-2.32 (m, 1 H), 2.05-2.18 (m, 1 H).

[1275] 실시예 148: 거울상이성질체 2: (5.7 mg, 0.5% 수율); LCMS: m/z = 502.3 (M+H); rt 1.522분; LCMS 방법: A:

95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12-8.16 (m, 1 H), 8.04-8.07 (m, 1 H), 7.46-7.51 (m, 4 H), 7.12-7.18 (m, 4 H), 6.02 (s, 1 H), 4.91-5.01 (m, 1 H), 4.41 (s, 1 H), 3.82-3.86 (m, 1 H), 3.65-3.70 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 2.87-2.94 (m, 1 H), 2.81-2.84 (m, 1 H), 2.27-2.32 (m, 1 H), 2.10-2.18 (m, 1 H), (2개의 양성자 피크가 수분 피크에 의해 가려짐).

[1276] 실시예 149 내지 151

[1277] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(플루오로메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1278] 

(149-151)

[1279] 0℃에서 DCM (5 mL) 중 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (140 mg, 0.279 mmol)의 용액에 DAST (0.037 mL, 0.279 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응물을 $NaHCO_3$ 용액으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 거울상이성질체 혼합물 (실시예 149)을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다 (정제용 LCMS 방법: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30% B에서 5분 유지, 20분에 걸쳐 30-66% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃). 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

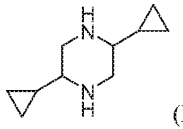
[1280] 실시예 149: 라세미체: 거울상이성질체 혼합물의 키랄 분리 (칼럼: 룩스-셀룰로스 C4 (250 X 21.2) mm, 5 마이크로미터 M. 상 A: M. 상 B: 메탄올 유량: 20 mL/분 등용매)에 의해 거울상이성질체 1 및 거울상이성질체 2를 수득하였다.

[1281] 실시예 150: 거울상이성질체 1: (2 mg, 1.4% 수율); LCMS: m/z = 504.2 (M+H); rt 2.20분; LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.05-8.12 (m, 1 H), 7.44-7.55 (m, 4 H), 7.12-7.20 (m, 4 H), 6.10 (s, 1 H), 5.28-5.39 (m, 1 H), 4.93-5.14 (m, 1 H), 4.55-4.74 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.48-3.55 (m, 4 H), 3.24-3.29 (m, 1 H), 2.82-2.89 (m, 2 H), 2.36-2.42 (m, 1 H), 2.13-2.21 (m, 1 H)

[1282] 실시예 151: 거울상이성질체 2: (2 mg, 1.4% 수율); LCMS: m/z = 504.2 (M+H); rt 2.207분; LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.06-8.11 (m, 1 H), 7.45-7.56 (m, 4 H), 7.13-7.20 (m, 4 H), 6.10 (s, 1 H), 5.28-5.38 (m, 1 H), 4.93-5.13 (m, 1 H), 4.56-4.74 (m, 1 H), 4.43 (s, 1 H), 3.48-3.56 (m, 4 H), 3.25-3.29 (m, 1 H), 2.81-2.88 (m, 2 H), 2.36-2.43 (m, 1 H), 2.12-2.23 (m, 1 H).

[1283] 중간체 108

[1284] 2,5-디시클로프로필피페라진, 디아세테이트 염



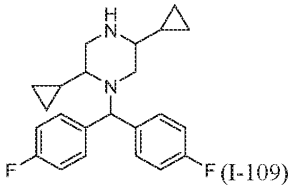
(I-108)

[1285]

[1286] 실온에서 아세트산 (5 mL) 중 2,5-디시클로프로필피라진 (100 mg, 0.624 mmol)의 용액에 산화백금 (IV) (35 mg, 0.154 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 배기시키고, 수소 풍선을 적용하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 수소 풍선을 제거하고, 반응 혼합물을 셀라이트 층을 통해 여과하였다. 여과물을 감압 하에 농축시켜 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 1:1 디에틸 에테르: 석유 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 2,5-디시클로프로필피페라진, 디아세트산 염 (130 mg, 52.2% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 167.4 (M+H); rt 0.45분. LCMS 방법: 이동상 A: 완충제:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95) 방법: %B: 0분-20%: 1.1분 -90%: 1.7분-90% 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 유량: 0.7 mL/분.

[1287] 중간체 109

[1288] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디시클로프로필피페라진



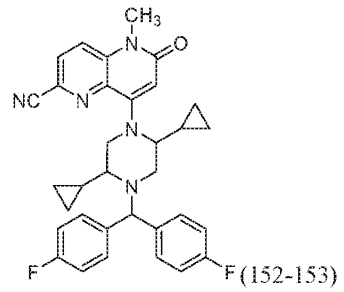
(I-109)

[1289]

[1290] 실온에서 아세토니트릴 (20 mL) 중 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (60 mg, 0.251 mmol)의 용액에 2,5-디시클로프로필피페라진 (41.8 mg, 0.251 mmol) 및 DIPEA (0.132 mL, 0.754 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 밤새 가열하였다. 조 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 24 g 플래쉬 칼럼 및 $CHCl_3$ 중 5% 메탄올을 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디시클로프로필피페라진 (40 mg, 16.0% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 369.4 (M+H); rt 1.65 및 1.71분. LCMS 방법: 이동상 A: 완충제:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제:아세토니트릴 (5:95) 방법:%B: 0분-20%: 1.1분 -90%: 1.7분-90% 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 유량: 0.7 mL/분.

[1291] 실시예 152 및 153

[1292] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디시클로프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(152-153)

[1293]

[1294] 실온에서 아세토니트릴 (2 mL) 중 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디시클로프로필피페라진 (65 mg, 0.176 mmol)의 용액에 DIPEA (0.092 mL, 0.529 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 10분 동안 교반하고, 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (58.8 mg, 0.176 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 이성질

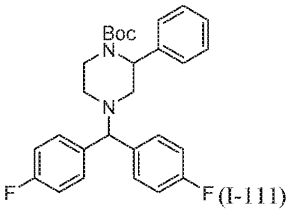
체 혼합물의 키랄 분리 (칼럼: 셀룰로스-C4 (250*21 mm) 5 μm; 이동상 A: 이동상 B: 메탄올 유량: 20 mL/분)에 의해 이성질체 1 및 이성질체 2를 수득하였다.

[1295] 실시예 152: 이성질체 1: (0.6 mg, 0.6% 수율); LCMS: m/z = 552.3 (M+H); rt 1.81분. LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄. 유량: 1.1 mL/분 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11-8.15 (m, 1 H), 8.03-8.09 (m, 1 H), 7.45-7.52 (m, 2 H), 7.28-7.34 (m, 2 H), 7.12-7.24 (m, 4 H), 6.07 (s, 1 H), 5.84 (s, 1 H), 3.91-3.97 (m, 1 H), 3.51-3.58 (m, 4 H), 2.79-2.84 (m, 1 H), 2.35-2.38 (m, 1 H), 1.99-2.06 (m, 1 H), 1.78-1.88 (m, 1 H), 0.98-1.11 (m, 1 H), 0.83-0.89 (m, 1 H), 0.67-0.74 (m, 1 H), 0.52-0.61 (m, 1 H), 0.41-0.48 (m, 2 H), 0.32-0.41 (m, 1 H), 0.23-0.31 (m, 1 H), -0.08--0.02 (m, 1 H), -0.28--0.15 (m, 1 H).

[1296] 실시예 153: 이성질체 2: (0.5 mg, 1.0% 수율); LCMS: m/z = 552.3 (M+H); rt 2.55분. LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18-8.09 (m, 1H), 8.09-7.99 (m, 1H), 7.48 (dd, J=8.0, 5.5Hz, 2H), 7.30 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 2H), 7.26-6.98 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.92 (br.s., 1H), 3.59-3.49 (m, 3H), 3.42 (d, J=1.0 Hz, 2H), 2.82 (d, J=9.0 Hz, 1H), 2.36 (br. s., 1H),2.03 (d, J=9.0 Hz, 1H), 1.83 (br. s., 2H), 0.86 (d, J=8.0 Hz, 1H), 0.70 (br. s., 1H),0.55 (d, J=5.0 Hz, 1H), 0.43 (br. s., 1H), 0.37 (br. s., 1H), 0.28 (d, J=5.5 Hz, 1H), -0.04 (d, J=4.5 Hz, 1H), -0.22 (br. s., 1H).

[1297] 중간체 111

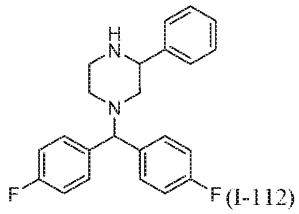
[1298] tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-페닐피페라진-1-카르복실레이트

[1299] 

[1300] 실온에서 아세토니트릴 (20 mL) 중 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (75 mg, 0.314 mmol)의 용액에 tert-부틸 2-페닐피페라진-1-카르복실레이트 (91 mg, 0.346 mmol) 및 DIPEA (0.165 mL, 0.943 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃로 밤새 가열하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 24 g 플래쉬 칼럼을 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 석유 에테르 중 30% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 생성물 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-페닐피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 65.2% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 465.5 (M+H); rt 1.63분. LCMS 방법: M. 상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95) 방법: %B: 0분-20:2분-100:2.3분-100 유량: 0.7 mL/분 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm.

[1301] 중간체 112

[1302] 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-페닐피페라진, HCl

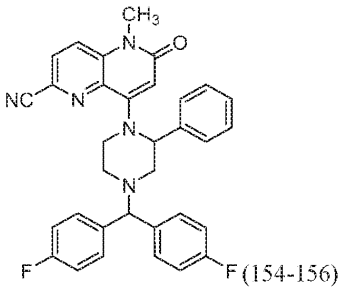
[1303] 

[1304] 0℃에서 디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-페닐피페라진-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.172 mmol)의 용액에 디옥산 중 HCl (0.052 mL, 1.722 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간

동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 석유 에테르:디에틸 에테르 (1:1)로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-페닐피페라진, HCl (60 mg, 58.8% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 365.4 (M+H); rt 0.80분. LCMS 방법: M. 상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95) 방법:%B: 0분-20:2분-100: 2.3분-100; 유량: 0.7 mL/분 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm.

[1305] 실시예 154 내지 156

[1306] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-페닐피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1307] 
(154-156)

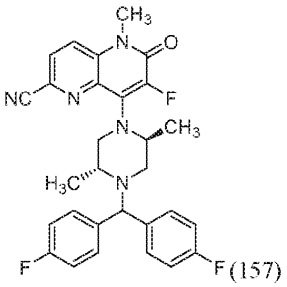
[1308] 실온에서 아세토니트릴 (2 mL) 중 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-페닐피페라진, HCl (80 mg, 0.200 mmol)의 용액에 DIPEA (0.105 mL, 0.599 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 10분 동안 교반하고, 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (66.5 mg, 0.200 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 밤새 가열하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 유기 층을 물 (50 mL) 및 염수 (50 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 실시예 154 (라세미체)를 수득하였다. 거울상이성질체를 키랄 HPLC를 사용하여 분리하였다. 키랄 분리 방법: 칼럼/치수: 룩스 아밀로스(Lux Amylose)-2 (250 X 4.6) mm, 5 μm; % CO_2: 85%; % 공용매: 에탄올 중 0.2% DEA 15%; 총 유량: 4.0 g/분; 배압: 100 bar; 온도: 30℃; UV: 225 nm.

[1309] 실시예 155: 거울상이성질체 1: (6.4 mg, 5.86% 수율); LCMS: m/z = 548.2 (M+H); rt 2.405분. LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃ 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14-8.20 (m, 1 H), 8.05-8.09 (m, 1 H), 7.41-7.51 (m, 4 H), 7.31-7.34 (m, 2 H), 7.24-7.29 (m, 2 H), 7.10-7.21 (m, 5 H), 6.00 (s, 1 H), 5.28-5.38 (m, 1 H), 4.50 (s, 1 H), 3.78-3.88 (m, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.25 (br d, J=16.4 Hz, 1 H), 2.61-2.77 (m, 3 H), 2.52-2.58 (m, 1 H).

[1310] 실시예 156: 거울상이성질체 2: (5.5 mg, 4.93% 수율); LCMS: m/z = 548.2 (M+H); rt 2.404분. LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50℃; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-8.18 (m, 1 H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.41-7.50 (m, 4 H), 7.31-7.34 (m, 2 H), 7.24-7.29 (m, 2 H), 7.10-7.21 (m, 5 H), 6.00 (s, 1 H), 5.27-5.38 (m, 1 H), 4.50 (s, 1 H), 3.76-3.89 (m, 1 H), 3.48 (s, 3 H), 3.21-3.28 (m, 1 H), 2.66-2.76 (m, 3 H), (1 H가 용매 잔류 피크에 의해 가려짐).

[1311] 실시예 157

[1312] 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



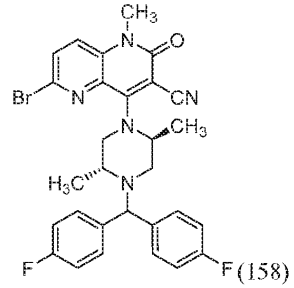
(157)

[1313]

[1314] 아세토니트릴 (1 mL) 중 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (50 mg, 0.055 mmol)의 용액에 ℃에서 물 (0.15 mL) 및 THF (0.15 mL) 중에 용해시킨 셀렉트플루오르 (19.50 mg, 0.055 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 두고, 0℃에서 교반하고, 실온으로 1.5시간에 걸쳐 가온한 다음, 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 31% B에서 2분 유지, 25분에 걸쳐 31-75% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (3.6 mg, 12.6% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 518.3 (M+H); rt 2.391분; 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26-8.03 (m, 2H), 7.67-7.50 (m, 4H), 7.15 (td, J=8.8, 6.4 Hz, 4H), 4.77 (s, 1H), 4.20 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.01 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.07-2.91 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.29 (d, J=9.8 Hz, 1H), 1.30 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.00 (d,J=6.4 Hz, 3H).

[1315] 실시예 158

[1316] 4-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(158)

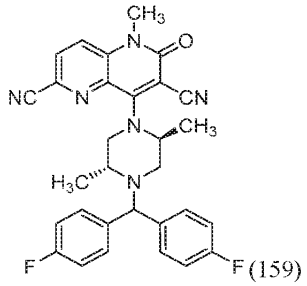
[1317]

[1318] 아세토니트릴 (10 mL) 중 6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.1 g, 0.243 mmol) 및 (2R,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl (0.077 g, 0.243 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.127 mL, 0.728 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 2시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 화합물을 콤비 (24 g 칼럼 실리카, 0-5% 메탄올/DCM로 용리시킴)에 의해 정제하여 4-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (65 mg, 38.7% 수율)을 반고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 580.2 (M+H); rt 2.30분. 방법: 칼럼-액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제:아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[1319] 실시예 159

[1320] 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티

리딘-2,7-디카르보니트릴



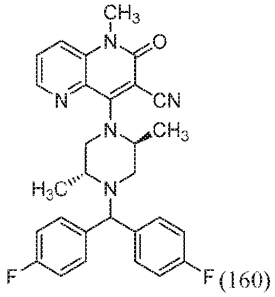
(159)

[1321]

[1322] NMP (1 mL) 중 4-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (50 mg, 0.086 mmol), dppf (2.88 mg, 5.19 μmol), 아연 (1.130 mg, 0.017 mmol) 및 시안화아연(20.30 mg, 0.173 mmol)의 교반 용액을 질소 분위기 하에 1분 동안 탈기하였다. 다음에, $Pd_2(dba)_3$ (7.92 mg, 8.64 μmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 12% B에서 2분 유지, 25분에 걸쳐 12-57% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (8.9 mg, 19.6% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 525.3 (M+H); rt 2.361분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=10.9, 5.3 Hz, 2H), 7.64 (dd, J=10.9, 5.5 Hz, 2H), 7.26-7.07 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.42 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.17-3.08 (m, 1H), 3.03 (br. s., 1H), 2.41 (d,J=12.0 Hz, 1H), 1.44 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.94-0.86 (m, 3H).

[1323] 실시예 160

[1324] 4-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(160)

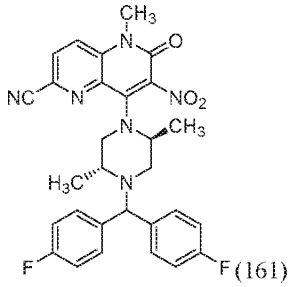
[1325]

[1326] 에틸 아세테이트 (2 mL) 중 4-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (50 mg, 0.086 mmol)의 교반 용액에 10% Pd-C (60 mg, 0.056 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수소 분위기 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 여과물을 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 20-75% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 4-((2S,5R)-4-(비

스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (18.9 mg, 43.8% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 500.3 (M+H); rt 2.5763분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.53 (d, J=3.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.67-7.44 (m, 4H), 7.15 (td, J=8.8, 2.9 Hz, 4H), 4.90 (br. s., 1H), 4.71 (s,1H), 4.26 (d, J=9.3 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.39 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.14 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.02 (d, J=6.4 Hz, 1H), 2.35 (d, J=11.7 Hz, 1H), 1.41 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.89 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[1327] 실시예 161

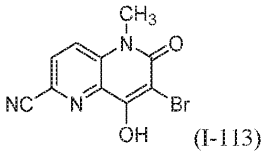
[1328] 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1329] 
(161)

[1330] 건조 아세토니트릴 (3 mL) 중 (2R,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl (78 mg, 0.222 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.032 mL, 0.185 mmol)에 이어서 6-시아노-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (70 mg, 0.185 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 20-75% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (82.8 mg, 80% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 545.2 (M+H); rt 2.383분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.29 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J=8.8, 5.4, 3.4 Hz, 4H), 7.13 (td, J=8.8, 1.7 Hz, 4H), 4.76 (s, 1H), 4.65 (d, J=5.9 Hz, 1H), 3.75 (dd, J=12.0, 2.9 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.11 (dd, J=11.4, 3.5 Hz, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.64 (d, J=11.5 Hz, 1H), 2.37-2.29 (m, 1H), 1.36 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[1331] 중간체 113

[1332] 7-브로모-8-히드록시-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

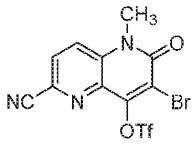
[1333] 
(I-113)

[1334] 건조 DMF (10 mL) 중 8-히드록시-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (1000 mg, 4.97 mmol)의 교반 용액에 NBS (973 mg, 5.47 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 잔류물을 수득하였다. 잔류물을 물 중에 용해시키고, 10분 동안 교반하였다. 고체

물질을 여과하고, 석유 에테르로 세척하여 7-브로모-8-히드록시-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.8 g, 56.9% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 282 (M+H); rt 1.599분. 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[1335] 중간체 114

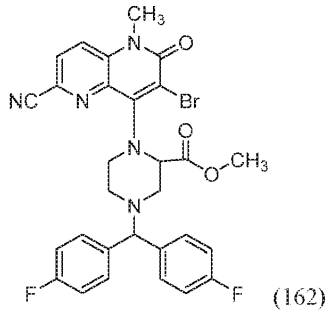
[1336] 3-브로모-6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트

[1337] 
(I-114)

[1338] 건조 DCM (10 mL) 중 7-브로모-8-히드록시-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.175 g, 0.625 mmol) 및 TEA (0.131 mL, 0.937 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (0.137 mL, 0.812 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석하고, 물에 이어서 염수 세척액으로 세척하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 3-브로모-6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (190 mg, 53.9% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 414 (M+H); rt 1.61분. 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[1339] 실시예 162

[1340] 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(3-브로모-6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트

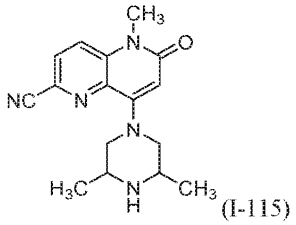
[1341] 
(162)

[1342] 아세토니트릴 (2 mL) 중 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-2-카르복실레이트, HCl (134 mg, 0.349 mmol) 및 DIPEA (0.127 mL, 0.728 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 다음에, 3-브로모-6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (120 mg, 0.291 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 85℃로 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 선파이어 C18, 19 x 150 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 16분에 걸쳐 50-80% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 17 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 메틸 4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-1-(3-브로모-6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-2-카르복실레이트 (5.4 mg, 3.01% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z = 610.1 (M+H); rt 2.330분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.21 (m, 1 H), 8.11-8.16 (m, 1 H), 7.42-7.51 (m, 4 H), 7.13-7.21 (m, 5 H), 4.78-4.83 (m, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 4.04-4.14 (m, 1 H), 3.74 (s, 3

H), 3.64 (s, 3 H), 3.52-3.59 (m, 1 H), 3.08-3.15 (m, 1 H), 2.69-2.75 (m, 1 H), 2.53-2.55 (m, 1 H), 2.35-2.41 (m, 1 H).

[1343] 중간체 115

[1344] 8-(3,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



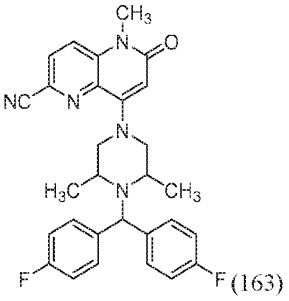
(I-115)

[1345]

[1346] 아세토니트릴 (10 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (300 mg, 0.900 mmol) 및 2,6-디메틸피페라진 (103 mg, 0.900 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.472 mL, 2.70 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 16시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 8-(3,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.22 g, 74.0% 수율)을 담갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 298.4 (M+H); rt 0.62분. 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[1347] 실시예 163

[1348] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



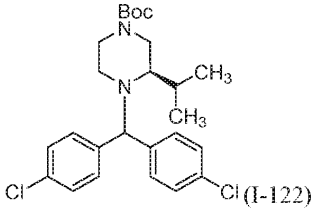
(163)

[1349]

[1350] 아세토니트릴 (5 mL) 중 8-(3,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (101 mg, 0.341 mmol) 및 비스(4-플루오로페닐)메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (150 mg, 0.426 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.223 mL, 1.277 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 16시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 15-55% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (7.1 mg, 3.3% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 500.3 (M+H); rt 2.410분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.3, 5.8 Hz, 4H), 7.13 (t, J=8.5 Hz, 4H), 6.09 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 3.83 (d, J=11.0 Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.15-2.96 (m, 4H), 1.18 (d, J=6.5 Hz, 6H).

[1351] 중간체 122

[1352] tert-부틸 (R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-카르복실레이트



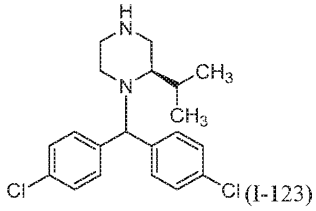
(I-122)

[1353]

[1354] 아세토니트릴 (4 mL) 중 (R)-1-Boc-3-이소프로필-피페라진 (100 mg, 0.438 mmol) 및 4,4'-(브로모메틸렌)비스(클로로벤젠) (180 mg, 0.569 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.229 mL, 1.314 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. DCM 중에 용해시킨 조 물질을 정제용 TLC 플레이트 상에 로딩하였다. 플레이트를 5% EA+PE를 사용하여 현상하고, 생성물을 표시하고, 실리카를 10% 메탄올/DCM 중에 용해시키고, 10분 동안 교반하고, 여과물을 감압 하에 제거하여 tert-부틸 (R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-카르복실레이트 (190 mg, 84% 수율)를 반고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 464.2 (M+H); rt 4.233분. 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[1355] 중간체 123

[1356] (R)-1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-이소프로필피페라진, HCl



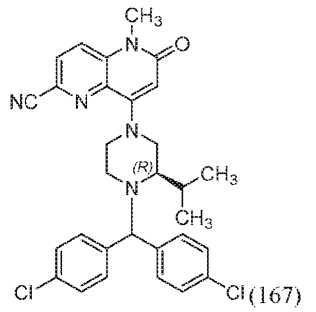
(I-123)

[1357]

[1358] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-카르복실레이트 (190 mg, 0.410 mmol)의 교반 용액에 디옥산 중 HCl (6 mL, 197 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 (R)-1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-이소프로필피페라진, HCl (160 mg, 81% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 363.3 (M+H); rt 1.92분. 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[1359] 실시예 167

[1360] (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



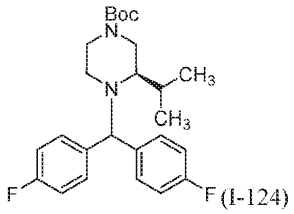
(167)

[1361]

[1362] 건조 아세토니트릴 (5 mL) 중 (R)-1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-이소프로필피페라진, HCl (0.07 g, 0.175 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.092 mL, 0.525 mmol)를 첨가하고, 이어서 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.064 g, 0.193 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 20% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 20-85% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (33.9 mg, 35.2% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 546.2 (M+H); rt 2.975분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.55-7.44 (m,4H), 7.44-7.31 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 3.81 (dd, J=13.0, 3.7 Hz, 1H), 3.62-3.44(m, 4H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.16-3.03 (m, 2H), 2.54 (br. s.,2H), 2.26 (d, J=8.6 Hz, 1H), 1.09 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[1363] 중간체 124

[1364] tert-부틸 (R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-카르복실레이트

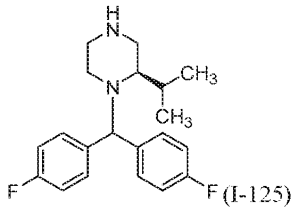
[1365] 

(I-124)

[1366] 아세토니트릴 (4 mL) 중 (R)-1-Boc-3-이소프로필-피페라진 (100 mg, 0.438 mmol) 및 비스(4-플루오로페닐)메탄올 (0.113 mL, 0.657 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.229 mL, 1.314 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. DCM 중에 용해시킨 조 물질을 정제용 TLC 플레이트 상에 로딩하였다. 플레이트를 5% EA+PE를 사용하여 현상하고, 생성물을 표시하고, 실리카를 10% 메탄올/DCM 중에 용해시키고, 10분 동안 교반하고, 여과물을 감압 하에 제거하여 tert-부틸 (R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-카르복실레이트 (80 mg, 34.4% 수율)를 반고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 431.4 (M+H); rt 1.80분. 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[1367] 중간체 125

[1368] (R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-이소프로필피페라진, HCl

[1369] 

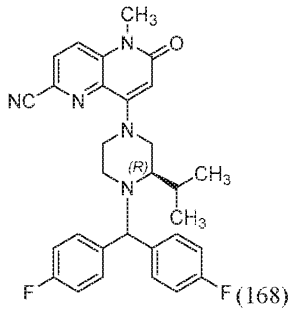
(I-125)

[1370] 건조 DCM (3 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.186 mmol)의 교반 용액에 디옥산 중 HCl (3.0 mL, 12.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 (R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-이소프로필피페라진, HCl (60 mg, 76% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 331.4 (M+H); rt 2.469분. (LCMS) 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 밀리-큐 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중

0.1%TFA; 구배: 4.0분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분, 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[1371] 실시예 168

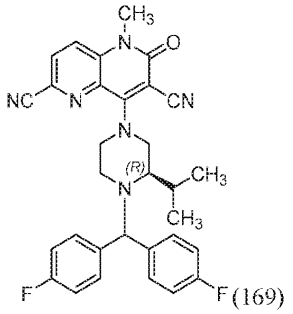
[1372] (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1373] 
(168)

[1374] 아세토니트릴 (2 mL) 중 (R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-이소프로필피페라진, HCl (60 mg, 0.164 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.086 mL, 0.491 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (59.9 mg, 0.180 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 9% B에서 2분 유지, 25분에 걸쳐 9-38% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (40.7 mg, 48.5% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 514.3 (M+H); rt 2.492분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.62-7.44 (m,4H), 7.28-7.06 (m, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 3.82 (dd, J=12.5, 3.9 Hz, 1H), 3.66-3.44 (m, 4H), 3.41-3.33 (m, 1H), 3.21-2.99 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 2.55 (br. s., 1H), 2.30-2.17 (m,1H), 1.09 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.94 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[1375] 실시예 169

[1376] (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴

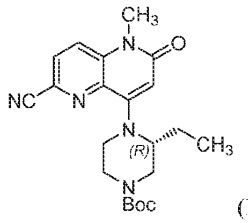
[1377] 
(169)

[1378] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-이소프로필피페라진, HCl (30 mg, 0.082 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.043 mL, 0.245 mmol) 및 3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (32.2 mg, 0.090 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세

토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35% B에서 0분 유지, 20분에 걸쳐 35-82% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-3-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (17.6 mg, 40.0% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 539.3 (M+H); rt 2.439분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.59-7.37 (m,4H), 7.27-7.05 (m, 4H), 5.56 (s, 1H), 4.26 (dd, J=13.2, 3.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J=12.7 Hz, 1H), 3.83-3.64 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.56 (d, J=14.7 Hz, 1H), 2.48 (d, J=3.9, Hz, 1H), 2.26 (dd, J=14.1, 7.2 Hz, 1H), 1.06 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.71 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[1379] 중간체 126

[1380] tert-부틸 (R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트



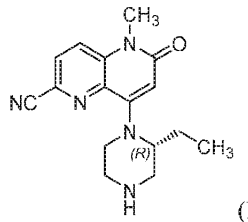
(I-126)

[1381]

[1382] DMA (2 mL) 중 (R)-1-BOC-3-에틸 피페라진 (100 mg, 0.467 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.244 mL, 1.400 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (171 mg, 0.513 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 16시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 화합물을 콤비 (40 g 칼럼 실리카, 100-80% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르로 용리시킴)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (180 mg, 87% 수율)를 반고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 398.2 (M+H); rt 2.702분. 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 X 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 25분에 걸쳐 40-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 5분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 2분에 걸쳐 100% B, 유량 1.5 mL/분; 구배: 4분에 걸쳐 100% B, 유량 1.5 mL/분.

[1383] 중간체 127

[1384] (R)-8-(2-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA



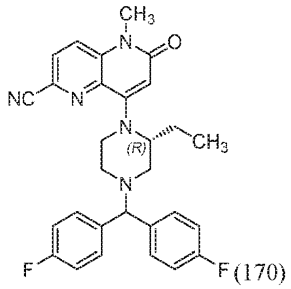
(I-127)

[1385]

[1386] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (180 mg, 0.453 mmol)의 교반 용액에 TFA (0.035 mL, 0.453 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 (R)-8-(2-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴의 TFA 염 (100 mg, 42.9% 수율)을 검으로서 수득하였다; LCMS: m/z = 298.4 (M+H); rt 0.66분. 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[1387] 실시예 170

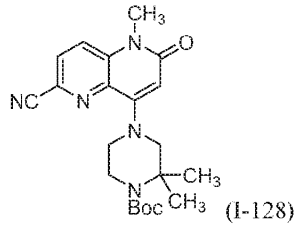
[1388] (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1389] 
(170)

[1390] 아세토니트릴 (3 mL) 중 (R)-8-(2-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (100 mg, 0.243 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.127 mL, 0.729 mmol) 및 4,4'-(클로로메틸렌) 비스(플루오로벤젠) (0.091 mL, 0.486 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 15-65% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (13.8 mg, 10.8% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 500.2 (M+H); rt 2.601분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.53 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.24-7.06 (m,4H), 6.02 (s, 1H), 4.63 (br. s., 1H), 4.40 (s, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.43 (d, J=6.6 Hz, 2H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.25 (dd, J=11.4, 3.3 Hz, 1H), 2.17-1.98 (m, 2H), 1.74-1.62 (m, 1H), 0.67 (t, J=7.5,Hz, 3H).

[1391] 중간체 128

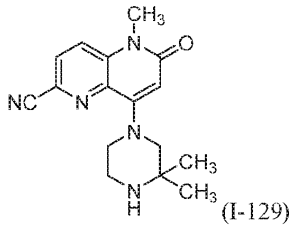
[1392] tert-부틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[1393] 
(I-128)

[1394] 아세토니트릴 (10 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.373 g, 1.120 mmol) 및 tert-부틸 2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.2 g, 0.933 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.489 mL, 2.80 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 화합물을 콤비 (24 g 칼럼 실리카, 50-60% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르로 용리시킴)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.22 g, 55.1% 수율)를 검으로서 수득하였다; LCMS: m/z = 398.4 (M+H); rt 0.65분. 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[1395] 중간체 129

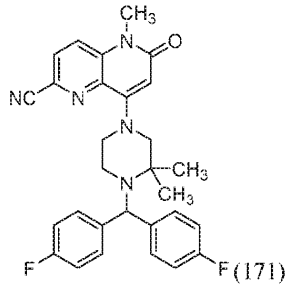
[1396] 8-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA

[1397] 
(I-129)

[1398] 건조 DCM (2 mL) 중 tert-부틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,2-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.1 g, 0.252 mmol)의 교반 용액에 TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 화합물을 수득하고, DCM 및 석유 에테르로 연화처리하여 8-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (0.099 g, 81% 수율)를 반고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 298.4 (M+H); rt 0.61분. 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm)1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[1399] 실시예 171

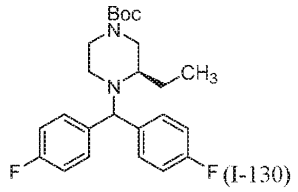
[1400] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1401] 
(171)

[1402] 아세토니트릴 (2 mL) 중 8-(3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (50 mg, 0.168 mmol), 및 DIPEA (0.088 mL, 0.504 mmol)의 교반 용액에 비스(4-플루오로페닐)메틸 트리플루오로메탄술포네이트 (71.1 mg, 0.202 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 40% B에서 0분 유지, 20분에 걸쳐 40-74% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3,3-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (6 mg, 7.1% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 500.3 (M+H); rt 2.456분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 4H), 7.24-6.97 (m, 4H), 6.08 (s, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.62-3.48 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.61 (br. s., 2H), 1.24 (s, 3H), 1.16 (s, 6H). 1개의 양성자 피크가 수분에 의해 가려짐.

[1403] 중간체 130

[1404] tert-부틸 (R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트



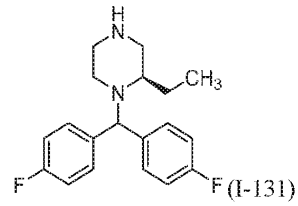
(I-130)

[1405]

[1406] 아세토니트릴 (5 mL) 중 tert-부틸 (R)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.3 g, 1.400 mmol) 및 DIPEA (0.733 mL, 4.20 mmol)의 교반 용액에 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (0.392 mL, 2.100 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 화합물을 콤비 (40 g 칼럼 실리카, 5-10% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르로 용리시킴)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.331 g, 48.8% 수율)를 무색 검으로서 수득하였다; LCMS: m/z = 417.4 (M+H); rt 1.62분. 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[1407] 중간체 131

[1408] (R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-에틸피페라진, HCl



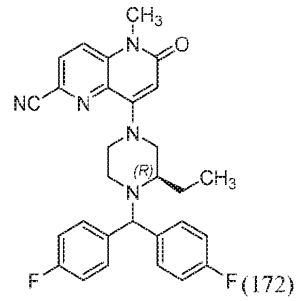
(I-131)

[1409]

[1410] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.2 g, 0.480 mmol)의 교반 용액에 디옥산 중 HCl (4 mL, 132 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 (R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-에틸피페라진, HCl (0.169 g, 73.8% 수율))을 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 317.4 (M+H); rt 1.46분. 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[1411] 실시예 172

[1412] (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(172)

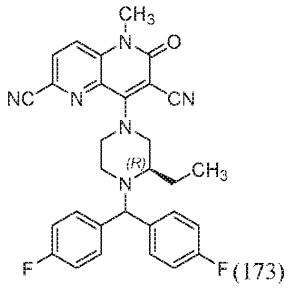
[1413]

[1414] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-에틸피페라진, HCl (0.169 g, 0.479 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.251 mL, 1.437 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.176 g, 0.527 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스-브리지 페닐 (250mm x 4.6 mm ID, 5 μm), 이동상 A=완충제: 물 중 10 mM 아세트산암

모듐; 이동상 B= 아세토니트릴 유량:1 mL/분 구배: 15분에 걸쳐 10-40% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (90 mg, 37.2% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 500.2 (M+H); rt 3.822분. 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18-8.12 (m, 1H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.61-7.47 (m, 4H), 7.15 (td, J=9.0, 1.0 Hz, 4H), 6.11 (s, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.23 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.41 (d, J=11.5 Hz, 1H), 3.12-2.97 (m, 2H), 2.76-2.66 (m, 1H), 2.54 (d, J=6.0 Hz, 2H), 1.94 (ddd, J=13.3, 9.3, 7.5 Hz, 1H), 1.70 (dd, J=12.5, 7.5 Hz, 1H), 0.77 (t, J=7.5 Hz, 3H).

[1415] 실시예 173

[1416] (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴

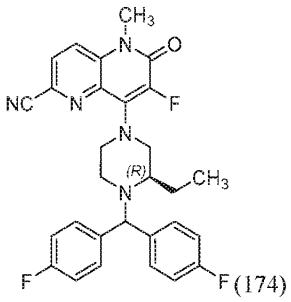
[1417] 

(173)

[1418] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-에틸피페라진, HCl (30 mg, 0.085 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.045 mL, 0.255 mmol)를 첨가하고, 이어서 3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (33.5 mg, 0.094 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 25% B에서 0분 유지, 20분에 걸쳐 25-78% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (12.4 mg, 27.8% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 525.3 (M+H); rt 2.364분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.65-7.44 (m,4H), 7.16 (t, J=8.7 Hz, 4H), 5.15 (s, 1H), 4.07 (d, J=13.0 Hz, 1H), 4.00-3.86 (m, 2H), 3.62 (t, J=10.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.05 (t, J=10.3 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.56 (d, J=13.0 Hz, 1H), 1.78-1.64 (m, 1H), 1.62-1.47 (m, 1H), 0.63 (t, J=7.5 Hz, 3H).

[1419] 실시예 174

[1420] (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



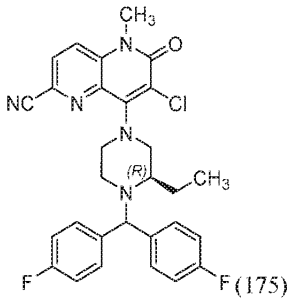
(174)

[1421]

[1422] 용액을 아세토니트릴 (2 mL) 중에 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (55 mg, 0.110 mmol)을 용해시켜 제조하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 물 (0.15 mL) 및 THF (0.15 mL) 중에 용해시킨 셀렉트플루오르 (50.7 mg, 0.143 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 두고, 0℃에서 교반하고, 1.5시간에 걸쳐 실온으로 가온한 다음, 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35% B에서 0분 유지, 20분에 걸쳐 35-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (4.3 mg, 7.6% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 518.3 (M+H); rt 2.669분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.24-8.03 (m, 2H), 7.67-7.37 (m, 4H), 7.14 (t, J=8.7 Hz,4H), 5.03 (s, 1H), 3.72-3.52 (m, 4H), 3.52-3.35 (m, 3H), 2.76 (dt, J=12.4, 6.1 Hz, 2 H), 2.03 -1.90 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 1H), 0.66 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[1423] 실시예 175

[1424] (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(175)

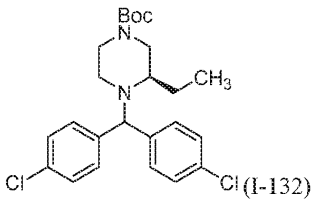
[1425]

[1426] 건조 DCM (3 mL) 중 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (40 mg, 0.080 mmol)의 교반 용액에 0℃에서 NCS (16.04 mg, 0.120 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35% B에서 0분 유지, 20분에 걸쳐 35-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (31.4 mg, 69.1% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 534.3 (M+H); rt 2.752분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴;

10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (q, J=8.8 Hz, 2H), 7.68-7.46 (m, 4H), 7.25-7.06 (m,4H), 5.05 (s, 1H), 3.82 (d, J=10.0 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.58 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.49-3.33 (m,2H), 2.98 (t, J=9.7 Hz, 1H), 2.45 (br. s., 1H), 2.08 (s, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H), 1.67 (br. s., 1H),0.53 (t, J=7.5 Hz, 3H).

[1427] 중간체 132

[1428] tert-부틸 (R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트

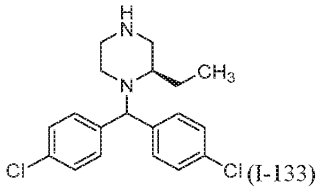
[1429] 

(I-132)

[1430] 아세토니트릴 (5 mL) 중 tert-부틸 (R)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.18 g, 0.840 mmol) 및 DIPEA (0.440 mL, 2.52 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.440 mL, 2.52 mmol)를 첨가하고, 이어서 4,4'-(브로모메틸렌)비스(클로로벤젠) (0.292 g, 0.924 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 화합물을 콤비 (24 g 칼럼 실리카, 5-10% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르로 용리시킴)에 의해 정제하여 tert-부틸 (R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.37 g, 98% 수율)를 무색 검으로서 수득하였다; LCMS: m/z = 449.2 (M+H); rt 2.02분. 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[1431] 중간체 133

[1432] (R)-1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-에틸피페라진, HCl.

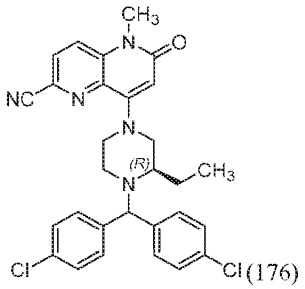
[1433] 

(I-133)

[1434] 건조 DCM (3 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.37 g, 0.823 mmol)의 교반 용액에 디옥산 중 HCl (9 mL, 36.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 (R)-1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-에틸피페라진, HCl (0.3 g, 83% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 349.3 (M+H); rt 1.79분. 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[1435] 실시예 176

[1436] (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



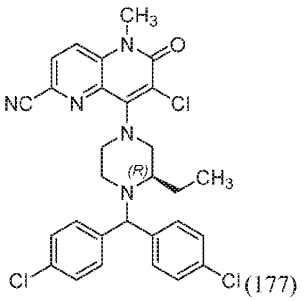
(176)

[1437]

[1438] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (R)-1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-에틸피페라진, HCl (0.1 g, 0.259 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.136 mL, 0.778 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.095 g, 0.285 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 화합물을 콤보(combo) (12 g 칼럼 실리카, 5-10% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르로 용리시킴)에 의해 정제하여 (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (125 mg, 49.8% 수율)을 검으로서 수득하였다; LCMS: m/z = 532.3 (M+H); rt 2.32분. 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[1439] 실시예 177

[1440] (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



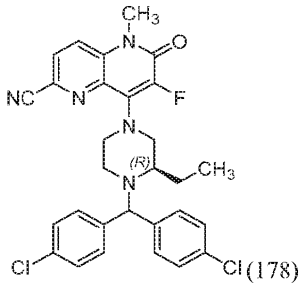
(177)

[1441]

[1442] 건조 DCM (3 mL) 중 (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (30 mg, 0.056 mmol)의 교반 용액에 NCS (11.28 mg, 0.085 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35% B에서 0분 유지, 20분에 걸쳐 35-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-7-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (12.9 mg, 40.4% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 566.2 (M+H); rt 2.864분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17 (q, J=9.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.55-7.44 (m,2H), 7.39 (dd, J=8.6, 1.5 Hz, 4H), 5.06 (s, 1H), 3.82 (dd, J=12.5, 2.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.58 (d, J=12.5 Hz, 1H), 3.48-3.33 (m, 2H), 3.00 (dd, J=11.0, 8.6 Hz, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.46,(d, J=12.2 Hz, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.67 (d, J=7.3 Hz, 1H), 0.54 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[1443] 실시예 178

[1444] (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



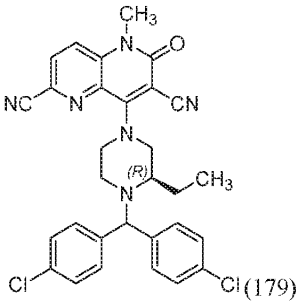
(178)

[1445]

[1446] 용액을 아세토니트릴 (3 mL) 중에 (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (90 mg, 0.169 mmol)을 용해시켜 제조하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 물 (0.2 mL) 및 테트라히드로푸란 (0.2 mL) 중에 용해시킨 셀렉트플루오르 (78 mg, 0.220 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 두고, 0℃에서 교반하고, 1.5시간에 걸쳐 실온으로 가온한 다음, 3시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35% B에서 0분 유지, 20분에 걸쳐 35-100% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (2 mg, 2.1% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 550.2 (M+H); rt 2.783분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21-8.09 (m, 2H), 7.57 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.51 (d, J=8.6 Hz,2H), 7.39 (dd, J=8.6, 1.2 Hz, 4H), 5.05 (s, 1H), 3.72-3.56 (m, 4H), 3.51-3.39 (m, 3H), 2.78 (dd, J=13.0, 5.9 Hz, 1H), 2.45 (br. s., 2H), 1.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 1.71 (br. s., 1H), 0.68 (t, J=7.5 Hz, 3H).

[1447] 실시예 179

[1448] (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



(179)

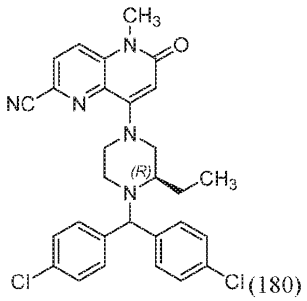
[1449]

[1450] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (R)-1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-에틸피페라진, HCl (30 mg, 0.078 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.041 mL, 0.233 mmol) 및 3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (30.6 mg, 0.086 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35% B에서 0분 유지, 20분에 걸쳐 35-82% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐) 메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (18.5 mg, 42.7% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 557.2 (M+H); rt 2.635분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR

(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.6 Hz, 4H), 5.17 (s, 1H), 4.07 (d, J=13.7 Hz, 1H), 3.94 (br. s., 2H), 3.62 (t, J=10.1 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.06 (t, J=10.4 Hz, 1H), 2.66 (d, J=9.8 Hz, 1H), 2.56 (br. s., 1H), 1.70 (br. s., 1H), 1.62-1.50 (m, 1H), 0.64 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[1451] 실시예 180

[1452] (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



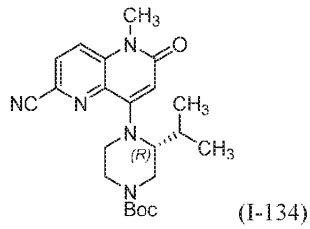
(180)

[1453]

[1454] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (R)-1-(비스(4-클로로페닐)메틸)-2-에틸피페라진, HCl (0.05 g, 0.130 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.068 mL, 0.389 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.048 g, 0.143 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 2시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 10-45% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)-3-에틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (23.5 mg, 33.4% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = 532.2 (M+H); rt 2.873분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.39 (d, J=7.1 Hz, 4H), 6.12 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.23 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.42 (d, J=12.2 Hz, 1H), 3.10 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.03 (d, J=10.3, Hz, 2H), 2.75 (d, J=14.9 Hz, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.71 (br. s., 1H), 0.78 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[1455] 중간체 134

[1456] tert-부틸 (R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-이소프로필피페라진-1-카르복실레이트



(I-134)

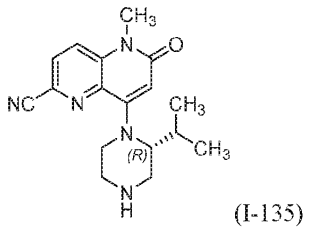
[1457]

[1458] DMA (1 mL) 중 (R)-1-Boc-3-이소프로필-피페라진 (180 mg, 0.788 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.413 mL, 2.365 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (263 mg, 0.788 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 DCM 중에 용해시키고, 정제용 TLC

플레이트 상에 로딩하였다. 플레이트를 석유 에테르 중 5% 에틸 아세테이트를 사용하여 현상하고, 생성물을 표시하고, 실리카를 10% 메탄올/DCM 중에 용해시키고, 10분 동안 교반하고, 여과하고, DCM으로 세척하고, 여과물을 감압 하에 제거하여 tert-부틸 (R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-이소프로필피페라진-1-카르복실레이트 (140 mg, 41.9% 수율)를 반고체로서 수득하였다; LCMS: m/z = 412.2 (M+H); rt 2.888분. 방법: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물: 아세토니트릴 (98:2) 중 10 mM 포름산암모늄; 이동상 B: 물: 아세토니트릴 (2:98) 중 10 mM 포름산암모늄; 구배: 4분에 걸쳐 20-100% B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100% B에서 0.6분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1분에 걸쳐 100-20% B, 유량 1.5 mL/분.

[1459] 중간체 135

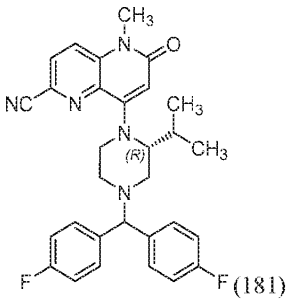
[1460] (R)-8-(2-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA

[1461] 
(I-135)

[1462] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 (R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3-이소프로필피페라진-1-카르복실레이트 (140 mg, 0.340 mmol)의 교반 용액에 TFA (3 mL, 38.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 (R)-8-(2-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴의 TFA 염 (70 mg, 33.9% 수율)을 검으로서 수득하였다; LCMS: m/z = 312.2 (M+H); rt 0.81분. 방법: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄; 구배: 2.0분에 걸쳐 20-100% B, 이어서 100% B에서 0.3분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[1463] 실시예 181

[1464] (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

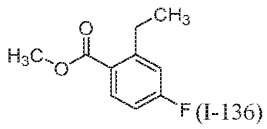
[1465] 
(181)

[1466] 아세토니트릴 (3 mL) 중 (R)-8-(2-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (60 mg, 0.141 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.074 mL, 0.423 mmol) 및 4,4'-(클로로메틸렌)비스(플루오로벤젠) (0.053 mL, 0.282 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 15-70% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 (R)-8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-이소프로필피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (9.2 mg, 12.7% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z = m/z = 514.3 (M+H); rt 2.656분. 방법: 칼럼- 엑스 브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm 2.5 μm; 유량 1.1 mL/분; 구배 시간 3분; 온도: 50℃, 0% 용매 B에서 100% 용매 B; 220 nm에서 모니터링 (용매 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄; 용매 B: 5%

물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=5.4Hz, 4H), 7.25-7.04 (m, 4H), 6.04 (s, 1H), 4.36 (br. s., 2H), 3.51 (br. s., 5H), 2.92-2.73 (m, 3H), 2.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.06 (br. s., 1H), 0.77 (d, J=6.6 Hz, 4H), 0.81 (d, J=6.6 Hz, 2H).

[1467] 중간체 136

[1468] 메틸 2-에틸-4-플루오로벤조에이트

[1469] 

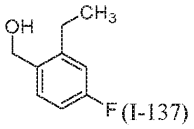
(I-136)

[1470] 메틸 2-에틸-4-플루오로벤조에이트를 WO 2017/048950에 개시된 일반적 방법에 따라 제조하였다.

[1471] 브로민화아연 (8 g, 35.5 mmol)을 250 mL 둥근 바닥 플라스크에서 질소 하에 THF (88 mL) 중에 용해시켰다. 에틸마그네슘 브로마이드 (에테르 중 3 M, 11.78 mL, 35.3 mmol)를 10분에 걸쳐 적가하였다. 그리냐르 (Grignard) 시약을 첨가함에 따라 농후한 슬러리가 형성되었으나, 시약의 대략 1/2을 첨가한 후에 반응 혼합물은 묽어졌다. 반응 혼합물을 드라이 아이스 조에서 냉각시켜 매우 농후한 슬러리를 형성시켰다. Pd(dppf)([1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센] 디클로로팔라듐(II)) (1.293 g, 1.767 mmol) 및 메틸 2-브로모-4-플루오로벤조에이트 (4.12 g, 17.67 mmol)를 슬러리의 상부에 첨가하였다. 냉각 조를 제거하였다. 온도가 증가함에 따라, 반응물을 교반용 막대가 교반하기 시작할 때까지 손으로 혼합하여 균질화하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 2:1 헥산:에틸 아세테이트 중 TLC 분석은 출발 물질이 보다 높은 Rf 생성물로의 약 50% 전환율을 가졌음을 나타내었다. 반응 혼합물을 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 출발 물질은 TLC에 의해 소모된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 포화 염화암모늄 100 mL를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기부를 농축시키고, 80 g 실리카 겔 칼럼 상에서 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 크로마토그래피하여 메틸 2-에틸-4-플루오로벤조에이트 (2.7 g, 14.82 mmol, 84% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.93 (dd, J=8.8, 6.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=9.9, 2.6 Hz, 1H), 6.94 (td, J=8.3, 2.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.03 (q, J=7.3 Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.5 Hz, 3H).

[1472] 중간체 137

[1473] (2-에틸-4-플루오로페닐)메탄올

[1474] 

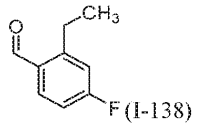
(I-137)

[1475] (2-에틸-4-플루오로페닐)메탄올을 문헌 [Vadola, P. A. et al., J. Org. Chem. 2012, 77, 6689-6702]에 기재된 일반적 절차를 사용하여 제조하였다.

[1476] 오븐-건조된 500 mL 둥근 바닥 플라스크에서, THF 중 수소화알루미늄리튬 (LAH) (11.11 mL, 22.23 mmol)을 질소 하에 건조 THF (30 mL)로 희석하고, 빙조에서 냉각시켰다. 오븐 건조된 적하 깔때기를 사용하여, THF (60 mL) 중 메틸 2-에틸-4-플루오로벤조에이트 (2.7 g, 14.82 mmol)를 LAH 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 반응물을 헥산 중 30% 에틸 아세테이트에서 TLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질의 완전한 환원 후, 반응 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 반응물을 물 (3 mL)로 켄칭하고, 5분 동안 교반하고, KOH 20% (9 mL)로 켄칭하고, 5분 동안 교반하고, 최종적으로 물 (15 mL)로 켄칭하였다. 5분 동안 교반한 후, 현탁액을 여과하고, 여과물을 $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 물질을 에틸 아세테이트 중에 재용해시키고, $MgSO_4$ 상에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켜 (2-에틸-4-플루오로페닐) 메탄올 (2.3 g, 100% 수율)을 수득하였다.

[1477] 중간체 138

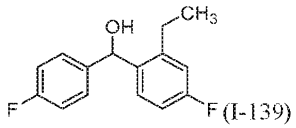
[1478] 2-에틸-4-플루오로벤즈알데히드

[1479] 
(I-138)

[1480] 2-에틸-4-플루오로벤즈알데히드를 문헌 [Wipf, P. et al., Org. Lett., 2003, 5 (7), pp 1155-1158]에 개시된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 건조 500 mL 둥근 바닥 플라스크에서, (2-에틸-4-플루오로페닐)메탄올 (2.3 g, 14.8 mmol)을 디클로로메탄 (74.0 mL) 중에 용해시키고, 피리디늄 클로로크로메이트 (6.38 g, 29.6 mmol)를 첨가하였다. 1시간 후, 1:2 에틸 아세테이트:헥산 중 TLC는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하였다. 실리카 겔을 UV 활성이 유출물에서 검출되지 않을 때까지 디클로로메탄으로 용리시켰다. 유기부를 합하고, 용매를 제거하여 2-에틸-4-플루오로벤즈알데히드 (2 g, 13.14 mmol, 89% 수율)를 연황색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.24 (s, 1H), 7.87 (dd, J=8.4, 6.0 Hz, 1H), 7.10-6.98 (m, 2H), 3.10 (q, J=7.5 Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.6 Hz, 3H).

[1481] 중간체 139

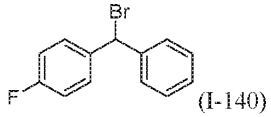
[1482] (2-에틸-4-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (라세미)

[1483] 
(I-139)

[1484] 250 mL, 건조, 둥근 바닥 플라스크에서, 2-에틸-4-플루오로벤즈알데히드 (1 g, 6.57 mmol)를 THF (32.9 mL) 중에 용해시키고, 빙조에서 질소 하에 냉각시켰다. 이 차가운 용액에, (4-플루오로페닐)브로민화마그네슘 (3.94 mL, 7.89 mmol, 에테르 중 2M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 45분 동안 교반한 다음, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 3 mL 포화 수성 염화암모늄의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 유기부를 염수로 1회 추출하고, 농축시키고, 잔류물을 24 g 실리카 겔 칼럼 상에서 헥산 중 0-60% 에틸 아세테이트를 사용하여 크로마토그래피하였다. 샘플을 고진공 하에 밤새 건조시켜 (2-에틸-4-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (2g, 55%)을 결정질 고체로서 수득하였다. NMR 분석은 이 물질이 > 95% 순수함을 나타내었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.44 (dd, J=9.3, 5.9 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.04 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.98-6.91 (m, 2H), 6.05 (d, J=3.2 Hz, 1H), 2.79-2.46 (m, 2H), 2.09 (d, J=3.9 Hz, 1H), 1.16 (t, J=7.5 Hz, 3H). 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 3 μL, 출발 %B 2, 최종 %B 98, 구배 시간 1.5분, 유량 0.8 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/ 물/ TFA, 용매 A 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B 100% 아세토니트릴/ 0.05% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.6분, 관찰치 질량 231.0 (M^+-OH).

[1485] 중간체 140

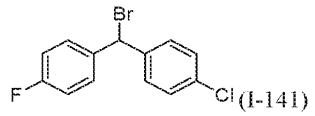
[1486] 1-(브로모(페닐)메틸)-4-플루오로벤젠 (라세미)

[1487] 
(I-140)

[1488] (4-플루오로페닐)(페닐)메탄올 (52 mg, 0.257 mmol) 및 트리페닐포스핀 (70.8 mg, 0.270 mmol)을 테트라히드로푸란 (1029 μL) 중에서 합하였다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 균질해질 때까지 2분 동안 교반하였다. 퍼브로모메탄 (90 mg, 0.270 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 투명한 용액을 진공 하에 농축시켜 1-(브로모(페닐)메틸)-4-플루오로벤젠을 라세미 혼합물로서 수득하였다.

[1489] 중간체 141

[1490] 1-(브로모(4-클로로페닐)메틸)-4-플루오로벤젠 (라세미)

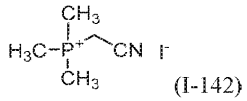
[1491] 
(I-141)

[1492] (4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (52 mg, 0.220 mmol) 및 트리페닐포스핀 (60.5 mg, 0.231 mmol)을 테트라히드로푸란 (879 μl) 중에서 합하고, 0℃로 냉각시키고, 균질해질 때까지 2분 동안 교반하였다. 퍼브로모메탄 (77 mg, 0.231 mmol)을 첨가하고, 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 투명한 용액을 진공 하에 농축시켜 1-(브로모(4-클로로페닐) 메틸)-4-플루오로벤젠을 라세미 혼합물로서 수득하였다.

[1493] 중간체 142

[1494] 입체화학: A

[1495] (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드

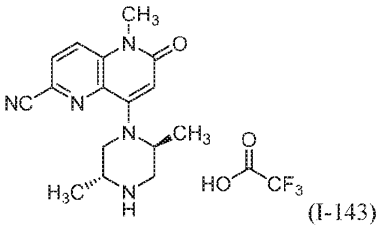
[1496] 
(I-142)

[1497] (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드를 문헌 [Zaragoza, F., et al., J. Org. Chem. 2001, 66, 2518-2521]에 개시된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 1 L 둥근 바닥 플라스크에서, 톨루엔 중 트리메틸포스핀 (100 mL, 100 mmol)을 THF (50.0 mL) 및 톨루엔 (50.0 mL)으로 희석하고, 빙조에서 냉각시켰다. 반응 혼합물을 격렬히 교반하면서 아이오도아세토니트릴 (7 mL, 16.7 g, 68.3 mmol)을 적가하여 황갈색 침전물을 수득하였다. 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 플라스크를 소니케이터에 위치시켜 응집된 고체를 파괴하였다. 반응 혼합물을 추가로 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (16.6 g, 68.3 mmol, 68.3% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.03 (d, J=16.4 Hz, 2H), 2.05 (d, J=15.4 Hz, 9H).

[1498] 중간체 143

[1499] 입체화학: H

[1500] 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA

[1501] 
(I-143)

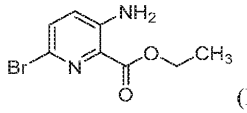
[1502] 아세토니트릴 (1.3 L) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (65 g, 195 mmol) 및 tert-부틸 (2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (43.9 g, 205 mmol)의 용액에 DIPEA (0.102 L, 585 mmol)를 첨가하였다. 용액을 80℃에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 크로마토그래피하였다 (100% 에틸 아세테이트 중 생성물 Rf 0.4). 생성물 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (75 g, 189 mmol, 97% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z = 398.2 (M+H); rt 2.7분. 방법: 칼럼- 키네텍스 XB-C18 (75X3 mm-2.6 μm), 유량 1 mL/분; 구배 시간 4분; 20% 용매 B에서 100% 용매 B; 254 nm에서 모니터링 (용매 A: 98% 물: 2% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 용매 B: 2% 물: 98% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄).

[1503] 0℃에서 에틸 아세테이트 (1000 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (30 g, 75 mmol)의 용액에 HCl (디옥산 중 4 M) (189 mL,

755 mmol)을 첨가하고, 6시간 동안 교반하면서 온도를 실온에 도달되도록 하였다. LC/MS 분석은 0.60 RT에서 ~90%의 생성물 질량 및 0.44 RT에서 ~4% 아미드 부산물 질량 (니트릴 가수분해와 일치함)을 나타내었다. 반응 혼합물을 메틸 t-부틸 에테르 (MTBE, 2000 mL)로 희석하고, 15분 동안 교반하고, 생성물의 HCl 염을 여과하고, MTBE (100 ml)로 세척하였다. HCl 염을 물 (300 ml) 중에 용해시키고, pH를 10% 수성 중탄산나트륨을 사용하여 ~8로 조정하였다. 유기부를 DCM (5 x 250 ml)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 (2 x 300 mL)로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (20 g, 65.2 mmol, 86% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 298.2 (M+H); rt 0.5분. 방법: 칼럼- 키네텍스 XB-C18 (75X3mm-2.6μm), 유량 1 mL/분; 구배 시간 4분; 20% 용매 B에서 100% 용매 B; 254 nm에서 모니터링 (용매 A: 98% 물: 2% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄; 용매 B: 2% 물: 98% 아세토니트릴; 10 mM 포름산암모늄. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 12,3.2 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 3.80 (dd, J= 8.8 Hz, 1H) 3.70 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.29 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.19 (d, J= 6 Hz, 3H), 1.15 (d, J= 6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, 클로로포름-d) δ 161.9, 155.0, 138.5, 137.0, 128.2, 125.0, 122.2, 117.2, 111.3, 56.5, 51.9, 50.0, 49.5, 29.0, 18.8, 15.4.

[1504] 중간체 144

[1505] 에틸 3-아미노-6-브로모피콜리네이트

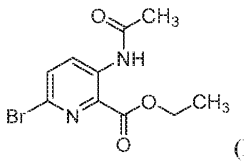


[1506] (I-144)

[1507] 에틸 3-아미노피콜리네이트 (8.0 g, 48.1 mmol)를 기계식 교반기, 첨가 깔때기 및 열전쌍 온도 탐침이 구비된 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에서 물 (66 mL) 중에 현탁시켰다. 황산 (1.7 mL, 31.9 mmol) 및 아세트산 (3.31 mL, 57.8 mmol)을, 플라스크를 실온의 수조에 담구어 온도를 제어하면서 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물에 아세트산 (17.5 mL, 306 mmol) 중 브로민 (2.5 mL, 48.5 mmol)의 용액을, 반응 혼합물의 내부 온도를 23 ℃ 미만으로 유지시키면서 주위 온도에서 격렬한 교반 하에 15분에 걸쳐 첨가하였다. 수조를 제거하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 현탁액을 여과하고, 소량의 물로 헹구고, 이어서 진공 하에 실온에서 건조시켜 에틸 3-아미노-6-브로모피콜리네이트 (9.305 g)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 100% 아세토니트릴, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 40℃; 구배: 1.5분에 걸쳐 2-98% B에 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 체류 시간 0.94분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 245.0. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.88 (br. s., 2H), 4.29 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H).

[1508] 중간체 145

[1509] 에틸 3-아세트아미도-6-브로모피콜리네이트



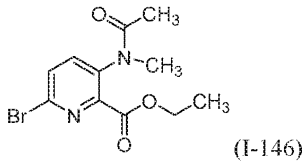
[1510] (I-145)

[1511] 에틸 3-아미노-6-브로모피콜리네이트 (1.31 g, 5.35 mmol)를 THF (6 mL) 중에 용해시키고, 이어서 아세트산 무수물 (1.6 mL, 16.96 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 현탁액/부분 용액이었다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 환류 하에 가열하였다. 반응 혼합물은 15분 내에 균질해졌다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류하였다. 반응 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 소량의 에틸 아세테이트를 반응 잔류물에 첨가하고, 거의 무색의 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 에틸 3-아세트아미도-6-브로모피콜리네이트 (787 mg)를 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 100% 아세토니트릴, 0.05% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 40℃; 구배: 1.5분에 걸쳐 2-98% B에 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm

에서 UV. 체류 시간 0.98분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 287.0. ^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.33 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.2 Hz, 3H). 용매를 여과물로부터 제거하여 추가로 생성물 695 mg (순도 87%)을 수득하였다.

[1512] 중간체 146

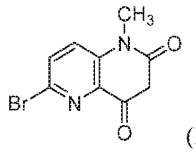
[1513] 에틸 6-브로모-3-(N-메틸아세트아미도)피콜리네이트

[1514] 
(I-146)

[1515] 용액을 DMF (100 mL)에 에틸 3-아세트아미도-6-브로모피콜리네이트 (5 g, 17.41 mmol)를 용해시켜 제조하였다. 다음에, 탄산세슘 (8.15 g, 25.01 mmol) 및 메틸 아이오다이드 (1.75 mL, 28.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 실온에서 2시간 40분 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발기/진공 펌프 조합을 사용하여 진공 하에 제거하였다. 에틸 아세테이트 및 DCM을 클로로포름 및 톨루엔과 함께 반응 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 염을 제거하였다. 용매를 다시 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 반응 잔류물을 클로로포름 및 톨루엔 중에 다시 용해시키고, 셀라이트 층을 통해 여과하여 여전히 존재하는 미량의 불용성 물질을 제거하였다. 용매 진공 하에 제거하여 생성물 5.35 g을 오렌지색 오일로서 수득하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액퀴티 BEH 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 온도: 40℃; 구배 2분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 1 μL. 체류 시간 1.07분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 301.1. 양성자 NMR은 제한된 회전 (회전이성질체)의 특징을 나타낸다; ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.72 (d, J=8.4 Hz, 0.8H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 0.2H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 0.8H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 0.2H), 4.50-4.36 (m, 2.0H), 3.37 (s, 0.6H), 3.19 (s, 2.4H), 2.24 (s, 0.6H), 1.82 (s, 2.5H), 1.43-1.36 (m, 3.1H).

[1516] 중간체 147

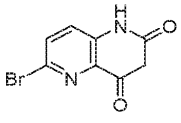
[1517] 6-브로모-4-히드록시-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

[1518] 
(I-147)

[1519] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에 KHMDS (4.3 mL, 2.150 mmol) (톨루엔 중 0.5 M)를 채우고, 질소 하에 두고, -78℃로 냉각시켰다. KHMDS의 용액에 THF (2.5 mL) 중 에틸 6-브로모-3-(N-메틸아세트아미도)피콜리네이트 (215mg, 0.714 mmol)의 용액을 대략 3분에 걸쳐 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 에틸 아세테이트 및 물의 1:1 혼합물을 첨가하여 60 mL 분리 깔때기를 채웠다. 상을 분리되도록 하였다. 수성 상을 1N 염산 2.5 mL를 사용하여 산성화시키고, 회전 증발기 상에서 진공 펌프를 사용하여 농축시켰다. 조 잔류물을 삼각 플라스크에서 물 7 mL와 와류시켰다. 황색 고체를 수집하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (130.2 mg, 72%)을 수득하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 100 물, 0.05% TFA 함유; 이동상 B: 100 아세토니트릴, 0.05% TFA 함유; 온도: 40℃; 구배 1.5분에 걸쳐 2%B에서 98%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 3 μL. 체류 시간 0.8분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 254.9, 256.9.

[1520] 중간체 148

[1521] 6-브로모-4-히드록시-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



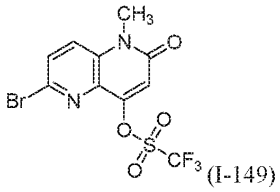
(I-148)

[1522]

[1523] -78℃에서 KHMDS (톨루엔 중 0.5 M) (27.2 mL, 13.58 mmol)의 용액에 THF (20 mL) 중 에틸 3-아세트아미도-6-브로모피콜리네이트 (1.3 g, 4.53 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 냉각 조를 제거하였다. 실온으로 가온한 후, 황색 용액은 담오렌지색으로 변하였다. 에틸 아세테이트에 이어서 물을 첨가하였고, 색상이 황색으로 변하였다. 상을 분리하고, 황색 수성 층을 HCl (1N)로 처리하였고, 백색 고체가 침전되었다. 황색 고체를 여과에 의해 수집하여 생성물 (950 mg, 76%)을 수득하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액퀴티 BEH 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 함유; 온도: 40℃; 구배 2분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 1 μL. 체류 시간 0.7분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 240.9 242.9.

[1524] 중간체 149

[1525] 6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트



(I-149)

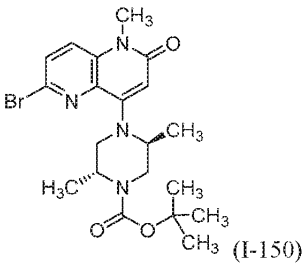
[1526]

[1527] 둥근 바닥 플라스크에서, 6-브로모-1-메틸-1,5-나프티리딘-2,4(1H,3H)-디온 (200 mg, 0.784 mmol)을 DMAP (9.58 mg, 0.078 mmol), DIPEA (0.205 mL, 1.176 mmol) 및 DCM (20 mL)과 합하였다. 생성된 현탁액에, 디클로로메탄 (2 mL) 중 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (0.141 mL, 0.863 mmol)의 용액을 0℃에서 적가하였다. 용액을 3시간 동안 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조물질을 24 g 실리카 겔 칼럼 상에서 1:1 헥산:에틸 아세테이트를 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하여 생성물을 백색 고체 (260 mg, 86%)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 1 μL, 출발 %B 0, 최종 %B 100, 구배 시간 2분, 유량 1 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/ 물/ TFA, 용매 A 10% 아세토니트릴/ 90% 물/ 0.1% TFA, 용매 B 90% 아세토니트릴/ 10% 물/ 0.1% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.5분, 관찰치 질량 386.7,388.7 (M^+).

[1528] 중간체 150

[1529] 입체화학: H

[1530] tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



(I-150)

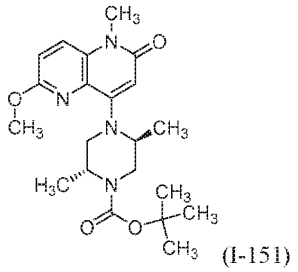
[1531]

[1532] 아세토니트릴 (6.7 mL) 중 (2R,5S)-tert-부틸 2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (156 mg, 0.705 mmol) 및 6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (260 mg, 0.672 mmol)의 혼합물에 DIPEA (0.352 mL, 2.015 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 80℃에서 밤새 가열하였다. LC/MS 분석

은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 용매를 제거하고, 조 물질을 실리카 겔 칼럼 상에서 디클로로메탄 중 1-20% 메탄올의 구배를 사용하여 정제하여 표제 화합물 (0.28 g, 92% 수율)을 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 1 μL, 출발 %B 0, 최종 %B 100, 구배 시간 2분, 유량 1 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴 / 물/TFA, 용매 A 10% 아세토니트릴/90% 물/ 0.1% TFA, 용매 B 90% 아세토니트릴/10% 물/0.1% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.7분, 관찰치 질량 451.0, 453.1 (M+1).

[1533] 중간체 151

[1534] tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



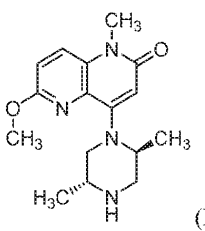
(I-151)

[1535]

[1536] tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (270 mg, 0.598 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (13.43 mg, 0.060 mmol), 탄산세슘 (195 mg, 0.598 mmol), 및 2-(디-1-아다만틸포스피노)-3,6-디메톡시-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-비페닐 (77 mg, 0.120 mmol)을 질소 하에 마이크로웨이브 튜브에 채웠다. 아세토니트릴 (2 mL) 및 메탄올 (0.1 mL)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 6시간 동안 가열하였다. LC/MS는 반응의 완결을 나타내었다. 조 물질의 일부분을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하여 분석 샘플을 수득하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 26% B에서 0분 유지, 20분에 걸쳐 26-66% B에 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 및 UV 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.3 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.1%; 관찰치 질량: 403.16; 체류 시간: 1.85분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.1%; 관찰치 질량: 403.17; 체류 시간: 1.66분. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.44-4.28 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.31-3.17 (m, 1H), 3.14 (br s, 1H), 3.09-2.93 (m, 1H), 1.43 (br s, 9H), 1.20 (br d, J=6.7 Hz, 3H), 0.96 (br d, J=6.4 Hz, 3H).

[1537] 중간체 152

[1538] 4-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-메톡시-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온, TFA



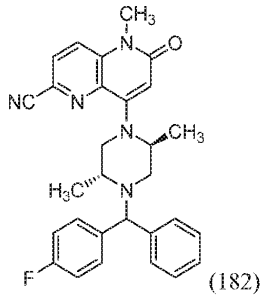
(I-152)

[1539]

[1540] tert-부틸 (2R,5S)-4-(6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (220 mg, 0.547 mmol)의 디클로로메탄 (4 mL) 용액에 TFA (0.758 mL, 9.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 용매를 제거하고, 조 물질을 추가로 정제 없이 사용하였다. 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 3 μL, 출발 %B 2, 최종 %B 98, 구배 시간 1.5분, 유량 0.8 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/물/TFA, 용매 A 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B 100% 아세토니트릴/ 0.05% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.1분, 관찰치 질량 303.3 (M+1). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 3H), 3.31 (s, 3H), 3.16 (dd, J=12.3, 3.3 Hz, 1H), 3.05 (td, J=6.8, 2.9 Hz, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 1.02 (dd, J=7.8, 6.4 Hz, 6H).

[1541] 실시예 182

[1542] 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

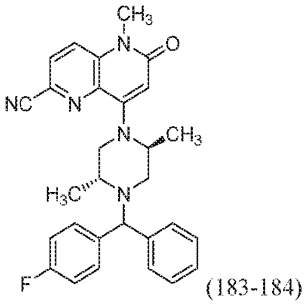
[1543] 
(182)

[1544] 2 드램 밀봉된 반응 용기에서, 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (41.1 mg, 100 μmol), (4-플루오로페닐)(페닐)메탄올 (28.3 mg, 140 μmol) 및 (시아노메틸) 트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 200 μmol)를 아세토니트릴 (200 μl) 중에서 합하였다. 휘니그 염기 (75 μL, 429 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 12 g 실리카 겔 칼럼 상에 직접 주입하고, 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트를 사용하여 용리시켜 실시예 182를 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 3 μL, 출발 %B 0, 최종 %B 100, 구배 시간 2분, 유량 1 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/물/TFA, 용매 A 10% 아세토니트릴, 90% 물/0.05% TFA, 용매 B 10% 물, 90% 아세토니트릴/0.05% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.4분, 관찰치 질량 482.5 (M^+).

[1545] 조 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 47% B에서 0분 유지, 20분에 걸쳐 47-87% B에 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물 14.4 mg (30% 수율)을 수득하였다. 계산치 분자량 481.575. LC/MS 조건 QC-ACN-TFA-XB: 관찰된 MS 이온 482.2, 체류 시간 1.6분. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.10 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.68-7.48 (m, 4H), 7.39-7.26 (m, 2H), 7.25-7.08 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 4.67 (br s, 1H), 4.59 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 3.76-3.62 (m, 1H), 3.55 (br d, J=12.8 Hz, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.90-2.81 (m, 1H), 2.36 (br dd, J=17.4, 11.9 Hz, 1H), 1.35-1.28 (m, 3H), 1.24 (s, 1H), 1.07 (br t, J=5.6 Hz, 3H).

[1546] 실시예 183 및 184

[1547] 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(183-184)

[1548]

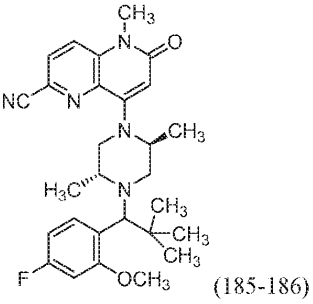
[1549] 실시예 182를 키랄 고체 상 크로마토그래피를 사용하여 개별 부분입체이성질체로 분리하였다: 칼럼: 키랄팩 OJ-H, 21 x 250 mm; 5 마이크로미터, 이동상: 90% CO_2/10% 메탄올, 유량 조건: 45 mL/분, 검출기 파장: 225 nm, 주입 세부사항: 500 μL, 1 mL 메탄올/아세토니트릴 중에 15 mg 용해시킴.

[1550] 제1 용리 부분입체이성질체, 실시예 183 (66.4 mg)을 20.2% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 482.1; 체류 시간: 2.49분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 482.11; 체류 시간: 1.75분.

[1551] 제2 용리 부분입체이성질체, 실시예 184 (71.7 mg)를 21.9% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 482.11; 체류 시간: 2.51분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 482.1; 체류 시간: 1.76분.

[1552] 실시예 185 및 186

[1553] 8-[(2S,5R)-4-[1-(4-플루오로-2-메톡시페닐)-2,2-디메틸프로필]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(185-186)

[1554]

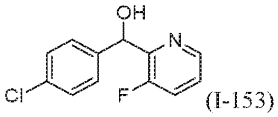
[1555] 2 드램 바이알에서, 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (60 mg, 0.117 mmol), 1-(1-클로로-2,2-디메틸프로필)-4-플루오로-2-메톡시벤젠 (32.3 mg, 0.140 mmol) 및 아이오딘화나트륨 (175 mg, 1.167 mmol)을 질소 하에 밀봉하였다. 휘니그 염기 (0.102 mL, 0.583 mmol) 및 아세토니트릴 (2 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 내에서 110℃에서 5시간 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었고, M+1 및 M+42 (M+아세토니트릴)가 둘 다 관찰되었다.

[1556] 부분입체이성질체를 비-키랄 정제용 HPLC를 사용하여 분리하였다. 제1 용리 부분입체이성질체, 실시예 185 (4.2 mg)를 7.3% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.3%; 관찰치 질량: 492.2; 체류 시간: 1.55분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.7%; 관찰치 질량: 492.21; 체류 시간: 2.75분.

[1557] 제2 용리 부분입체이성질체, 실시예 186 (3.7 mg)을 6.4% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.4%; 관찰치 질량: 492.18; 체류 시간: 1.58분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.2%; 관찰치 질량: 492.21; 체류 시간: 2.79분.

[1558] 중간체 153

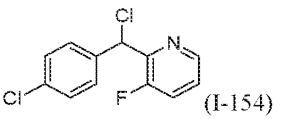
[1559] (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올

[1560] 
(I-153)

[1561] 250 mL, 건조, 둥근 바닥 플라스크에서, 3-플루오로피콜린알데히드 (677 mg, 5.41 mmol)를 THF (20 mL) 중에 용해시키고, 빙조에서 질소 하에 냉각시켰다. 이 차가운 용액에, 디에틸 에테르 (6.49 mL, 6.49 mmol) 중 (4-클로로페닐)브로민화마그네슘을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 45분 동안 교반하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 3 mL 포화 수성 염화암모늄의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 염수 사이에 분배하였다. 유기부를 농축시키고, 잔류물을 24 g 실리카 겔 칼럼 상에서 헥산 중 0-60% 에틸 아세테이트를 사용하여 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 밤새 건조시켰다. NMR 분석은 이 물질이 > 95% 순수함을 나타내었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.43 (br d, J=2.9 Hz, 1H), 7.48-7.17 (m, 6H), 5.98 (br s, 1H), 5.29 (br d, J=4.4 Hz, 1H). 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 3 μL, 출발 %B 2, 최종 %B 98, 구배 시간 1.5분, 유량 0.8 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/ 물/TFA, 용매 A 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B 100% 아세토니트릴/ 0.05% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.3분, 관찰치 질량 237.9 (M+1).

[1562] 중간체 154

[1563] 2-(클로로(4-클로로페닐)메틸)-3-플루오로피리딘

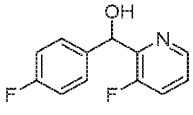
[1564] 
(I-154)

[1565] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에서, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올 (750 mg, 3.16 mmol)을 디클로로메탄 (15.779 mL) 중에 용해시키고, 티오닐 클로라이드 (4.61 mL, 63.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 40℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수조 상에서 100 mL 포화 탄산칼륨에 부었다. 혼합물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배하였다. 유기부를 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 제거하여 2-(클로로(4-클로로페닐)메틸)-3-플루오로피리딘 (793 mg, 3.10 mmol, 98%

수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.50 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.43 (ddd, J=9.7, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.31 (dd, J=8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H).

[1566] 중간체 155

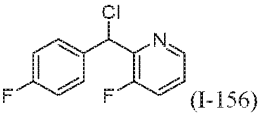
[1567] (4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올

[1568] 
(I-155)

[1569] 250 mL, 건조, 둥근 바닥 플라스크에서, 3-플루오로피콜린알데히드 (545 mg, 4.36 mmol)를 THF (20 mL) 중에 용해시키고, 빙조에서 질소 하에 냉각시켰다. 이 차가운 용액에, 디에틸에테르 중 (4-플루오로페닐)브로민화마그네슘 (2.61 mL, 5.23 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 45분 동안 교반하고, 실온에서 10분 동안 교반하였다. 반응물을 3 mL 포화 수성 염화암모늄의 첨가에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트와 염수 사이에 분배하였다. 유기부를 농축시키고, 잔류물을 24g 실리카 겔 칼럼 상에서 헥산 중 0-60% 에틸 아세테이트를 사용하여 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 밤새 건조시켰다. NMR 분석은 이 물질이 > 95% 순수함을 나타내었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.44 (br d, J=3.2 Hz, 1H), 7.52-7.23 (m, 4H), 7.02 (br t, J=8.3 Hz, 2H), 5.99 (br d, J=6.1 Hz, 1H), 5.27 (br d, J=6.4 Hz, 1H). 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 3 μL, 출발 %B 2, 최종 %B 98, 구배 시간 1.5분, 유량 0.8 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/ 물/ TFA, 용매 A 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B 100% 아세토니트릴/ 0.05% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.2분, 관찰치 질량 221.9 (M^{+1}).

[1570] 중간체 156

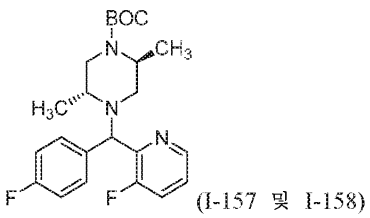
[1571] 2-(클로로(4-플루오로페닐)메틸)-3-플루오로피리딘

[1572] 
(I-156)

[1573] 250 mL 둥근 바닥 플라스크에서, (4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올 (613 mg, 2.77 mmol)을 디클로로메탄 (12 mL) 중에 용해시키고, 티오닐 클로라이드 (4.04 mL, 55.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 용기를 밀봉하고, 40℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 빙수조 상에서 100 mL 포화 탄산칼륨에 부었다. 혼합물을 디클로로메탄과 물 사이에 분배하였다. 유기부를 합하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 제거하여 2-(클로로(4-플루오로페닐)메틸)-3-플루오로피리딘 (798 mg, 3.33 mmol)을 투명한 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.51 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.43 (ddd, J=9.7, 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.07 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.42 (s, 1H).

[1574] 중간체 157 및 158

[1575] tert-부틸 (2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[1576] 
(I-157 및 I-158)

[1577] 둥근 바닥 플라스크에서, 2-(클로로(4-플루오로페닐)메틸)-3-플루오로피리딘 (790 mg, 3.30 mmol)을 아세토니트릴 (16.5 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액에, 아이오딘화칼륨 (54.7 mg, 0.330 mmol), 트리에틸아민 (0.919 mL, 6.59 mmol) 및 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (706 mg, 3.30 mmol)를 순차적으로 첨

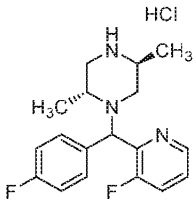
가하였다. 75℃에서 5시간 동안 가열한 후, 2:3 에틸 아세테이트/헥산에서의 TLC는 미량의 출발 물질 및 보다 낮은 rf의 2종의 신규 화합물을 나타내었다. LS/MS는, 각각이 2종의 분리가능한 부분입체이성질체에 상응하는 정확한 MW를 갖는 2종의 주요 생성물과 일치하였다. 조 물질을 24 g 실리카 겔 칼럼 상에서 헥산 중 10-50% 에틸 아세테이트를 사용하여 크로마토그래피하여 2종의 주요 분획을 분리하고, 단리물-1 및 단리물-02로 표지하였다. LCMS는 각각의 분획이 소량의 다른 부분입체이성질체로 오염된 단일 부분입체이성질체와 일치한다는 것을 나타내었다.

[1578] 중간체 157: 단리물-1, 제1 용리 분획. 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 1 μL, 출발 %B 0, 최종 %B 100, 구배 시간 2분, 유량 1 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/ 물/ TFA, 용매 A 10% 아세토니트릴/ 90% 물/ 0.05% TFA, 용매 B 10 물 90% 아세토니트릴/ 0.05% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도 = 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.27분, 관찰치 질량 418.5 (MH^+).

[1579] 중간체 158: 단리물-2, 제2 용리 분획. 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 1 μL, 출발 %B 0, 최종 %B 100, 구배 시간 2분, 유량 1 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/물/TFA, 용매 A 10% 아세토니트릴/90% 물/0.05% TFA, 용매 B 10 물 90% 아세토니트릴/0.05% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.31분, 관찰치 질량 418.1 (MH^+).

[1580] 중간체 159 및 160

[1581] (2R,5S)-1-((4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl

[1582] 

(I-159 및 I-160)

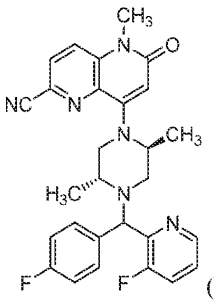
[1583] 디클로로메탄 (20 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (422 mg, 1.011 mmol)의 각각의 분리된 부분입체이성질체의 용액을 빙조에서 냉각시키고, 염산 (디옥산 중 4 M) (4 mL, 16.00 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 TLC에 의해 완결된 것으로 판단하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다.

[1584] 중간체 159: tert-부틸 (2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제1 용리 샘플로부터의 부분입체이성질체 1 (350 mg, 0.989 mmol, 98% 수율). 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 1 μL, 출발 %B 0, 최종 %B 100, 구배 시간 2분, 유량 1 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/물/TFA, 용매 A 10% 아세토니트릴/ 90% 물/ 0.1% TFA, 용매 B 10 물 90% 아세토니트릴/0.1% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.3분, 관찰치 질량 318.0 (MH^+).

[1585] 중간체 160: tert-부틸 (2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 제2 용리 샘플로부터의 부분입체이성질체 2 (350 mg, 0.989 mmol, 98% 수율). 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 1 μL, 출발 %B 0, 최종 %B 100, 구배 시간 2분, 유량 1 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/물/TFA, 용매 A 10% 아세토니트릴/90% 물/ 0.1% TFA, 용매 B 10 물 90% 아세토니트릴/0.1% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.4분, 관찰치 질량 318.0 (MH^+).

[1586] 실시예 187

[1587] 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(187)

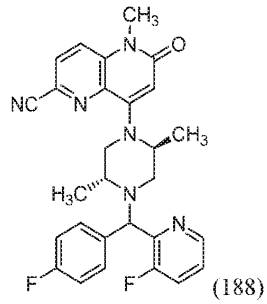
[1588]

[1589] 중간체 159, (2R,5S)-1-((4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl (317 mg, 1.000 mmol)의 부분입체이성질체 1 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (333 mg, 1 mmol)를 아세토니트릴 (10 mL) 중에 용해시켰다. 휘니그 염기 (700 μL, 4.00 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 조 물질을 24 g 실리카 겔 칼럼 상에서 에틸 아세테이트 중 0-15% 메탄올을 사용하여 크로마토그래피하여 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (73 mg, 0.143 mmol, 14% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.43 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.72-7.64 (m, 3H), 7.33 (ddd, J=10.1, 8.5, 1.2 Hz, 1H), 7.18 (dt, J=8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.03 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.68-3.63 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.27-3.19 (m, 1H), 3.14 (dd, J=11.5, 3.7 Hz, 1H), 2.27 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 1.38 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.18 (d, J=6.4 Hz, 3H). 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 1 μL, 출발 %B 0, 최종 %B 100, 구배 시간 2분, 유량 1 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/물/TFA, 용매 A 10% 아세토니트릴/90% 물/0.1% TFA, 용매 B 10 물/90% 아세토니트릴/0.1% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.7분, 관찰치 질량 501.1 (MH^+).

[1590] 실시예 188

[1591] 입체화학 H

[1592] 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



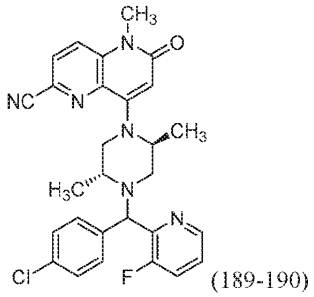
(188)

[1593]

[1594] 실시예 188을 실시예 187의 일반적 절차에 따라 중간체 160, (2R,5S)-1-((4-플루오로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진의 부분입체이성질체 2로부터 제조하였다. 화합물 (175 mg)을 35% 수율로 단리하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.49 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 3H), 7.38 (td, J=9.2, 1.2 Hz, 1H), 7.20 (dt, J=8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.51 (br s, 1H), 3.86 (br d, J=11.0 Hz, 1H), 3.72 (dd, J=12.2, 3.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.21-3.13 (m, 1H), 3.03 (dd, J=11.9, 3.5 Hz, 1H), 1.38 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.6 Hz, 3H). 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 1 μL, 출발 %B 0, 최종 %B 100, 구배 시간 2분, 유량 1 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/물/TFA, 용매 A 10% 아세토니트릴/90% 물/0.1% TFA, 용매 B 10% 물/90% 아세토니트릴/0.1% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.7분, 관찰치 질량 501.1 (MH^+).

[1595] 실시예 189 및 190

[1596] 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(189-190)

[1597]

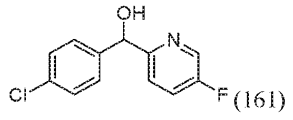
[1598] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에서, 2-(클로로(4-클로로페닐)메틸)-3-플루오로피리딘 (775 mg, 3.03 mmol)을 아세토니트릴 (8400 μl) 중에 용해시켰다. 이 용액에, 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (500 mg, 1.681 mmol), 트리에틸아민 (469 μl, 3.36 mmol) 및 아이오딘화칼륨 (27.9 mg에, 0.168 mmol)을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 밀봉하고, 75℃에서 2시간 동안 가열하였다. 조 물질을 헥산 중 0-100% 에틸 아세테이트를 사용하여 크로마토그래피하였다. 2개의 넓은 피크를 분리하고, 단리하였고, 각각은 정확한 질량을 가졌다. LCMS 상으로의 공주입은 2개의 피크 및 H NMR 이동이 유사하지만 동일하진 않았으며, 부분입체이성질체와 일치함을 나타내었다.

[1599] 실시예 189: 부분입체이성질체 1 (425 mg, 0.806 mmol, 47.9% 수율); 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 1 μL, 출발 %B 0, 최종 %B 100, 구배 시간 2분, 유량 1 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/물/TFA, 용매 A 10% 아세토니트릴/90% 물/0.05% TFA, 용매 B 10 물 90% 아세토니트릴/ 0.05% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.8분, 관찰치 질량 517.1 (MH^+). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.40 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.69-7.61 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.16 (dt, J=8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.54 (br s, 1H), 3.78 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 3.65-3.60 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.12 (dd, J=11.5, 3.4 Hz, 1H), 2.24 (br d, J=11.5 Hz, 1H), 1.35 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.16 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[1600] 실시예 190: 부분입체이성질체 2: (50 mg, 0.081 mmol, 4.83% 수율); 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 1 μL, 출발 %B 0, 최종 %B 100, 구배 시간 2분, 유량 1 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/물/TFA, 용매 A 10% 아세토니트릴/90% 물/0.05% TFA, 용매 B 10 물 90% 아세토니트릴/ 0.05% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.8분, 관찰치 질량 517.1 (MH^+). ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.48 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.66 (dd, J=12.1, 8.7 Hz, 3H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.49 (br s, 1H), 3.86 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 3.71 (dd, J=12.2, 2.9 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.19-3.11 (m, 1H), 3.04 (dd, J=11.7, 3.4 Hz, 1H), 2.47 (dd, J=11.9, 1.1 Hz, 1H), 1.38 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.19 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[1601] 중간체 161

[1602] (4-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메탄올



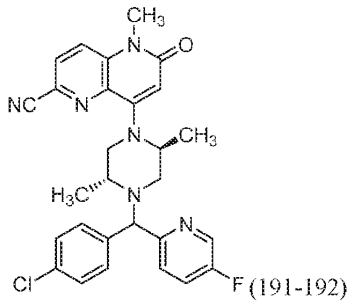
(161)

[1603]

[1604] (4-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 중간체 153 (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올의 제조에 대해 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.44 (br s, 1H), 7.47-7.27 (m, 5H), 7.19 (br s, 1H), 5.76 (br s, 1H), 5.04-4.49 (br m, 1H).

[1605] 실시예 191 및 192

[1606] 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(191-192)

[1607]

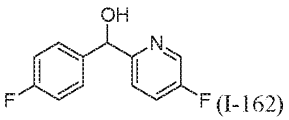
[1608] (8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴을 실시예 182, 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴의 제조에 대해 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다. 부분입체이성질체를 키랄 고체 상 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다: 칼럼: 키랄 AD, 30 x 250 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 70% CO_2/ 30% IPA w/0.1% DEA, 유량 조건: 100 mL/분, 검출기 파장: 220 nm, 주입 세부사항: 1000 μL, 3 mL 메탄올 중에 15.8 mg 용해시킴.

[1609] 실시예 191: 제1 용리 부분입체이성질체 (5.5 mg)를 6.6% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 517.25; 체류 시간: 1.61분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.9%; 관찰치 질량: 517.07; 체류 시간: 2.26분.

[1610] 실시예 192: 제2 용리 부분입체이성질체 (6.4 mg)를 7.7% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.3%; 관찰치 질량: 517.22; 체류 시간: 1.67분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 516.97; 체류 시간: 2.26분.

[1611] 중간체 162

[1612] (4-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메탄올



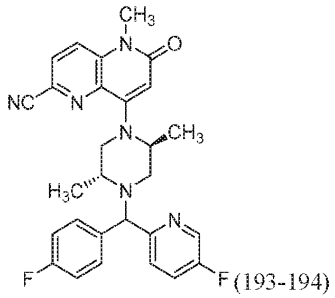
(I-162)

[1613]

[1614] (4-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 중간체 153 (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.44 (br s, 1H), 7.49-7.27 (m, 3H), 7.18 (br d, J=3.9 Hz, 1H), 7.05 (br t, J=7.9 Hz, 2H), 5.77 (br s, 1H), 4.78 (br s, 1H).

[1615] 실시예 193 및 194

[1616] 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(5-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1617] 
(193-194)

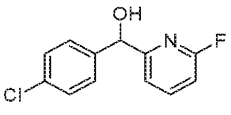
[1618] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[1619] 실시예 193: 제1 용리 부분입체이성질체 (16.4 mg)를 20.4% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 501.17; 체류 시간: 2.26분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 501.18, 501.18; 체류 시간: 1.42, 1.45분.

[1620] 실시예 194: 제2 용리 부분입체이성질체 (6.8 mg)를 8.4% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.8%; 관찰치 질량: 501.2; 체류 시간: 1.51분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 501.02; 체류 시간: 2.11분.

[1621] 중간체 163

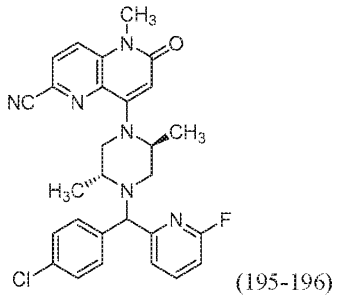
[1622] (4-클로로페닐)(6-플루오로피리딘-2-일)메탄올

[1623] 
(I-163)

[1624] (4-클로로페닐)(6-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.78 (q, J=7.8 Hz, 1H), 7.35 (m, 5H), 7.11 (dd, J=7.3, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J=8.1, 2.4 Hz, 1H), 5.75 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.09 (d, J=4.6 Hz, 1H).

[1625] 실시예 195 및 196

[1626] 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(6-플루오로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1627]  (195-196)

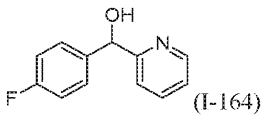
[1628] 부분입체이성질체를 실시예 182, 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐) 메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

[1629] 실시예 195: 제1 용리 부분입체이성질체 (4.1 mg)를 4.9% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 95.8%; 관찰치 질량: 516.92; 체류 시간: 1.7분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.7%; 관찰치 질량: 516.93; 체류 시간: 2.37분.

[1630] 실시예 196: 제2 용리 부분입체이성질체 (4 mg)를 4.8% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.9%; 관찰치 질량: 517.05, 517.1; 체류 시간: 1.61, 1.71분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.7%; 관찰치 질량: 517.18; 체류 시간: 2.37분.

[1631] 중간체 164

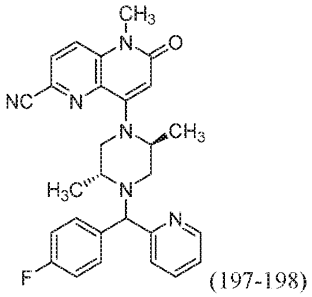
[1632] (4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메탄올

[1633]  (I-164)

[1634] (4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 8.59 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.65 (td, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.23 (dd, J=7.2, 5.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.75 (d, J=2.0 Hz, 1H), 5.43-5.14 (m, 1H).

[1635] 실시예 197 및 198

[1636] 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1637] 
(197-198)

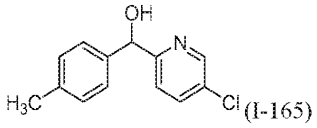
[1638] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

[1639] 실시예 197: 제1 용리 부분입체이성질체 (5.8 mg)를 7.5% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.6%; 관찰치 질량: 483.24; 체류 시간: 1.96분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 483.23; 체류 시간: 1.47분.

[1640] 실시예 198: 제2 용리 부분입체이성질체 (5.2 mg)를 6.7% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 93.7%; 관찰치 질량: 483.24; 체류 시간: 1.95분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.3%; 관찰치 질량: 483.21; 체류 시간: 1.46분.

[1641] 중간체 165

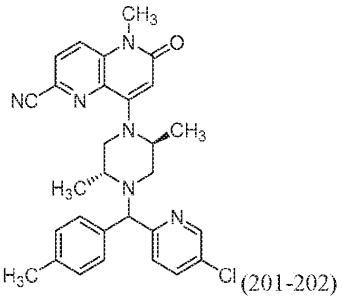
[1642] (5-클로로피리딘-2-일)(p-톨릴)메탄올

[1643] 
(I-165)

[1644] (5-클로로피리딘-2-일)(p-톨릴)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.53 (s, 1H), 7.61 (dd, J=8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.26 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 7.21-7.11 (m, 3H), 5.75 (br s, 1H), 4.72 (br s, 1H), 2.36 (s, 3H).

[1645] 실시예 199 및 200

[1646] 8-[(2S,5R)-4-[(5-클로로피리딘-2-일)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[1647] (201-202)

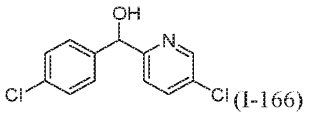
[1648] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

[1649] 실시예 199: 제1 용리 부분입체이성질체 (7.5 mg)를 9.1% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 513.27; 체류 시간: 1.58분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 513.03; 체류 시간: 2.36분.

[1650] 실시예 200: 제2 용리 부분입체이성질체 (7 mg)를 8.5% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 513.25; 체류 시간: 1.6분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 513.43; 체류 시간: 2.37분.

[1651] 중간체 166

[1652] (4-클로로페닐)(5-클로로피리딘-2-일)메탄올

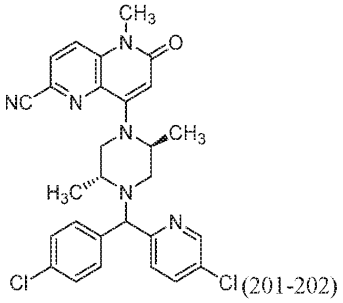


[1653] (I-166)

[1654] (4-클로로페닐)(5-클로로피리딘-2-일)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.54 (br s, 1H), 7.64 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.15 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 5.74 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 4.76 (br d, J=3.9 Hz, 1H).

[1655] 실시예 201 및 202

[1656] 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-클로로피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(201-202)

[1657]

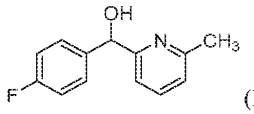
[1658] 부분입체이성질체를 실시예 183-184의 제조에 대해 기재된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

[1659] 실시예 201: 제1 용리 부분입체이성질체 (2.6 mg)를 3% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 95.6%; 관찰치 질량: 533.2; 체류 시간: 1.66분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 533.12; 체류 시간: 2.43분.

[1660] 실시예 202: 제2 용리 부분입체이성질체 (2.8 mg)를 3.3% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 94.9%; 관찰치 질량: 533.23; 체류 시간: 1.75분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 532.97; 체류 시간: 2.43분.

[1661] 중간체 167

[1662] (4-플루오로페닐)(6-메틸피리딘-2-일)메탄올



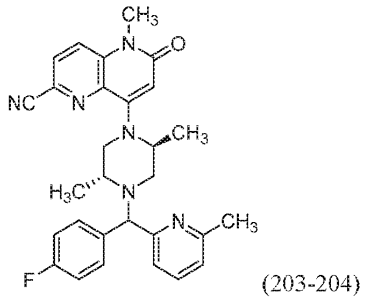
(I-167)

[1663]

[1664] (4-플루오로페닐)(6-메틸피리딘-2-일)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.53 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.42-7.31 (m, 2H), 7.12-6.98 (m, 3H), 6.88 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.75-5.63 (m, 2H), 2.62 (s, 3H). 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 3 μL, 출발 %B 2, 최종 %B 98, 구배 시간 1.5분, 유량 0.8 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/ 물/ TFA, 용매 A 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B 100% 아세토니트릴/ 0.05% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7um, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.1분, 관찰치 질량 218.3 (M+1) 및 200.2 (M^+-OH).

[1665] 실시예 203 및 204

[1666] 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(6-메틸피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(203-204)

[1667]

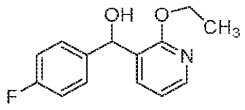
[1668] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 기재된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

[1669] 실시예 203: 제1 용리 부분입체이성질체 (6.7 mg)를 11.5% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.0%; 관찰치 질량: 497.3; 체류 시간: 1.45분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 96.8%; 관찰치 질량: 497.25; 체류 시간: 2.09분.

[1670] 실시예 204: 제2 용리 부분입체이성질체 (7.8 mg)를 13.4% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100% B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.6%; 관찰치 질량: 497.08; 체류 시간: 1.45분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.9%; 관찰치 질량: 497.31; 체류 시간: 2.08분.

[1671] 중간체 168

[1672] (2-에톡시피리딘-3-일)(4-플루오로페닐)메탄올



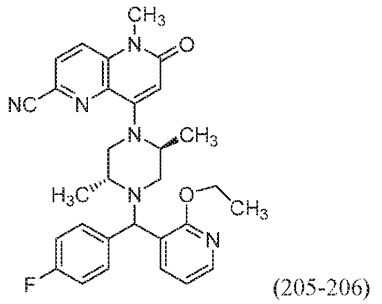
(I-168)

[1673]

[1674] (2-에톡시피리딘-3-일)(4-플루오로페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.09 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=7.9, 5.7 Hz, 2H), 7.04 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.90 (dd, J=6.8, 5.4 Hz, 1H), 5.95 (d, J=3.7 Hz, 1H), 4.40 (q, J=6.9 Hz, 2H), 2.98 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 1.36 (t, J=7.1 Hz, 3H). 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 1 μL, 출발 %B 0, 최종 %B 100, 구배 시간 1.5분, 유량 1 mL/분, 파장 200 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/물/TFA, 용매 A 10% 아세토니트릴/ 90% 물/0.1% TFA, 용매 B 10% 물/90% 아세토니트릴/0.1% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.2분, 관찰치 질량 248.1 (M^+).

[1675] 실시예 205 및 206

[1676] 8-[(2S,5R)-4-[(2-에톡시피리딘-3-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(205-206)

[1677]

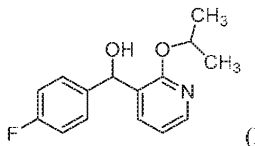
[1678] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

[1679] 실시예 205: 제1 용리 부분입체이성질체 (5.8 mg)를 6.8% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 94.4%; 관찰치 질량: 527.19; 체류 시간: 2.41분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0% B에서 100% B에 이어서 100% B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 527.12; 체류 시간: 1.71분.

[1680] 실시예 206: 제2 용리 부분입체이성질체 (6.9 mg)를 8.1% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 527.1; 체류 시간: 2.39분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0% B에서 100% B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 527.17; 체류 시간: 1.68분.

[1681] 중간체 169

[1682] (4-플루오로페닐)(2-이소프로폭시피리딘-3-일)메탄올



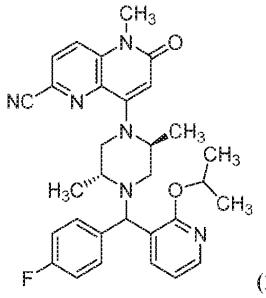
(I-169)

[1683]

[1684] (4-플루오로페닐)(2-이소프로폭시피리딘-3-일)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.09 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J=7.6, 5.6 Hz, 2H), 7.04 (t, J=8.3 Hz, 2H), 6.91-6.84 (m, 1H), 5.91 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.37 (dt, J=12.3, 6.1 Hz, 1H), 3.02 (d, J=5.4 Hz, 1H), 1.29 (dd, J=8.2, 6.7 Hz, 6H). ^{13}C NMR (101 MHz, 클로로포름-d) δ 163.4, 160.9, 160.1, 145.9, 138.3, 138.3, 135.7, 128.3, 128.3, 126.3, 116.5, 115.1, 114.9, 71.5, 68.4, 22.0. ^{19}F NMR (376 MHz, 클로로포름-d) δ -115 (s, 1F). 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 3 μL, 출발 %B 2, 최종 %B 98, 구배 시간 1.5분, 유량 0.8 mL/분, 파장 220, 용매 쌍 아세토니트릴/ 물/ TFA, 용매 A 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B 100% 아세토니트릴/ 0.05% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 um, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.8분, 관찰치 질량 262.0 (M^{+}).

[1685] 실시예 207 및 208

[1686] 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[2-(프로판-2-일옥시)피리딘-3-일]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[1687] (207-208)

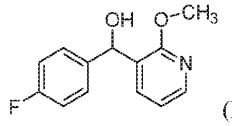
[1688] 부분입체이성질체를 실시예 183-184의 제조에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

[1689] 실시예 207: 제1 용리 부분입체이성질체 (6.1 mg)를 7% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.3%; 관찰치 질량: 541.29; 체류 시간: 2.53분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 96.6%; 관찰치 질량: 541.26; 체류 시간: 1.83분.

[1690] 실시예 208: 제2 용리 부분입체이성질체 (8.6 mg)를 9.9% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.9%; 관찰치 질량: 541.32; 체류 시간: 2.5분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.7%; 관찰치 질량: 541.26; 체류 시간: 1.85분.

[1691] 중간체 170

[1692] (4-플루오로페닐)(2-메톡시피리딘-3-일)메탄올

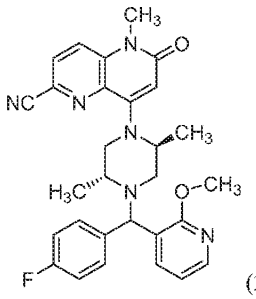


[1693] (I-170)

[1694] (4-플루오로페닐)(2-메톡시피리딘-3-일)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR 분석은 이 물질이 > 95% 순수함을 나타내었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.12 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.3, 5.6 Hz, 2H), 7.05 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.91 (dd, J=7.3, 5.1 Hz, 1H), 5.98 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.92 (d, J=4.6 Hz, 1H).

[1695] 실시예 209 및 210

[1696] 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(2-메톡시피리딘-3-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1697]  (209-210)

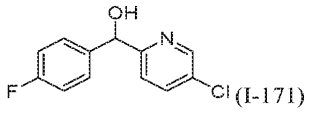
[1698] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

[1699] 실시예 209: 제1 용리 부분입체이성질체 (4.6 mg)를 5.6% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.3%; 관찰치 질량: 513.19; 체류 시간: 2.28분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 513.25; 체류 시간: 1.68분.

[1700] 실시예 210: 제2 용리 부분입체이성질체 (7.5 mg)를 9.1% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.6%; 관찰치 질량: 513.27; 체류 시간: 2.26분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.7%; 관찰치 질량: 513.29; 체류 시간: 1.58분.

[1701] 중간체 171

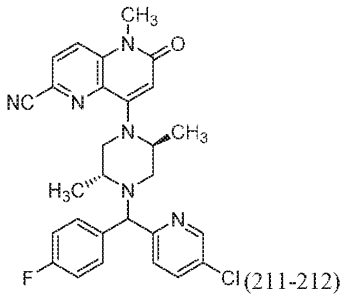
[1702] (5-클로로피리딘-2-일)(4-플루오로페닐)메탄올

[1703]  (I-171)

[1704] (5-클로로피리딘-2-일)(4-플루오로페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.52 (br s, 1H), 7.63 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.15 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.04 (br t, J=8.2 Hz, 2H), 5.75 (br s, 1H), 4.84 (br s, 1H).

[1705] 실시예 211 및 212

[1706] 8-[(2S,5R)-4-[(5-클로로피리딘-2-일)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1707] 
(211-212)

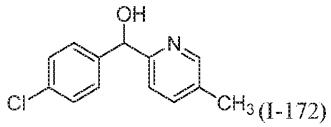
[1708] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

[1709] 실시예 211: 제1 용리 부분입체이성질체 (3.2 mg)를 3.8% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.6%; 관찰치 질량: 517.22; 체류 시간: 1.5분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 517.04; 체류 시간: 2.27분.

[1710] 실시예 212: 제2 용리 부분입체이성질체 (3.2 mg)를 3.8% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.6%; 관찰치 질량: 517.23; 체류 시간: 1.57분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 517.04; 체류 시간: 2.27분.

[1711] 중간체 172

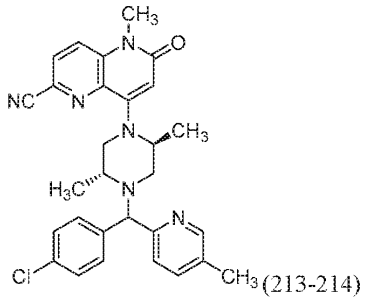
[1712] (4-클로로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메탄올

[1713] 
(I-172)

[1714] (4-클로로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.38 (br s, 1H), 7.45 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 7.32 (br s, 4H), 7.05 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.58-5.22 (m, 1H).

[1715] 실시예 213 내지 214

[1716] 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1717] 
(213-214)

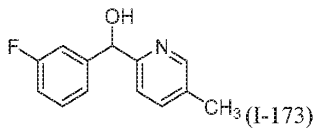
[1718] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

[1719] 실시예 213: 제1 용리 부분입체이성질체 (9.3 mg)를 13.4% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 513.1; 체류 시간: 2.26분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 513.07; 체류 시간: 1.63분.

[1720] 실시예 214: 제2 용리 부분입체이성질체 (31.4 mg)를 45.3% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 513.13; 체류 시간: 2.27분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 513.12; 체류 시간: 1.64분.

[1721] 중간체 173

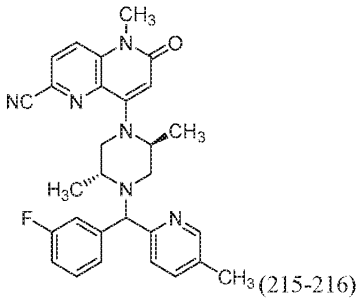
[1722] (3-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메탄올

[1723] 
(I-173)

[1724] (3-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.41 (br s, 1H), 7.47 (br d, J=4.2 Hz, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.09 (br s, 2H), 6.97 (br s, 1H), 5.74 (br s, 1H), 5.33 (br s, 1H).

[1725] 실시예 215 내지 216

[1726] 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(5-메틸피리딘-2-일)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(215-216)

[1727]

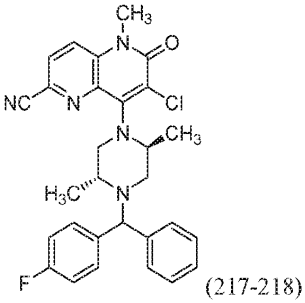
[1728] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

[1729] 실시예 215: 제1 용리 부분입체이성질체 (8.6 mg)를 12.8% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 497.07; 체류 시간: 2.09분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.3%; 관찰치 질량: 497.17; 체류 시간: 1.46분.

[1730] 실시예 216: 제2 용리 부분입체이성질체 (8.8 mg)를 13.1% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 497.12; 체류 시간: 2.1분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 497.21; 체류 시간: 1.47분.

[1731] 실시예 217 및 218

[1732] 7-클로로-8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(217-218)

[1733]

[1734] 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴의 부분입체이성질체의 혼합물 (30 mg, 0.062 mmol)의 DMF (1 mL) 용액을 제조하였다. N-클로로숙신이미드 (12.48 mg, 0.093 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 44% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 44-84% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 및 UV 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 부분입체이성질체

의 혼합물을 함유하는 고체 (22.8 mg)를 단리하였다.

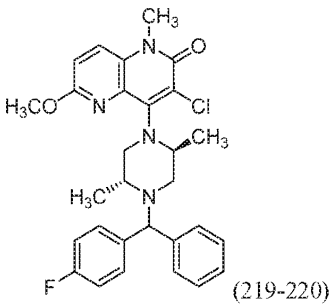
[1735] 부분입체이성질체를 키랄 고체 상 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다: 칼럼: 키랄 OD, 30 x 250 mm, 5 마이크로미터, 이동상: 70% CO_2/ 30% 메탄올 w/ 0.1% 디에틸 아민, 유량 조건: 100 mL/분, 검출기 파장: 220 nm, 주입 세부사항: 1300 μL, 3 mL 메탄올 중에 22.8 mg 용해시킴.

[1736] 실시예 217: 제1 용리 부분입체이성질체 (9.2 mg)를 28.8% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.2%; 관찰치 질량: 516.1; 체류 시간: 2.68분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.3%

[1737] 실시예 218: 제2 용리 부분입체이성질체 (9.1 mg)를 28.4% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.1%; 관찰치 질량: 516.09; 체류 시간: 2.68분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.1%; 관찰치 질량: 516.34; 체류 시간: 1.79분.

[1738] 실시예 219 및 220

[1739] 3-클로로-4-{4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온



(219-220)

[1740]

[1741] 부분입체이성질체를 실시예 217-218, 7-클로로-8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴에서와 유사한 방식으로 제조하고 분리하였다.

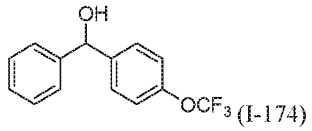
[1742] 실시예 219: 제1 용리 부분입체이성질체 (13.2 mg)를 72.4% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 493.17; 체류 시간: 2.62분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 520; 체류 시간: 1.51분.

[1743] 실시예 220: 제2 용리 부분입체이성질체 (5.9 mg)를 32.3% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종

순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 493.21; 체류 시간: 2.54분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 520; 체류 시간: 1.5분.

[1744] 중간체 174

[1745] 페닐(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메탄올



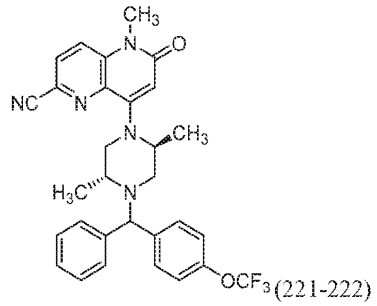
(I-174)

[1746]

[1747] 페닐(4-(트리플루오로메톡시)페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.43 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.40-7.35 (m, 4H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.24-7.16 (m, 2H), 5.88 (d, J=3.4 Hz, 1H), 2.25 (d, J=3.5 Hz, 1H).

[1748] 실시예 221 및 222

[1749] 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{페닐[4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(221-222)

[1750]

[1751] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

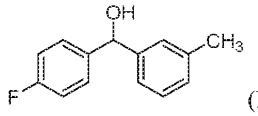
[1752] 실시예 221: 제1 용리 부분입체이성질체 (6.7 mg)를 7.6% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 548.26; 체류 시간: 2.04분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 548; 체류 시간: 2.59분.

[1753] 실시예 222: 제2 용리 부분입체이성질체 (6.4 mg)를 7.3% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.5%; 관찰치 질량: 548.28; 체류 시간: 2.02분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물,

10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.6%; 관찰치 질량: 548.14; 체류 시간: 2.59분.

[1754] 중간체 175

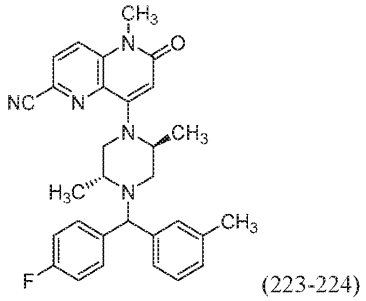
[1755] (4-플루오로페닐)(m-톨릴)메탄올

[1756] 
(I-175)

[1757] (4-플루오로페닐)(m-톨릴)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.37 (dd, J=7.7, 5.7 Hz, 2H), 7.25 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.12 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.04 (t, J=8.3 Hz, 2H), 5.82 (d, J=2.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.18 (d, J=3.2 Hz, 1H). 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 3 μL, 출발 %B 0, 최종 %B 100, 구배 시간 2분, 유량 1 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/물/TFA, 용매 A 10% 아세토니트릴, 90% 물/0.05% TFA, 용매 B 10% 물, 90% 아세토니트릴/ 0.05% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.6분, 관찰치 질량 198.9 (M^+-OH).

[1758] 실시예 223 및 224

[1759] 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(3-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1760] 
(223-224)

[1761] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

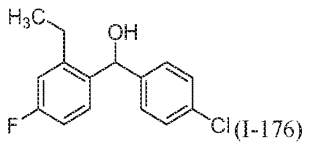
[1762] 실시예 223: 제1 용리 부분입체이성질체 (5.7 mg)를 9.8% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 496.21; 체류 시간: 2.65분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 496.21; 체류 시간: 1.7분.

[1763] 실시예 224: 제2 용리 부분입체이성질체 (5.3 mg)를 9.1% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.0%; 관찰치 질량: 496.18; 체류 시간: 2.54분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2

결과: 순도: 96.1%; 관찰치 질량: 496.19; 체류 시간: 1.83분.

[1764] 중간체 176

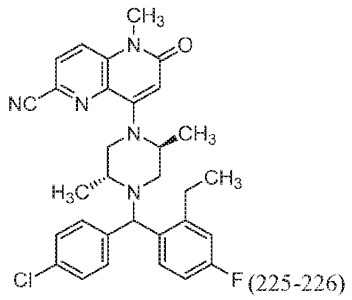
[1765] (4-클로로페닐)(2-에틸-4-플루오로페닐)메탄올

[1766] 
(I-176)

[1767] (4-클로로페닐)(2-에틸-4-플루오로페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.39 (dd, J=8.3, 6.1 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.94 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.04 (d, J=3.2 Hz, 1H), 2.77-2.53 (m, 2H), 2.09 (d, J=3.7 Hz, 1H), 1.18 (t, J=7.6 Hz, 3H). 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 3 μL, 출발 %B 2, 최종 %B 98, 구배 시간 1.5분, 유량 0.8 mL/분, 파장 220 nm, 용매 쌍 아세토니트릴/물/TFA, 용매 A 100% 물/0.05% TFA, 용매 B 100% 아세토니트릴/ 0.05% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.7분, 관찰치 질량 246.9, 248.7 (M^+-OH).

[1768] 실시예 225 및 226

[1769] 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(2-에틸-4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1770] 
(225-226)

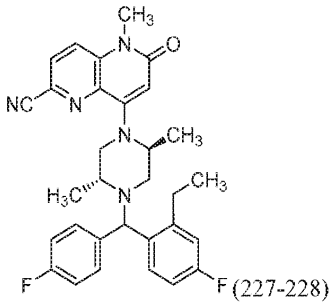
[1771] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

[1772] 실시예 225: 제1 용리 부분입체이성질체 (12.3 mg)를 16.7% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 544.26; 체류 시간: 2.8분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 544.15; 체류 시간: 2.23분.

[1773] 실시예 226: 제2 용리 부분입체이성질체 (12.4 mg)를 16.9% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 544.18; 체류 시간: 2.79분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 544.24; 체류 시간: 2.23분.

[1774] 실시예 227 및 228

[1775] 8-[(2S,5R)-4-[(2-에틸-4-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1776] 
(227-228)

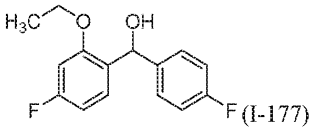
[1777] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

[1778] 실시예 227: 제1 용리 부분입체이성질체 (16.5 mg)를 23.2% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 95.9%; 관찰치 질량: 528.33; 체류 시간: 2.64분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 528.12; 체류 시간: 2.01분.

[1779] 실시예 228: 제2 용리 부분입체이성질체 (14.9 mg)를 20.9% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 528.16; 체류 시간: 2.68분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 528.14; 체류 시간: 2.12분.

[1780] 중간체 177

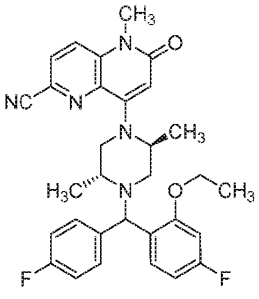
[1781] (2-에톡시-4-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올

[1782] 
(I-177)

[1783] (2-에톡시-4-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. NMR 분석은 이 물질이 > 95% 순수함을 나타내었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.36 (dd, J=7.5, 6.0 Hz, 2H), 7.24 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.03 (t, J=8.3 Hz, 2H), 6.66 (br t, J=8.4 Hz, 1H), 6.61 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 6.01 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.02 (q, J=6.8 Hz, 2H), 2.83 (d, J=5.1 Hz, 1H), 1.38 (t, J=6.8 Hz, 3H). 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 3 μL, 출발 %B 2, 최종 %B 98, 구배 시간 1.5분, 유량 0.8 mL/분, 파장 220, 용매 쌍 아세토니트릴/물/TFA, 용매 A 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B 100% 아세토니트릴/ 0.05% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH C18 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40 ℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.8분, 관찰치 질량 247.0 (M^+-OH).

[1784] 실시예 229 및 230

[1785] 8-[(2S,5R)-4-[(2-에톡시-4-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(229-230)

[1786]

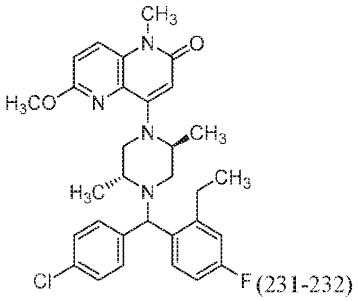
[1787] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

[1788] 실시예 229: 제1 용리 부분입체이성질체 (12.2 mg)를 19.2% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.6%; 관찰치 질량: 544.32; 체류 시간: 2.7분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 544.17; 체류 시간: 1.83분.

[1789] 실시예 230: 제2 용리 부분입체이성질체 (15.4 mg)를 24.2% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.1%; 관찰치 질량: 544.06; 체류 시간: 2.69분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 544.15; 체류 시간: 1.81분.

[1790] 실시예 231 및 232

[1791] 4-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(2-에틸-4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온



(231-232)

[1792]

[1793] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

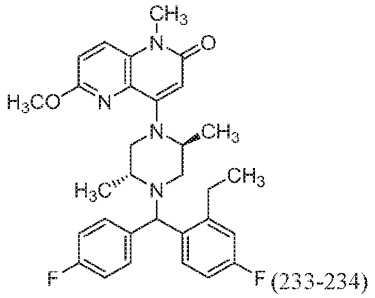
[1794] 실시예 231: 제1 용리 부분입체이성질체 (6.6 mg)를 7.3% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 548.96; 체류 시간: 2.84분. 주입 2 조건: 칼럼:

워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 549.22; 체류 시간: 2.28분.

[1795] 실시예 232: 제2 용리 부분입체이성질체 (8.7 mg)를 9.6% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 548.9; 체류 시간: 2.82분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 548.92; 체류 시간: 2.28분.

[1796] 실시예 233 및 234

[1797] 4-[(2S,5R)-4-[(2-에틸-4-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온

[1798] 
(233-234)

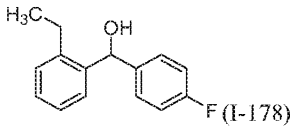
[1799] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

[1800] 실시예 233: 제1 용리 부분입체이성질체 (11.4 mg)를 13% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 95.9%; 관찰치 질량: 532.94; 체류 시간: 2.7분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 96.4%; 관찰치 질량: 532.93; 체류 시간: 2.08분.

[1801] 실시예 234: 제2 용리 부분입체이성질체 (13.2 mg)를 15% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.1%; 관찰치 질량: 532.95; 체류 시간: 2.7분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 94.8%; 관찰치 질량: 532.96; 체류 시간: 2.08분.

[1802] 중간체 178

[1803] (2-에틸페닐)(4-플루오로페닐)메탄올



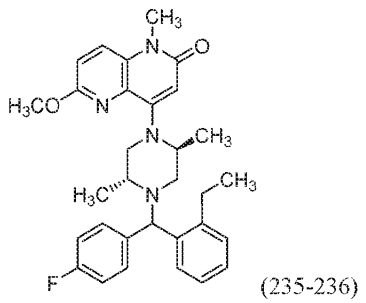
(I-178)

[1804]

[1805] (2-에틸페닐)(4-플루오로페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일) 메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. NMR 분석은 이 물질이 > 95% 순수함을 나타내었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.47 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 6H (잔류 클로로포름으로 인해 고도로 통합됨), 7.03 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.10 (br s, 1H), 2.77-2.52 (m, 2H), 1.17 (t, J=7.6 Hz, 3H). 분석용 LC/MS 조건: 주입 Vol= 1 μL, 출발 %B 0, 최종 %B 100, 구배 시간 1.5분, 유량 1 mL/분, 파장 200, 용매 쌍 아세토니트릴/물/TFA, 용매 A 10% 아세토니트릴/90% 물/0.1% TFA, 용매 B 10% 물/90% 아세토니트릴/0.1% TFA, 칼럼 액퀴티 BEH 21. X 50 mm 1.7 μm, 오븐 온도= 40℃. LC/MS 결과; 체류 시간 1.4분, 관찰치 질량 213.1 (M^{+}-OH).

[1806] 실시예 235 및 236

[1807] 4-[(2S,5R)-4-[(2-에틸페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온

[1808] 
(235-236)

[1809] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다.

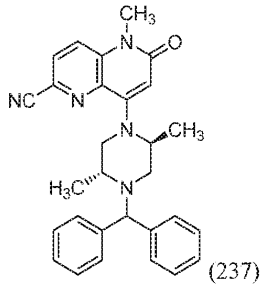
[1810] 실시예 235: 제1 용리 부분입체이성질체 (9.7 mg)를 11.4% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 514.98; 체류 시간: 2.76분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 94.1%; 관찰치 질량: 514.98; 체류 시간: 2분.

[1811] 실시예 236: 제2 용리 부분입체이성질체 (10.5 mg)를 12.4% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 95.8%; 관찰치 질량: 514.96; 체류 시간: 2.76분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 514.97; 체류 시간: 1.99분.

[1812] 실시예 237

[1813] 8-[(2S,5R)-4-(디페닐메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니

트릴



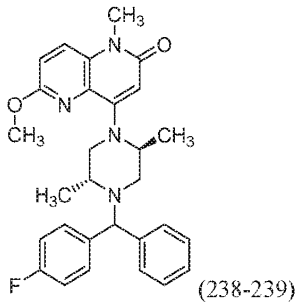
(237)

[1814]

[1815] 2 드램 밀봉된 반응 용기에서, 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (41.1 mg, 100 μmol), 디페닐 메탄올 (25.8 mg, 140 μmol) 및 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 200 μmol)를 아세토니트릴 (200 μl) 중에서 합하였다. 휘니그 염기 (75 μL, 429 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 생성물의 존재를 나타내었다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 42% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 42-82% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 및 UV 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 계산치 분자량 463.585. LC/MS 조건 QC-ACN-TFA-XB: 관찰된 MS 이온 464.2, 체류 시간 1.54분.

[1816] 실시예 238 및 239

[1817] 4-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온



(238-239)

[1818]

[1819] 4-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-메톡시-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (50 mg, 0.165 mmol) 및 1-(브로모(페닐)메틸)-4-플루오로벤젠 (70.1 mg, 0.265 mmol)을 아세토니트릴 (3 mL) 중 디이소프로필 에틸 아민 (0.173 mL, 0.992 mmol)과 합하였다. 반응 혼합물을 55℃에서 밤새 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 38% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 38-78% B에 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 및 UV 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 계산치 분자량 486.591. LC/MS 조건 QC-ACN-TFA-XB: 관찰된 MS 이온 487.2, 체류 시간 1.62분.

[1820] 부분입체이성질체를 실시예 183-184를 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 분리하였다.

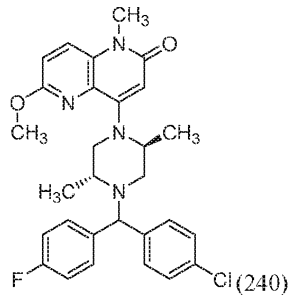
[1821] 실시예 238: 제1 용리 부분입체이성질체 (5.9 mg)를 7.3% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 487.1; 체류 시간: 1.59분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에

걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 487.45; 체류 시간: 1.75분.

[1822] 실시예 239: 제2 용리 부분입체이성질체 (6 mg)를 7.5% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 95.8%; 관찰치 질량: 487.22; 체류 시간: 1.6분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 487.45; 체류 시간: 1.76분.

[1823] 실시예 240

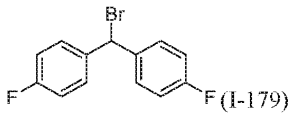
[1824] 4-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온

[1825] 
(240)

[1826] 4-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-메톡시-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (50 mg, 0.165 mmol) 및 1-(브로모(4-클로로페닐)메틸)-4-플루오로벤젠 (49.5 mg, 0.165 mmol)을 아세토니트릴 (3 mL) 중 디이소프로필 에틸 아민 (0.173 mL, 0.992 mmol)과 합하고, 반응 혼합물을 55℃에서 밤새 가열하였다. LC/MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 42% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 42-82% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 계산치 분자량 521.03. LC/MS 조건 QC-ACN-AA-XB: 관찰된 MS 이온 521.1, 체류 시간 2.77분.

[1827] 중간체 179

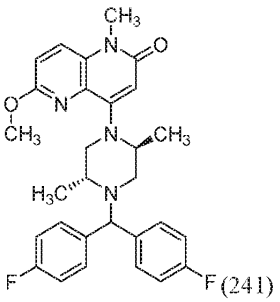
[1828] 4,4'-(브로모메틸렌)비스(플루오로벤젠)

[1829] 
(I-179)

[1830] 4,4'-(브로모메틸렌)비스(플루오로벤젠)을 1-(브로모(4-클로로페닐)메틸)-4-플루오로벤젠을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

[1831] 실시예 241

[1832] 4-[(2S,5R)-4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-6-메톡시-1-메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온



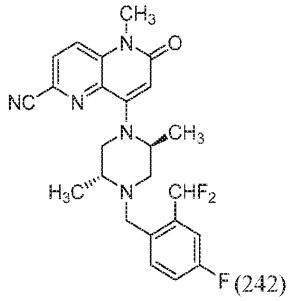
(241)

[1833]

[1834] 아세토니트릴 (3 mL) 중 4-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-메톡시-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (128 mg, 0.424 mmol)의 용액을 4,4'-(브로모메틸렌)비스(플루오로벤젠) (100 mg, 0.353 mmol) 및 디이소프로필 에틸 아민 (0.185 mL, 1.060 mmol)과 합하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 중에서 80℃에서 8시간 동안 가열하였다. LC/MS는 출발 물질이 소모되었음을 나타내었다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 40% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 40-80% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 UV 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 계산치 분자량 504.582. LC/MS 조건 QC-ACN-TFA-XB: 관찰된 MS 이온 505.2, 체류 시간 1.51분.

[1835] 실시예 242

[1836] 8-[(2S,5R)-4-{[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



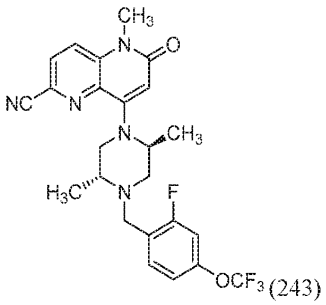
(242)

[1837]

[1838] 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (30 mg, 0.081 mmol)의 DMF (2 mL) 용액에 2-(디플루오로메틸)-4-플루오로벤즈알데히드 (16.86 mg, 0.097 mmol)를 첨가하였다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로히드라이드 (15.22 mg, 0.242 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 31% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 31-71% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 및 UV 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 13.0 mg이었고, LCMS 분석에 의한 추정 순도는 100%였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 456.08; 체류 시간: 1.39분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 456.07; 체류 시간: 2.22분. 3분에 걸쳐 %B, 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 456.07; 체류 시간: 2.22분.

[1839] 실시예 243

[1840] 8-[(2S,5R)-4-{[2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(243)

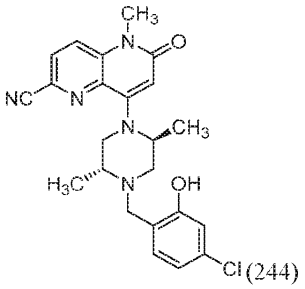
[1841]

[1842] 실시예 243을 실시예 242, 8-[(2S,5R)-4-{[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다.

[1843] 화합물 (11 mg)을 27.7% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 490.12; 체류 시간: 2.55분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 490.11; 체류 시간: 1.55분.

[1844] 실시예 244

[1845] 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로-2-히드록시페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(244)

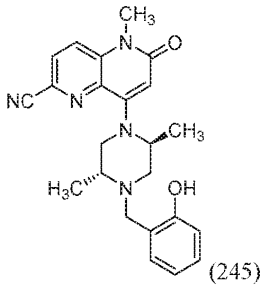
[1846]

[1847] 실시예 244를 실시예 242, 8-[(2S,5R)-4-{[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다.

[1848] 화합물 (17 mg)을 47.9% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 438.13; 체류 시간: 2.33분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 438.12; 체류 시간: 1.35분.

[1849] 실시예 245

[1850] 8-[(2S,5R)-4-[(2-히드록시페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

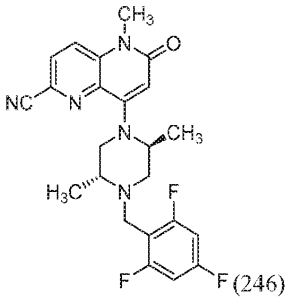
[1851] 
(245)

[1852] 실시예 245를 실시예 242, 8-[(2S,5R)-4-{[2-(디플루오로메틸)-4-플루오로페닐]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다.

[1853] 화합물 (15.6 mg)을 47.7% 수율로 단리하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 404.16; 체류 시간: 2.02분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 404.14; 체류 시간: 1.23분.

[1854] 실시예 246

[1855] 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-[(2,4,6-트리플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

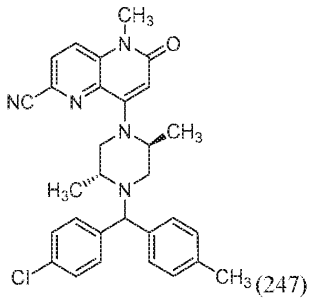
[1856] 
(246)

[1857] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 2-(브로모메틸)-1,3,5-트리플루오로벤젠 (0.015 mL, 0.114 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA 염 (170 mg, 14.5wt%, 0.06 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.063 mL, 0.360 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 32% B에서 0분 유지, 20분에 걸쳐 32-72% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 및 UV 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 24.3 mg이었다. 계산치 분자량 441.458. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220

nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 442.13; 체류 시간: 1.22분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 442.12; 체류 시간: 2.24분.

[1858] 실시예 247

[1859] 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

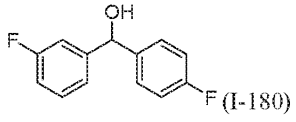
[1860] 
(247)

[1861] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA 염 (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.200 mmol) 및 (4-클로로페닐)(p-톨릴)메탄올 (28.5 mg, 0.120 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.105 mL, 0.600 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반하고, 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.200 mmol), (4-클로로페닐)(p-톨릴)메탄올 (28.5 mg, 0.120 mmol) 및 휘니그 염기 (0.058 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 12g Si-레디셉 Rf 상에 직접 주입하였다. 분획을 함유하는 생성물을 합하고, 진공으로 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 51% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 51-91% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 및 UV 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 23.6 mg이었다.

[1862] 부분입체이성질체 생성물을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용함으로써 하기 조건을 사용하여 2종의 부분입체이성질체로 분해하였다: 칼럼: 키랄 AD, 30 x 250 mm, 5 마이크로미터 입자; 이동상: 75% CO_2/25% IPA w/0.1%DEA; 유량: 100 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 실시예 249를 제1 용리 피크, >95% de로서 수집하였다. 계산치 분자량 512.05. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.2%; 관찰치 질량: 512.1; 체류 시간: 2.67분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.3%; 관찰치 질량: 512.44; 체류 시간: 1.91분.

[1863] 중간체 180

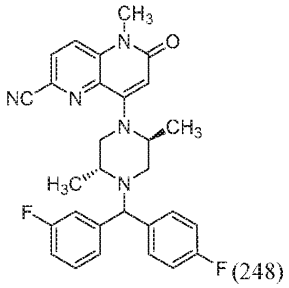
[1864] (3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올

[1865] 
(I-180)

[1866] (3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일) 메탄올을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. NMR 분석은 이 물질이 > 95% 순수함을 나타내었다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.40-7.30 (m, 3H), 7.18-7.10 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 2H), 7.02-6.95 (m, 1H), 5.84 (d, J=3.4 Hz, 1H).

[1867] 실시예 248

[1868] 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

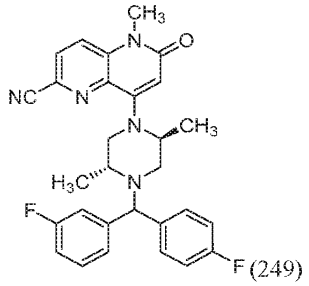
[1869] 
(248)

[1870] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.200 mmol) 및 (3-플루오로페닐) (4-플루오로페닐)메탄올 (26.4 mg, 0.120 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.105 mL, 0.600 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.200 mmol), (3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (26.4 mg, 0.120 mmol) 및 휘니그 염기 (0.058 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 12g Si-레디셉 Rf 상에 직접 주입하였다. 분획을 함유하는 생성물을 합하고, 진공으로 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 41% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 41-81% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 및 UV 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 20.9 mg이었다.

[1871] 실시예 248을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용함으로써 하기 조건을 사용하여 2종의 부분입체이성질체로 분해하였다: 칼럼: 키랄 AD, 30 x 250 mm, 5 마이크로미터 입자; 이동상: 80% CO_2/ 20% IPA w/0.1% DEA; 유량: 100 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 실시예 250을 제2 용리 피크, >90% de로서 수집하였다. 계산치 분자량 499.566. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.3%; 관찰치 질량: 500.12; 체류 시간: 2.40분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.1%; 관찰치 질량: 500.37; 체류 시간: 1.86분.

[1872] 실시예 249

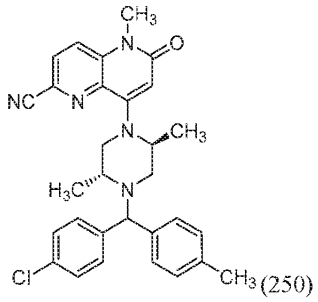
[1873] 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1874] 
(249)

[1875] 실시예 249를 실시예 248을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다. 실시예 249를 제1 용리 피크, >95% de로서 수집하였다. 계산치 분자량 499.566. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.3%; 관찰치 질량: 500.12; 체류 시간: 2.40분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B에 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.0%; 관찰치 질량: 500.37; 체류 시간: 1.87분.

[1876] 실시예 250

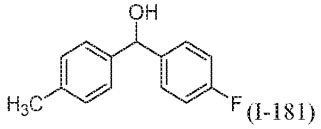
[1877] 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1878] 
(250)

[1879] 실시예 250을 실시예 247을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하고 분리하였다. 실시예 250을 제2 용리 피크, >90% de로서 수집하였다. 계산치 분자량 512.05. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 순도: 96.4%; 관찰치 질량: 512.01; 체류 시간: 2.67분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.4%; 관찰치 질량: 512.22; 체류 시간: 1.89분.

[1880] 중간체 181

[1881] (4-플루오로페닐)(p-톨릴)메탄올

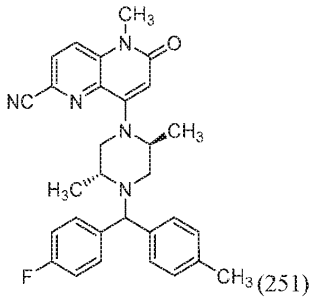
[1882] 
(I-181)

[1883] (4-플루오로페닐)(p-톨릴)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하는데 사

용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.40-7.33 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.83 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

[1884] 실시예 251

[1885] 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1886] 

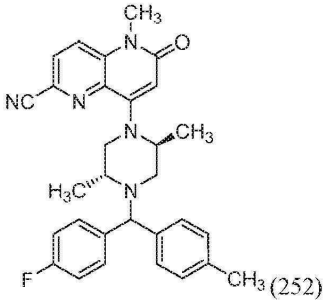
(251)

[1887] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.200 mmol) 및 (4-플루오로페닐)(p-톨릴)메탄올 (26.0 mg, 0.120 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.105 mL, 0.600 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.200 mmol), (4-플루오로페닐)(p-톨릴)메탄올 (26.0 mg, 0.120 mmol) 및 휘니그 염기 (0.058 mL, 0.300 mmol)를 제2 첨가하였다. 반응 혼합물을 110℃에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 12g Si-레디셉 Rf 상에 직접 주입하였다. 분획을 함유하는 생성물을 합하고, 진공으로 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 20% B에서 0분 유지, 25분에 걸쳐 20-60% B에 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집은 MS 및 UV 신호에 의해 촉발되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물 TFA 염의 수율은 47.1 mg이었다.

[1888] 부분입체이성질체 생성물을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용함으로써 하기 조건을 사용하여 2종의 부분입체이성질체로 분해하였다: 칼럼: 키랄 AD, 30 x 250 mm, 5 마이크로미터 입자; 이동상: 80% CO_2/ 20% IPA w/0.1%DEA; 유량: 100 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 표제 화합물을 제2 용리 피크, >91% de로서 수집하였다. 계산치 분자량 495.602. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.6%; 관찰치 질량: 496.26; 체류 시간: 2.52분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B에 이어서 100%B에서 0.50분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.2%; 관찰치 질량: 496.28; 체류 시간: 1.73분.

[1889] 실시예 252

[1890] 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



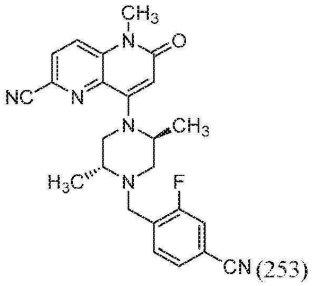
(252)

[1891]

[1892] 실시예 252를 실시예 251을 제조하기 위해 사용한 일반적 절차에 따라 제조하고 분리였다. 실시예 252를 제1 용리 피크, >95%de로서 수집하였다. 계산치 분자량 495.602. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.4%; 관찰치 질량: 496.14; 체류 시간: 2.52 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.0%; 관찰치 질량: 496.3; 체류 시간: 1.71 분.

[1893] 실시예 253

[1894] 8-[(2S,5R)-4-[(4-시아노-2-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



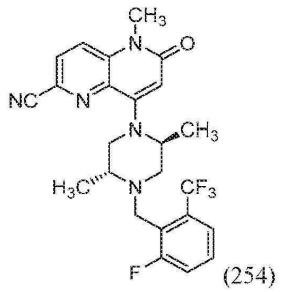
(253)

[1895]

[1896] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 4-(브로모메틸)-3-플루오로벤조니트릴 (16.05 mg, 0.075 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (142 mg, 14.5wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 28 %B 에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 28-68 %B, 이어서 100 %B 에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18.0 mg이었다. 계산치 분자량 430.487. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.4%; 관찰치 질량: 431.13; 체류 시간: 2.12 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 431.12; 체류 시간: 1.14 분.

[1897] 실시예 254

[1898] 8-[(2S,5R)-4-{[2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



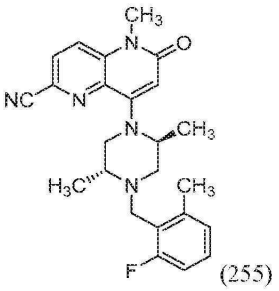
(254)

[1899]

[1900] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 2-플루오로-6-(트리플루오로메틸)벤질 브로마이드 (25.7 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 40 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 40-80 %B, 이어서 100 %B 에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 23.4 mg이었다. 계산치 분자량 473.476. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B 에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 474.11; 체류 시간: 1.31 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B 에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 474.11; 체류 시간: 2.44 분.

[1901] 실시예 255

[1902] 8-[(2S,5R)-4-[(2-플루오로-6-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(255)

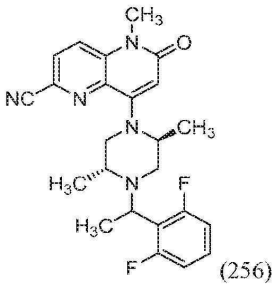
[1903]

[1904] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 2-(브로모메틸)-1-플루오로-3-메틸벤젠 (20.31 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 39 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 39-79 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.0 mg이었다. 계산치 분자량 419.504. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼:

워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.6%; 관찰치 질량: 420.14; 체류 시간: 1.19 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 420.14; 체류 시간: 2.39 분.

[1905] 실시예 256

[1906] 8-[(2S,5R)-4-[1-(2,6-디플루오로페닐)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



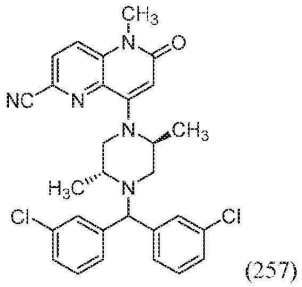
(256)

[1907]

[1908] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 2-(1-브로모에틸)-1,3-디플루오로벤젠 (15.12 mg, 0.065 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 37 %B 에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 37-77 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 12.1 mg이었다. 계산치 분자량 437.495. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 438.14; 체류 시간: 2.36 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 438.14; 체류 시간: 1.2 분.

[1909] 실시예 257

[1910] 8-[(2S,5R)-4-[비스(3-클로로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



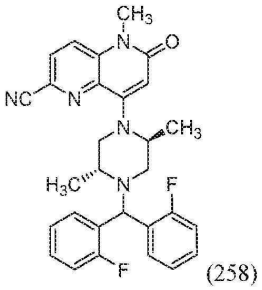
(257)

[1911]

[1912] 프로판니트릴 (0.3 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (48.0 mg, 60 wt%, 0.07 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (68.0 mg, 0.280 mmol) 및 비스(3-클로로페닐)메탄올 (53.2 mg, 0.210 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.122 mL, 0.700 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 다음에, 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (42.5 mg, 0.125 mmol), 비스(3-클로로페닐)메탄올 (53.2 mg, 0.210 mmol) 및 휘니그 염기 (0.043 mL, 0.245 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 12 g Si-레디셉 Rf 상에 직접 주입하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진공으로 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 50 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 50-90 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6.6 mg이었다. 계산치 분자량 532.47. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 532.09; 체류 시간: 2.25 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 532.1; 체류 시간: 2.77 분.

[1913] 실시예 258

[1914] 8-[(2S,5R)-4-[비스(2-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

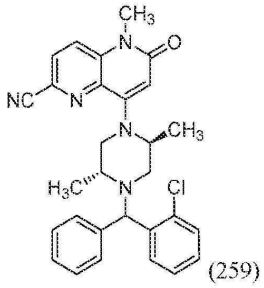
[1915] 
(258)

[1916] 프로판니트릴 (0.3 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (48.0 mg, 60 wt%, 0.07 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (68.0 mg, 0.280 mmol) 및 비스(2-플루오로페닐)메탄올 (46.2 mg, 0.210 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.122 mL, 0.700 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 다음에, 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (42.5 mg, 0.125 mmol), 비스(2-플루오로페닐)메탄올 (46.2 mg, 0.210 mmol) 및 휘니그 염기 (0.043 mL, 0.245 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 12 g Si-레디셉 Rf 상에 직접 주입하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진공에 의해 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 42 %B 에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 42-82 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6.3 mg이었다. 계산치 분자량 499.566. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 500.15; 체류 시간:

1.95 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 500.16; 체류 시간: 2.52 분.

[1917] 실시예 259

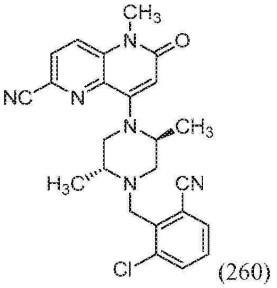
[1918] 8-[(2S,5R)-4-[(2-클로로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1919] 
(259)

[1920] 프로판니트릴 (0.3 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (48.0 mg, 60 wt%, 0.07 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (68.0 mg, 0.280 mmol) 및 (2-클로로페닐)(페닐)메탄올 (45.9 mg, 0.210 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.122 mL, 0.700 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 다음에, 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (42.5 mg, 0.125 mmol), (2-클로로페닐)(페닐)메탄올 (45.9 mg, 0.210 mmol) 및 휘니그 염기 (0.043 mL, 0.245 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 12 g Si-레디셉 Rf 상에 직접 주입하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진공에 의해 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 47 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 47-87 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 7.8 mg이었다. 계산치 분자량 498.03. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 498.14; 체류 시간: 1.93 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 498.11; 체류 시간: 2.66 분.

[1921] 실시예 260

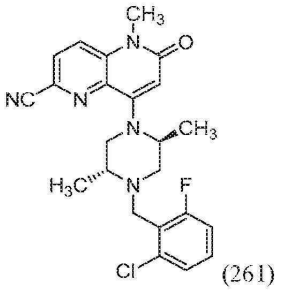
[1922] 8-[(2S,5R)-4-[(2-클로로-6-시아노페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1923] 
(260)

[1924] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 2-(브로모메틸)-3-클로로벤조니트릴 (23.05 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 34 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 34-74 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.4 mg이었다. 계산치 분자량 446.94. 2 회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 447.1; 체류 시간: 2.21 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 447.1; 체류 시간: 1.34 분.

[1925] 실시예 261

[1926] 8-[(2S,5R)-4-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



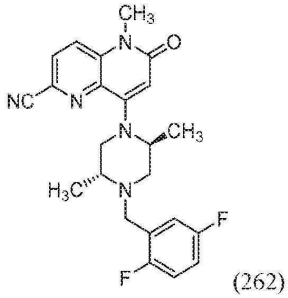
(261)

[1927]

[1928] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 2-(브로모메틸)-1-클로로-3-플루오로벤젠 (22.35 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. LCMS는 생성물로의 완전한 전환을 나타내었다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 39 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 39-79 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15.8 mg이었다. 계산치 분자량 439.92. 2 회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 440.1; 체류 시간: 2.38 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 440.1; 체류 시간: 1.18 분.

[1929] 실시예 262

[1930] 8-[(2S,5R)-4-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



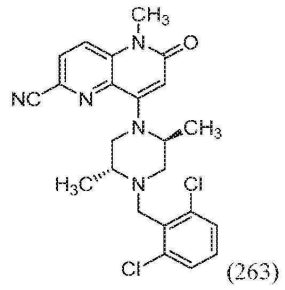
(262)

[1931]

[1932] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 2-(브로모메틸)-1,4-디플루오로벤젠 (20.70 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 33 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 33-73 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 22.5 mg이었다. 계산치 분자량 423.468. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.1; 체류 시간: 2.24 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.11; 체류 시간: 1.15 분.

[1933] 실시예 263

[1934] 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디클로로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(263)

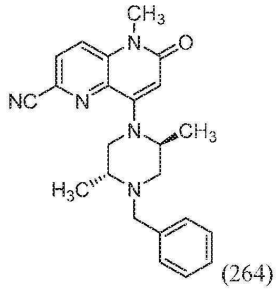
[1935]

[1936] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 2,6-디클로로벤질 브로마이드 (23.99 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 44 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 44-84 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 계산치 분자량 456.37. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 456.04; 체류 시간: 1.26 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유;

이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 456.03; 체류 시간: 2.56 분.

[1937] 실시예 264

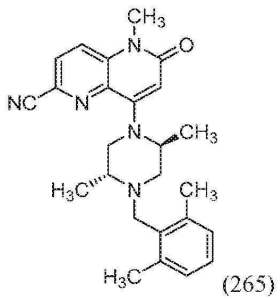
[1938] 8-[(2S,5R)-4-벤질-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1939] 
(264)

[1940] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 (브로모메틸)벤젠 (17.10 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 28 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 28-68 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.5 mg이었다. 계산치 분자량 387.487. 2 회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 388.1; 체류 시간: 2.16 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 388.1; 체류 시간: 1.14 분.

[1941] 실시예 265

[1942] 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

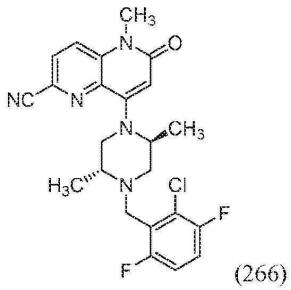
[1943] 
(265)

[1944] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 2-(브로모메틸)-1,3-디메틸벤젠 (19.91 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 43 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 43-83 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심

증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18.1 mg이었다. 계산치 분자량 415.541. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 416.16; 체류 시간: 1.26 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 416.15; 체류 시간: 2.53 분.

[1945] 실시예 266

[1946] 8-[(2S,5R)-4-[(2-클로로-3,6-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



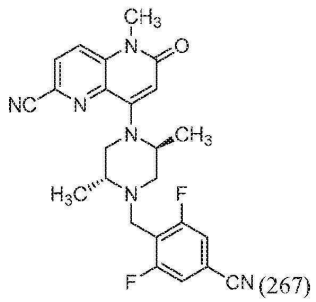
(266)

[1947]

[1948] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 2-클로로-3,6-디플루오로벤질 브로마이드 (24.15 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 38 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 38-78 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 22.2 mg이었다. 계산치 분자량 457.91. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 458.06; 체류 시간: 2.38 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 458.06; 체류 시간: 1.23 분.

[1949] 실시예 267

[1950] 8-[(2S,5R)-4-[(4-시아노-2,6-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



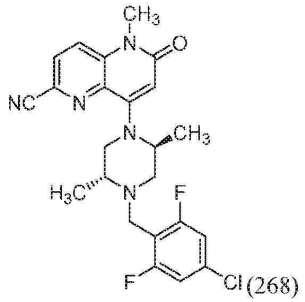
(267)

[1951]

[1952] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 4-(브로모메틸)-3,5-디플루오로벤조니트릴 (23.20 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 25 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 25-65 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 16.8 mg이었다. 계산치 분자량 448.478. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 449.14; 체류 시간: 1.12 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 449.12; 체류 시간: 2.08 분.

[1953] 실시예 268

[1954] 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로-2,6-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



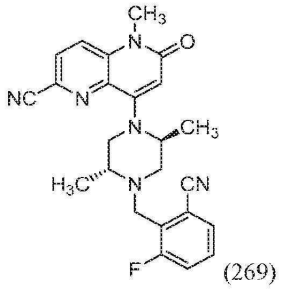
(268)

[1955]

[1956] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 4-클로로-2,6-디플루오로벤질 브로마이드 (24.15 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 40 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 40-80 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18.5 mg이었다. 계산치 분자량 457.91. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 458.05; 체류 시간: 2.43 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 458.07; 체류 시간: 1.25 분.

[1957] 실시예 269

[1958] 8-[(2S,5R)-4-[(2-시아노-6-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



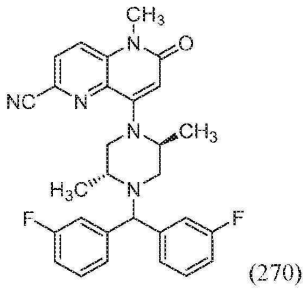
(269)

[1959]

[1960] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 2-(브로모메틸)-3-플루오로벤조니트릴 (21.40 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 24 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 24-64 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 19.6 mg이었다. 계산치 분자량 430.487. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 431.12; 체류 시간: 1.14 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 431.1; 체류 시간: 2.07 분.

[1961] 실시예 270

[1962] 8-[(2S,5R)-4-[비스(3-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(270)

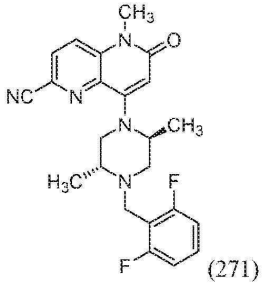
[1963]

[1964] 프로판니트릴 (0.3 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol), 비스(3-플루오로페닐)메탄올 (66.1 mg, 0.300 mmol) 및 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (146.0 mg, 0.6 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.175 mL, 1.000 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 12 g Si-레디셉 Rf 상에 직접 주입하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진공에 의해 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 43 %B에서 0 분 유지, 22 분에 걸쳐 43-83 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 11.6 mg이었다. 계산치 분자량 499.566. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃;

구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 92.0%; 관찰치 질량: 500.18; 체류 시간: 1.93 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.9%; 관찰치 질량: 500.15; 체류 시간: 2.6 분.

[1965] 실시예 271

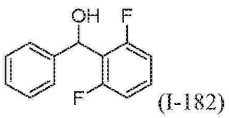
[1966] 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1967] 
(271)

[1968] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 2-(브로모메틸)-1,3-디플루오로벤젠 (20.70 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 34 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 34-74 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17.2 mg이었다. 계산치 분자량 423.468. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.11; 체류 시간: 2.26 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.12; 체류 시간: 1.11 분.

[1969] 중간체 182

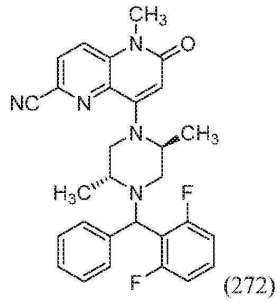
[1970] (2,6-디플루오로페닐)(페닐)메탄올

[1971] 
(I-182)

[1972] (2,6-디플루오로페닐)(페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하기 위해 사용한 일반적 공정에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.45-7.40 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 2H, 잔류 클로로포름과 중첩), 6.98-6.88 (m, 2H), 6.27 (d, J=9.0 Hz, 1H).

[1973] 실시예 272

[1974] 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



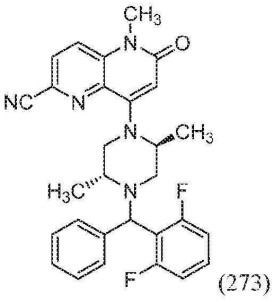
(272)

[1975]

[1976] 프로판니트릴 (0.3 mL) 중 (2,6-디플루오로페닐)(페닐)메탄올 (66.1 mg, 0.300 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (97.0 mg, 0.4 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.175 mL, 1.000 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (97.0 mg, 0.4 mmol), (2,6-디플루오로페닐)(페닐)메탄올 (66.1 mg, 0.300 mmol) 및 휘니그 염기 (0.14 mL, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 12 g Si-레디셉 Rf 상에 직접 주입하였다. 부분입체이성질체 생성물 혼합물을 함유하는 분획을 합하고, 진공에 의해 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 28 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 28-68 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 2종의 부분입체이성질체를 상기 조건 하에 분리하였다. 제 2 용리 피크를 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. TFA 염으로서의 생성물의 수율은 6.0 mg이었다. 계산치 분자량 499.566. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 500.16; 체류 시간: 2 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 500.16; 체류 시간: 2.64 분.

[1977] 실시예 273

[1978] 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA



(273)

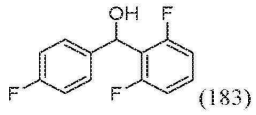
[1979]

[1980] 실시예 273은 실시예 272를 제조하기 위해 사용한 일반적 절차에 따라 제조 및 분리하였다. 실시예 273은 제 1 용리 피크로서 수집하였다. TFA 염으로서의 생성물의 수율은 7.7 mg이었다. 계산치 분자량 499.566. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유

지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.9%; 관찰치 질량: 500.14; 체류 시간: 2.63 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 500.15; 체류 시간: 1.72 분.

[1981] 중간체 183

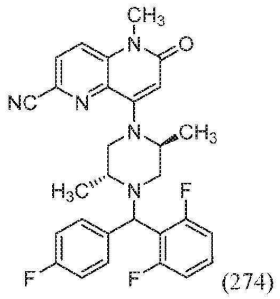
[1982] (2,6-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올

[1983] 
(183)

[1984] (2,6-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하기 위해 사용한 일반적 공정에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.39 (dd, J=8.5, 5.4 Hz, 2H), 7.33-7.23 (m, 2H), 7.11-7.01 (m, 2H), 6.99-6.89 (m, 2H), 6.24 (d, J=8.9 Hz, 1H).

[1985] 실시예 274

[1986] 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

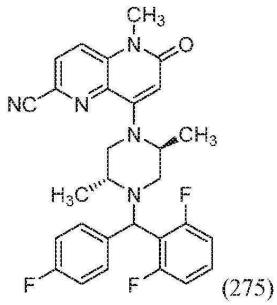
[1987] 
(274)

[1988] 프로판니트릴 (0.3 mL) 중 (2,6-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (71.5 mg, 0.300 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (97.0 mg, 0.4 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.175 mL, 1.000 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 다음에, 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (97.0 mg, 0.4 mmol), (2,6-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (71.5 mg, 0.300 mmol) 및 휘니그 염기 (0.14 mL, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 12 g Si-레디셉 Rf 상에 직접 주입하였다. 부분입체이성질체 생성물 혼합물을 함유하는 분획을 합하고, 진공에 의해 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 34 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 34-74 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 2종의 부분입체이성질체를 상기 조건 하에 분리하였다. 제 2 용리 피크를 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. TFA 염으로서의 생성물의 수율은 9.2 mg이었다. 계산치 분자량 517.556. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 518.17; 체류 시간: 2.15 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.0%; 관찰치 질량: 518.16; 체류 시간: 2.65

분.

[1989] 실시예 275

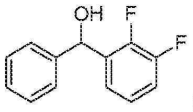
[1990] 8-[(2S,5R)-4-[(2,6-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[1991] 
(275)

[1992] 실시예 275는 실시예 274를 제조하기 위해 사용한 일반적 절차에 따라 제조 및 분리하였다. 실시예 275를 제 1 용리 피크로서 수집하였다. TFA 염으로서의 생성물의 수율은 10.4 mg이었다. 계산치 분자량 517.556. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.4%; 관찰치 질량: 518.16; 체류 시간: 1.85 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.3%; 관찰치 질량: 518.16; 체류 시간: 2.64 분.

[1993] 중간체 184

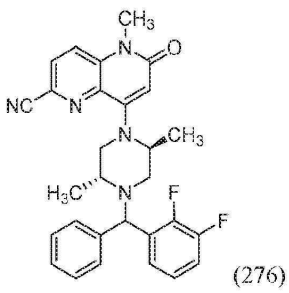
[1994] (2,3-디플루오로페닐)(페닐)메탄올

[1995] 
(I-184)

[1996] (2,3-디플루오로페닐)(페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하기 위해 사용한 일반적 공정에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.45-7.42 (m, 2H), 7.40-7.35 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.16-7.03 (m, 2H), 6.19 (d, J=3.8 Hz, 1H).

[1997] 실시예 276

[1998] 8-[(2S,5R)-4-[(2,3-디플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

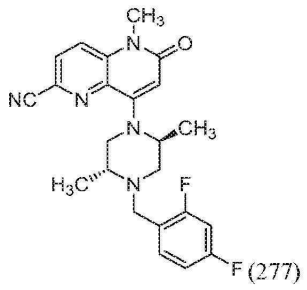
[1999] 
(276)

[2000] 프로판니트릴 (0.3 mL) 중 (2,3-디플루오로페닐)(페닐)메탄올 (66.1 mg, 0.300 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (97.0 mg, 0.4 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.175 mL,

1.000 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (97.0 mg, 0.4 mmol), (2,3-디플루오로페닐)(페닐)메탄올 (66.1 mg, 0.300 mmol) 및 휘니그 염기 (0.14 mL, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 28 %B에서 0 분 유지, 24 분에 걸쳐 28-68 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 14.2 mg이었다. 계산치 분자량 499.566. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.7%; 관찰치 질량: 500.17; 체류 시간: 2.65 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 93.7%; 관찰치 질량: 500.16; 체류 시간: 1.97 분.

[2001] 실시예 277

[2002] 8-[(2S,5R)-4-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



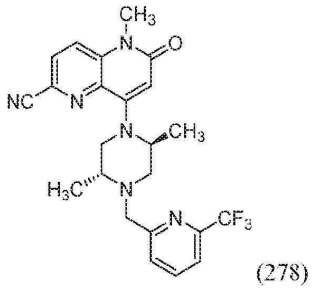
(277)

[2003]

[2004] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 1-(브로모메틸)-2,4-디플루오로벤젠 (20.70 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 36 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 36-76 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 20.6 mg이었다. 계산치 분자량 423.468. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.1; 체류 시간: 2.19 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.11; 체류 시간: 1.19 분.

[2005] 실시예 278

[2006] 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{[6-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일]메틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



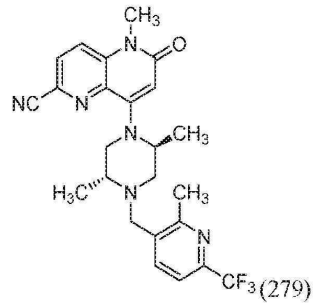
(278)

[2007]

[2008] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 2-(클로로메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘 (19.56 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 31 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 31-71 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 20.1 mg이었다. 계산치 분자량 456.473. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 457.11; 체류 시간: 1.24 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 457.12; 체류 시간: 2.2 분.

[2009] 실시예 279

[2010] 8-[(2S,5R)-2,5-디메틸-4-{[2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]메틸}피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(279)

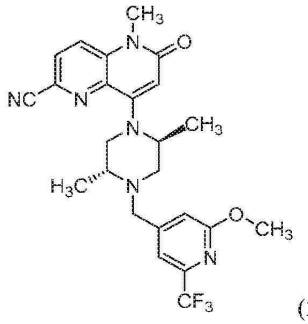
[2011]

[2012] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 3-(클로로메틸)-2-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리딘 (20.96 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 36 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 36-76 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 20.5 mg이었다. 계산치 분자량 470.5. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.4%; 관찰치 질량: 471.13; 체류 시간: 1.27 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95

아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 471.14; 체류 시간: 2.32 분.

[2013] 실시예 280

[2014] 8-[(2S,5R)-4-{[2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘-4-일]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



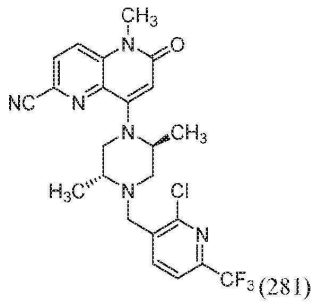
(280)

[2015]

[2016] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 4-(브로모메틸)-2-메톡시-6-(트리플루오로메틸)피리딘 (27.0 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 42 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 42-82 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21.4 mg이었다. 계산치 분자량 486.499. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 487.11; 체류 시간: 2.5 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 487.13; 체류 시간: 1.41 분.

[2017] 실시예 281

[2018] 8-[(2S,5R)-4-{[2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일]메틸}-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(281)

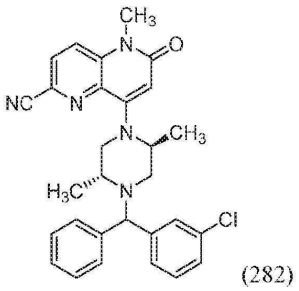
[2019]

[2020] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 2-클로로-3-(클로로메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리딘 (23.00 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:

물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 39 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 39-79 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 20.2 mg이었다. 계산치 분자량 490.92. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.5%; 관찰치 질량: 491.07; 체류 시간: 1.4 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 491.08; 체류 시간: 2.43 분.

[2021] 실시예 282

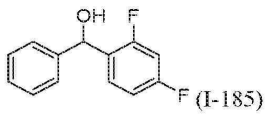
[2022] 8-[(2S,5R)-4-[(3-클로로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2023] 
(282)

[2024] 프로판니트릴 (0.3 mL) 중 (3-클로로페닐)(페닐)메탄올 (42.6 mg, 0.195 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (63.2 mg, 0.26 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (44.6 mg, 60 wt%, 0.065 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.114 mL, 0.65 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 50 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 50-90 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 7.4 mg이었다. 계산치 분자량 498.03. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.4%; 관찰치 질량: 498.12; 체류 시간: 2.74 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.1%; 관찰치 질량: 498.13; 체류 시간: 1.83 분.

[2025] 중간체 185

[2026] (2,4-디플루오로페닐)(페닐)메탄올

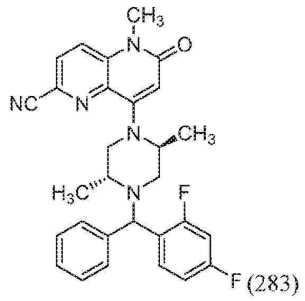
[2027] 
(I-185)

[2028] (2,4-디플루오로페닐)(페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하기 위해 사용한 일반적 공정에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.50 (td, J=8.4, 6.6 Hz,

1H), 7.44-7.35 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 1H), 6.94-6.87 (m, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 6.13 (d, J=3.8 Hz, 1H).

[2029] 실시예 283

[2030] 8-[(2S,5R)-4-[(2,4-디플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

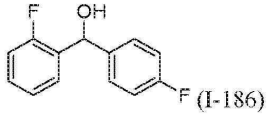


[2031] (283)

[2032] 프로판니트릴 (0.3 mL) 중 (2,4-디플루오로페닐)(페닐)메탄올 (66.1 mg, 0.300 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (97.0 mg, 0.4 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.175 mL, 1.000 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (97.0 mg, 0.4 mmol), (2,4-디플루오로페닐)(페닐)메탄올 (66.1 mg, 0.300 mmol) 및 휘니그 염기 (0.14 mL, 0.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 추가로 12 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 12 g Si-레디셉 Rf 상에 직접 주입하였다. 부분입체이성질체 생성물 혼합물을 함유하는 분획을 합하고, 진공에 의해 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 48 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 48-88 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 20.3 mg이었다. 계산치 분자량 499.566. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.2%; 관찰치 질량: 500.16; 체류 시간: 1.88 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.6%; 관찰치 질량: 500.16; 체류 시간: 2.67 분.

[2033] 중간체 186

[2034] (2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올

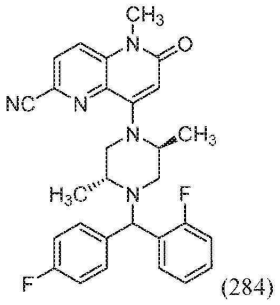


[2035] (I-186)

[2036] (2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하기 위해 사용한 일반적 공정에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.51 (td, J=7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (dd, J=8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.18 (td, J=7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.08-7.00 (m, 3H), 6.15 (d, J=3.8 Hz, 1H), 2.35 (d, J=4.0 Hz, 1H).

[2037] 실시예 284

[2038] 8-[(2S,5R)-4-[(2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



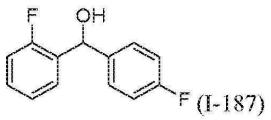
(284)

[2039]

[2040] 프로판니트릴 (0.3 mL) 중 (2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (49.5 mg, 0.225 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (72.9 mg, 0.300 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (51.4 mg, 60 wt%, 0.075 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.131 mL, 0.750 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 다음에, 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (72.9 mg, 0.300 mmol), (2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (49.5 mg, 0.225 mmol) 및 휘니그 염기 (0.105 mL, 0.60 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 추가로 12 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 44 %B에서 0 분 유지, 22 분에 걸쳐 44-84 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 12.2 mg이었다. 계산치 분자량 499.566. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.6%; 관찰치 질량: 500.16; 체류 시간: 1.83 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.0%; 관찰치 질량: 500.15; 체류 시간: 2.64 분.

[2041] 중간체 187

[2042] (2-플루오로페닐)(페닐)메탄올



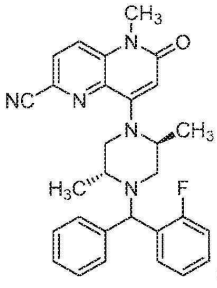
(I-187)

[2043]

[2044] (2-플루오로페닐)(페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하기 위해 사용한 일반적 공정에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.53 (td, J=7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.6, 2H), 7.40-7.33 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 3H), 7.18 (td, J=7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J=10.5, 8.3, 1.1 Hz, 1H), 6.18 (d, J=4.1 Hz, 1H), 2.29 (dd, J=4.2, 0.8 Hz, 1H).

[2045] 실시예 285

[2046] 8-[(2S,5R)-4-[(2-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



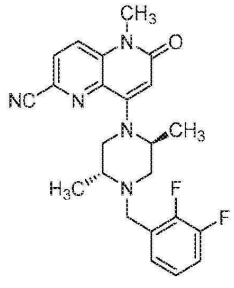
(285)

[2047]

[2048] 프로판니트릴 (0.3 mL) 중 (2-플루오로페닐)(페닐)메탄올 (39.4 mg, 0.195 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (63.2 mg, 0.26 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (44.6 mg, 60 wt%, 0.065 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.114 mL, 0.65 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 5 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (63.2 mg, 0.26 mmol), (2-플루오로페닐)(페닐)메탄올 (39.4 mg, 0.195 mmol) 및 휘니그 염기 (0.091 mL, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 추가로 12 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 41 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 41-81 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 14.7 mg이었다. 계산치 분자량 481.575. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 482.18; 체류 시간: 2.63 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.0%; 관찰치 질량: 482.18; 체류 시간: 1.73 분.

[2049] 실시예 286

[2050] 8-[(2S,5R)-4-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(286)

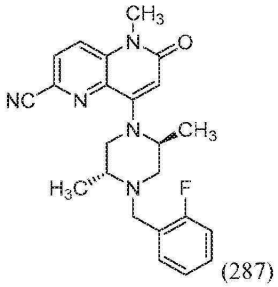
[2051]

[2052] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 1-(브로모메틸)-2,3-디플루오로벤젠 (20.70 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 36 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 36-76 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 18.6 mg이었다. 계산치 분자량 423.468. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자;

이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.1; 체류 시간: 2.33 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.1; 체류 시간: 1.16 분.

[2053] 실시예 287

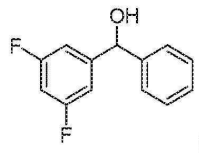
[2054] 8-[(2S,5R)-4-[(2-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2055] 
(287)

[2056] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 1-(브로모메틸)-2-플루오로벤젠 (18.90 mg, 0.100 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (34.0 mg, 60 wt%, 0.05 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.300 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 29 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 29-69 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 20.2 mg이었다. 계산치 분자량 405.477. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 406.14; 체류 시간: 1.12 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 406.14; 체류 시간: 2.3 분.

[2057] 중간체 188

[2058] (3,5-디플루오로페닐)(페닐)메탄올

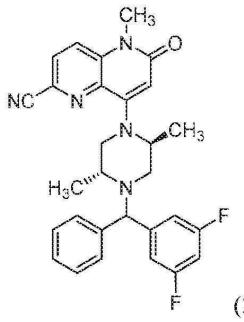
[2059] 
(I-188)

[2060] (3,5-디플루오로페닐)(페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하기 위해 사용한 일반적 공정에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.43-7.31 (m, 5H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.71 (tt, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H).

[2061] 실시예 288

[2062] 8-[(2S,5R)-4-[(3,5-디플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-

1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



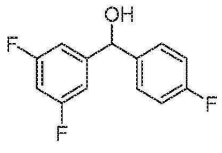
(288)

[2063]

[2064] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 (3,5-디플루오로페닐)(페닐)메탄올 (26.4 mg, 0.120 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.2 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.105 mL, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (194 mg, 0.8 mmol), (3,5-디플루오로페닐)(페닐)메탄올 (79.2 mg, 0.360 mmol) 및 휘니그 염기 (0.21 mL, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 추가로 12 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 12 g Si-레디셉 Rf 상에 직접 주입하였다. 부분입체이성질체 생성물 혼합물을 함유하는 분획을 합하고, 진공에 의해 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 45 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 45-95 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 11.9 mg이었다. 계산치 분자량 499.566. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 500.15, 500.15; 체류 시간: 1.94, 1.99 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 500.18; 체류 시간: 2.61 분.

[2065] 중간체 189

[2066] (3,5-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올



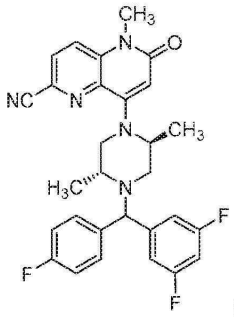
(I-189)

[2067]

[2068] (3,5-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하기 위해 사용한 일반적 공정에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.35-7.27 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 2H), 6.90 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 2H), 6.72 (tt, J=8.8, 2.3 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H).

[2069] 실시예 289

[2070] 8-[(2S,5R)-4-[(3,5-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



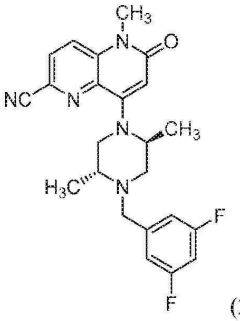
(289)

[2071]

[2072] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 (3,5-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (28.6 mg, 0.120 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.2 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.105 mL, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 다음에, 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (194 mg, 0.8 mmol), (3,5-디플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (85.8 mg, 0.360 mmol) 및 휘니그 염기 (0.21 mL, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 추가로 12 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 12 g Si-레디셉 Rf 상에 직접 주입하였다. 부분입체이성질체 생성물 혼합물을 함유하는 분획을 합하고, 진공에 의해 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 42 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 42-82 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 11.6 mg이었다. 계산치 분자량 517.556. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 518.15; 체류 시간: 2.61 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 518.12, 518.12; 체류 시간: 2.08, 2.11 분.

[2073] 실시예 290

[2074] 8-[(2S,5R)-4-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(290)

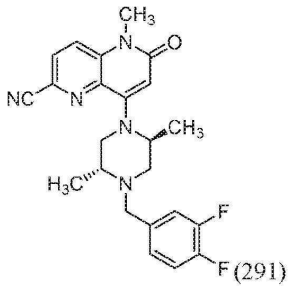
[2075]

[2076] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 1-(브로모메틸)-3,5-디플루오로벤젠 (34.9 mg, 0.160 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (55 mg, 60 wt%, 0.08 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.084 mL, 0.480 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모

늄 함유; 구배: 36 %B에서 0 분 유지, 23 분에 걸쳐 36-76 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 28.0 mg이었다. 계산치 분자량 423.468. 2 회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.1; 체류 시간: 2.35 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.1; 체류 시간: 1.16 분.

[2077] 실시예 291

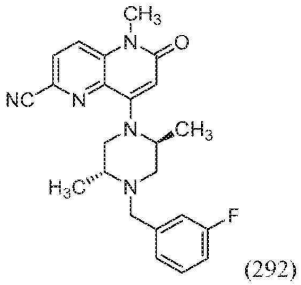
[2078] 8-[(2S,5R)-4-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2079] 
(291)

[2080] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 4-(브로모메틸)-1,2-디플루오로벤젠 (34.9 mg, 0.160 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (55 mg, 60 wt%, 0.08 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.084 mL, 0.480 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35 %B에서 0 분 유지, 23 분에 걸쳐 35-75 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 27.4 mg이었다. 계산치 분자량 423.468. 2 회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.1; 체류 시간: 2.32 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.1; 체류 시간: 1.18 분.

[2081] 실시예 292

[2082] 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



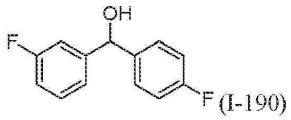
(292)

[2083]

[2084] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 1-(브로모메틸)-3-플루오로벤젠 (38.6 mg, 0.200 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.105 mL, 0.600 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 32 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 32-72 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 37.4 mg이었다. 계산치 분자량 405.477. 2 회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 406.2; 체류 시간: 2.27 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 406.2; 체류 시간: 1.14 분.

[2085] 중간체 190

[2086] (3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올



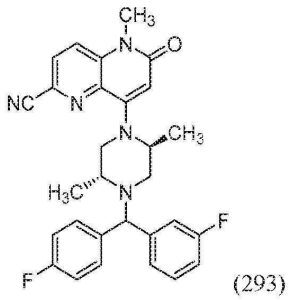
(I-190)

[2087]

[2088] (3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하기 위해 사용한 일반적 공정에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.38-7.29 (m, 3H), 7.17-7.10 (m, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 7.01-6.96 (m, 1H), 5.84 (d, J=3.4 Hz, 1H), 2.26 (d, J=3.5 Hz, 1H).

[2089] 실시예 293

[2090] 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(293)

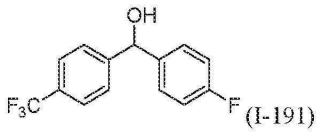
[2091]

[2092] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 (3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (26.4 mg, 0.120 mmol), (시아노메틸)트리

메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.2 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.105 mL, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 다음에, 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (194 mg, 0.8 mmol), (3-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (79.2 mg, 0.360 mmol) 및 휘니그 염기 (0.21 mL, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 추가로 12 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 12 g Si-레디셉 Rf 상에 직접 주입하였다. 부분입체이성질체 생성물 혼합물을 함유하는 분획을 합하고, 진공에 의해 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 41 %B 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 41-81 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 20.9 mg이었다. 계산치 분자량 499.566. 2 회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 500.2; 체류 시간: 2.57 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 2 결과: 순도: 95.2%; 관찰치 질량: 500.2; 체류 시간: 1.81 분.

[2093] 중간체 191

[2094] (4-플루오로페닐)(4-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올

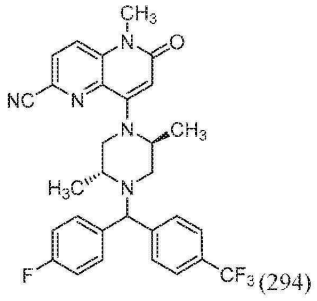
[2095] 

(I-191)

[2096] (4-플루오로페닐)(4-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하기 위해 사용한 일반적 공정에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.61 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.10-6.98 (m, 2H), 5.88 (s, 1H).

[2097] 실시예 294

[2098] 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)[4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2099] 

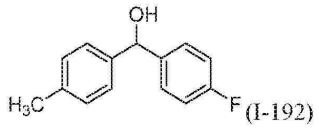
(294)

[2100] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 (4-플루오로페닐)(4-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (32.4 mg, 0.120 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.2 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.105 mL, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 다음에, 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (194 mg, 0.8 mmol), (4-플루오로페닐)(4-(트리플루오로메틸)페닐)메탄올 (97.2 mg, 0.360 mmol) 및 휘니그 염기 (0.21 mL, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃

에서 추가로 12 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 12 g Si-레디셉 Rf 상에 직접 주입하였다. 부분입체이성질체 생성물 혼합물을 함유하는 분획을 합하고, 진공에 의해 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 46 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 46-86 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 16.8 mg이었다. 계산치 분자량 549.574. 2 회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 550.2; 체류 시간: 2.71 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 550.2; 체류 시간: 2.10 분.

[2101] 중간체 192

[2102] (4-플루오로페닐)(p-톨릴)메탄올

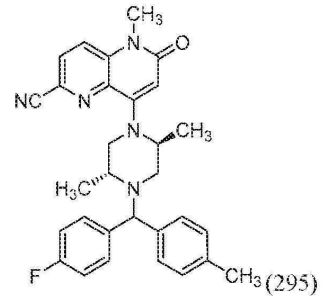
[2103] 

(I-192)

[2104] (4-플루오로페닐)(p-톨릴)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하기 위해 사용한 일반적 공정에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.40-7.32 (m, 2H), 7.26 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.08-6.97 (m, 2H), 5.83 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.16 (d, J=3.2 Hz, 1H).

[2105] 실시예 295

[2106] 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2107] 

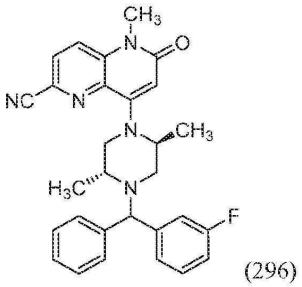
(295)

[2108] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 (4-플루오로페닐)(p-톨릴)메탄올 (26.0 mg, 0.120 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.2 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.105 mL, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.2 mmol), (4-플루오로페닐)(p-톨릴)메탄올 (13.0 mg, 0.060 mmol) 및 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 추가로 12 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 20 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 20-60 %B, 이어서 100

%B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. TFA 염으로서의 부분입체이성질체 생성물의 수율은 47.1 mg이었다. 계산치 분자량 495.602. 2 회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 94.3%; 관찰치 질량: 496.2; 체류 시간: 2.55 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 2 결과: 순도: 95.6%; 관찰치 질량: 496.2; 체류 시간: 1.75 분.

[2109] 실시예 296

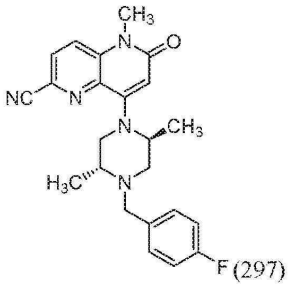
[2110] 8-[(2S,5R)-4-[(3-플루오로페닐)(페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2111] 
(296)

[2112] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 (3-플루오로페닐)(페닐)메탄올 (24.27 mg, 0.120 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.2 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.105 mL, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.2 mmol), (3-플루오로페닐)(페닐)메탄올 (12.1 mg, 0.060 mmol) 및 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 추가로 12 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 42 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 42-82 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 15.9 mg이었다. 계산치 분자량 481.575. 2 회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 482.2; 체류 시간: 2.57 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 482.2; 체류 시간: 1.68 분.

[2113] 실시예 297

[2114] 8-[(2S,5R)-4-[(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

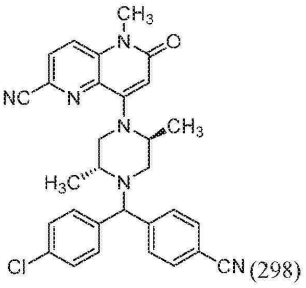


[2115]

[2116] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 1-(브로모메틸)-4-플루오로벤젠 (30.2 mg, 0.160 mmol) 및 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (55 mg, 60 wt%, 0.08 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.084 mL, 0.480 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 35 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 35-75 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 28.4 mg이었다. 계산치 분자량 405.477. 2 회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 406.1; 체류 시간: 2.25 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 406.2; 체류 시간: 1.13 분.

[2117] 실시예 298

[2118] 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-시아노페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



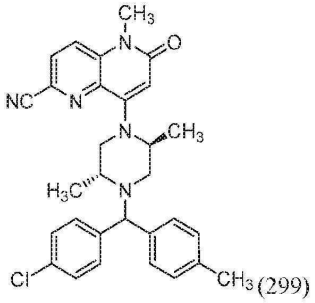
[2119]

[2120] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 4-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)벤조니트릴 (27.3 mg, 0.120 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.2 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.105 mL, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 다음에, 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (97.2 mg, 0.4 mmol), 4-((4-클로로페닐)(히드록시)메틸)벤조니트릴 (54.6 mg, 0.240 mmol) 및 휘니그 염기 (0.105 mL, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 추가로 12 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 12 g Si-레디셉 Rf 상에 직접 주입하였다. 부분입체이성질체 생성물 혼합물을 함유하는 분획을 합하고, 진공에 의해 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 40 %B 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 40-80 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율

은 11.1 mg이었다. 계산치 분자량 506.585. 2 회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 507.2; 체류 시간: 2.40 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 507.2; 체류 시간: 1.86 분.

[2121] 실시예 299

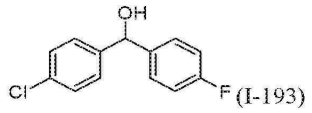
[2122] 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2123] 
(299)

[2124] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 (4-클로로페닐)(p-톨릴)메탄올 (28.5 mg, 0.120 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.2 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.105 mL, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.2 mmol), (4-클로로페닐)(p-톨릴)메탄올 (28.5 mg, 0.120 mmol) 및 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 추가로 12 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 12 g Si-레디셉 Rf 상에 직접 주입하였다. 부분입체이성질체 생성물 혼합물을 함유하는 분획을 합하고, 진공에 의해 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 51 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 51-91 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 23.6 mg이었다. 계산치 분자량 512.05. 2 회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 512.2; 체류 시간: 2.83 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 512.2; 체류 시간: 1.86 분.

[2125] 중간체 193

[2126] (4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올

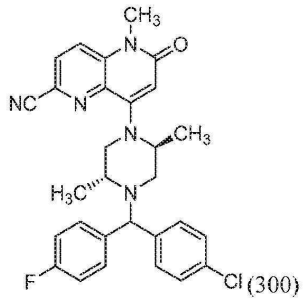
[2127] 

(I-193)

[2128] (4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올을 중간체 153, (4-클로로페닐)(3-플루오로피리딘-2-일)메탄올을 제조하기 위해 사용한 일반적 공정에 따라 제조하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.40-7.29 (m, 6H), 7.09-6.98 (m, 2H), 5.82 (s, 1H), 2.23 (br d, J=2.5 Hz, 1H).

[2129] 실시예 300

[2130] 8-[(2S,5R)-4-[(4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

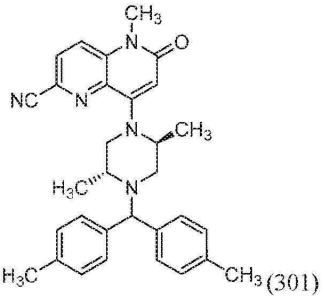
[2131] 

(300)

[2132] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 (4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (28.4 mg, 0.120 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.2 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (68.6 mg, 60 wt%, 0.1 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.105 mL, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 다음에, 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.6 mg, 0.2 mmol), (4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (28.4 mg, 0.120 mmol) 및 휘니그 염기 (0.052 mL, 0.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 추가로 12 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 45 %B에서 0 분 유지, 27 분에 걸쳐 45-85 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 UV 신호에 의해 촉발시켰다.분획 수집을 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 14.1 mg이었다. 계산치 분자량 516.02. 2 회의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 516.2; 체류 시간: 2.72 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 516.2; 체류 시간: 1.90 분.

[2133] 실시예 301

[2134] 8-[(2S,5R)-4-[비스(4-메틸페닐)메틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



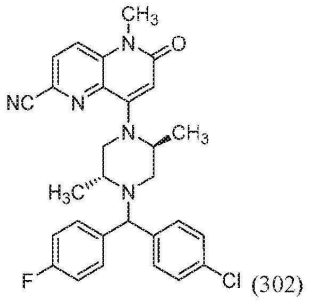
(301)

[2135]

[2136] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (46.2 mg, 0.19 mmol), 디-p-톨릴메탄올 (23.46 mg, 0.108 mmol), 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (72.4 mg, 54wt%, 0.095 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.10 mL, 0.57 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 55 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 55-95 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 UV 신호에 의해 촉발시켰다.을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 생성물의 수율은 23.4 mg이었다. 계산치 분자량 491.639. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 492.21; 체류 시간: 2.77 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.75 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 492.2; 체류 시간: 1.71 분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 8.04-8.09 (m, 1 H), 7.81 (s, 4 H), 7.57-7.63 (m, 2 H), 7.12-7.19 (m, 2 H), 6.00 (s, 1 H), 4.82 (s, 1 H), 4.52-4.63 (m, 1 H), 3.64-3.76 (m, 1 H), 3.51-3.58 (m, 4 H), 2.99-3.10 (m, 1 H), 2.86 (br d, J = 8.5 Hz, 1 H), 2.28-2.37 (m, 1 H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.07 (d, J = 6.5 Hz, 3 H). ^{13}C NMR (100.66 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 162.4, 160.9, 159.9, 153.5, 148.0, 138.7, 138.6, 135.0, 132.6, 129.3 (d, J = 8.0 Hz), 128.8 (d, J = 10.0 Hz), 124.0, 122.8, 118.6, 117.5, 115.6, 115.4, 109.8, 104.8, 69.0, 51.8, 49.4, 48.9, 47.2, 28.6, 13.4, 7.4.

[2137] 실시예 302

[2138] 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(302)

[2139]

[2140] 아세토니트릴 (4 mL) 중 1-(브로모(4-클로로페닐)메틸)-4-플루오로벤젠 (359 mg, 1.2 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (288 mg, 0.7 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.734 mL, 4.20 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 55 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 DCM /$NaHCO_3$ (수성) 사이에 분배하였다. 농축된 유기 층으로부터의 잔류물을 플래쉬

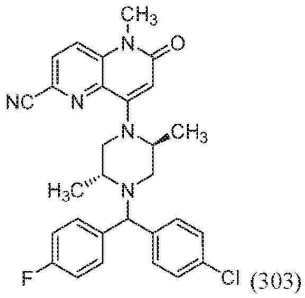
크로마토그래피를 위해 40g-Si-레디셉 Rf 상에 충전하고, 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 부분입체이성질체 생성물 혼합물을 함유하는 분획을 합하고, 진공에 의해 건조시켰다. 생성된 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 53 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 53-93 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 UV 신호에 의해 촉발시켰다.을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 부분입체이성질체 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다.

[2141] 건조된 생성물을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 하기 조건으로 2종의 부분입체이성질체로 분리하였다: 칼럼: 키랄 AD, 30 x 250 mm. 5 마이크로미터 입자; 이동상: 70% CO_2/ 30% IPA w/0.1%DEA; 유량: 100 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃; 검출기 파장: 220nm. 표제 화합물을 제 1 용리 피크, >95% de로서 수집하였다.

[2142] 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 516.18; 체류 시간: 2.59 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 516.22; 체류 시간: 2.07 분.

[2143] 실시예 303

[2144] 8-((2S,5R)-4-((4-클로로페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2145] 

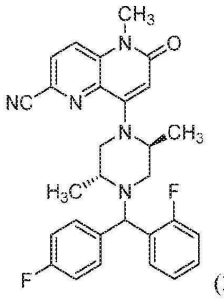
(303)

[2146] 실시예 303은 실시예 302에 대한 일반적 절차에 따라 제조하고 정제하였다. 실시예 303을 제 2 용리 피크, >95% de로서 수집하였다.

[2147] 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.5%; 관찰치 질량: 516.22; 체류 시간: 2.6 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.0%; 관찰치 질량: 515.91; 체류 시간: 2.07 분.

[2148] 실시예 304

[2149] 8-((2S,5R)-4-((2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(304)

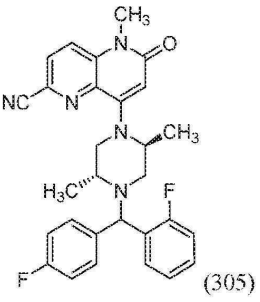
[2150]

[2151] 아세토니트릴 (909 μL)) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (97 mg, 0.3 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (182 mg, 0.750 mmol) 및 (2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (92 mg, 0.420 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (236 μL, 1.350 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 합성기 상에서 110 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (182 mg, 0.750 mmol), (2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (92 mg, 0.420 mmol) 및 휘니그 염기 (0.184 mL, 1.050 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 110 ℃에서 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 DCM /$NaHCO_3$ (수성) 내에 분배하였다. 농축된 유기층으로부터의 잔류물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 24g-Si-레디셉 Rf 상에 충전하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진공에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 110 mg이었다. 부분입체이성질체 물질을 하기 조건으로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 2종의 부분입체이성질체로 분해하였다: 칼럼: 키랄팩 IC, 21 x 250 mm, 5 마이크로미터 입자; 이동상: 35%IPA / 65% CO_2; 유량 조건: 45 mL/분, 150 bar; 칼럼 온도: 40 ℃; 검출기 파장: 225 nm. 표제 화합물을 제 1 용리 피크, >99.5% de로서 수집하였다. 호모키랄 생성물의 수율은 46 mg이었다.

[2152] 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 500.19; 체류 시간: 2.43 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.2%; 관찰치 질량: 500.14; 체류 시간: 1.88 분.

[2153] 실시예 305

[2154] 8-((2S,5R)-4-((2-플루오로페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(305)

[2155]

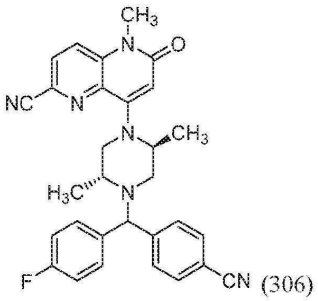
[2156] 실시예 305는 실시예 304의 제조에 대한 일반적 절차에 따라 제조 및 정제하였다. 실시예 305를 제 2 용리 피크, 97.4% de로서 수집하였다. 호모키랄 생성물의 수율은 39 mg이었다.

[2157] 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 500.2;

체류 시간: 2.41 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 100 %B에서 이어서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.2%; 관찰치 질량: 500.17; 체류 시간: 1.92 분.

[2158] 실시예 306

[2159] 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2160] 

(306)

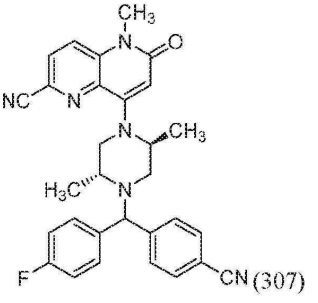
[2161] -20 ℃에서 DCM (52.4 ml) 및 DMF (0.524 ml) 중 4-((4-플루오로페닐)(히드록시)메틸)벤조니트릴 (4.91 g, 21.18 mmol)의 용액에 티오닐 브로마이드 (2.171 ml, 27.5 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 pH 7.4 인산염 완충액/EtOAc로 2회 추출한 다음 염수/EtOAc로 추출하였다; 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시킨 다음 진공에 의해 농축시켜 브로모벤즈히드랄, 4-(브로모(4-플루오로페닐)메틸)벤조니트릴 (6.3 g, 21.28 mmol)을 수득하였다.

[2162] 아세토니트릴 (140 ml) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (6.27 g, 21.1 mmol) 및 4-(브로모(4-플루오로페닐)메틸)벤조니트릴 (6.25 g, 21.10 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (18.43 ml, 106 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃에서 24 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 DCM와 $NaHCO_3$ (수성) 사이에 분배하였다. 농축된 유기 층으로부터의 잔류물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 220g-Si-레디셉 Rf 상에 충전하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진공으로 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 7.8 그램이었다. 부분입체이성질체 물질을 하기 조건으로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 2종의 부분입체이성질체로 분해하였다: 칼럼: 셀룰로스-4 (5x25 cm, 5 μm, #548090); 이동상: CO_2/MeOH:MeCN (1:1) w 0.1% NH_4OH (60/40); 유량 조건: 340 mL/분, 100 bar; 칼럼 온도: 35 ℃; 검출기 파장: 220 nm. 표제 화합물을 제 2 용리 피크, >99.5% de로서 수집하였다. 호모키랄 생성물의 수율은 3.4 그램이었다.

[2163] 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 BEH C18 2.1 X 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 100% 물/ 0.05% TFA; 이동상 B: 100% 아세토니트릴/0.05% TFA; 온도: 50 ℃; 구배: 1.5 분에 걸쳐 2 %B에서 98 %B, 이어서 98 %B에서 1.50 분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 507.30; 체류 시간: 1.75 분.

[2164] 실시예 307

[2165] 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2166] 

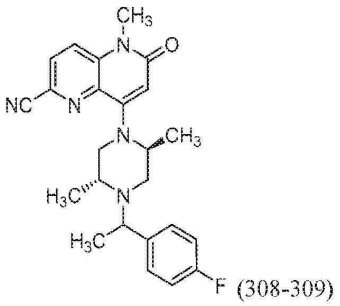
(307)

[2167] 실시예 307은 실시예 306을 제조에 대한 일반적 절차에 따라 제조 및 정제하였다. 실시예 307을 제 1 용리 피크, >99.5% de로서 수집하였다. 호모키랄 생성물의 수율은 3.3 그램이었다.

[2168] 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 BEH C18 2.1 X 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 100% 물/ 0.05% TFA; 이동상 B: 100% 아세토니트릴/0.05% TFA; 온도: 50 ℃; 구배: 1.5 분에 걸쳐 2 %B에서 98 %B, 이어서 98 %B에서 1.50 분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 507.30; 체류 시간: 1.76 분.

[2169] 실시예 308 및 309

[2170] 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

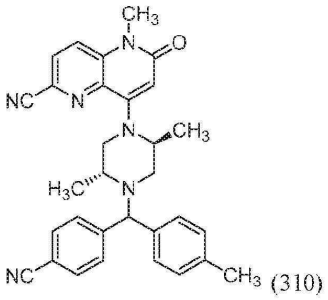
[2171] 
(308-309)

[2172] 아세토니트릴 (4 mL) 중 1-(1-브로모에틸)-4-플루오로벤젠 (579 mg, 2.85 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (485 mg, 1.5 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (1.048 mL, 6.00 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 55 ℃에서 16 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 DCM /$NaHCO_3$ (수성) 내에 분배하였다. 농축된 유기 층으로부터의 잔류물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트를 사용하는 플래쉬 크로마토그래피를 위해 40g-Si-레디셉 Rf 상에 충전하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진공에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 480 mg이었다. 부분입체이성질체 생성물을 하기 조건으로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 2종의 부분입체이성질체로 분해하였다: 칼럼: 키랄팩 IF, 30 x 250 mm. 5 마이크로미터 입자; 이동상: 20% MeOH/ 80% CO_2 w/0.1%NH_4OH; 유량: 85 mL/분, 150 bar; 칼럼 온도: 40 ℃; 검출기 파장: 226 nm. 제 1 용리 부분입체이성질체 (100% de)의 수율은 142 mg이었다. 제 2 용리 부분입체이성질체 (97% de)의 수율은 161 mg이었다.

[2173] 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0 %; 관찰치 질량: 420.2; 체류 시간: 2.06 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 420.2; 체류 시간: 1.18 분.

[2174] 실시예 310

[2175] 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(p-톨릴)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA 염



[2176] (310)

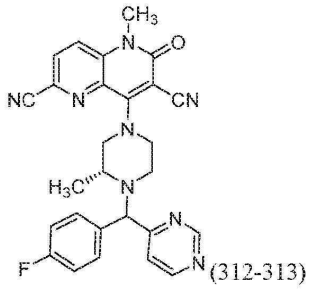
[2177] 아세토니트릴 (4 mL)) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (285 mg, 0.958 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (466 mg, 1.916 mmol) 및 4-(히드록시(p-톨릴)메틸) 벤조니트릴 (262 mg, 1.150 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (0.837 mL, 4.79 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 합성기 상에서 110 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 상기 반응 혼합물에 추가의 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (466 mg, 1.916 mmol), 4-(히드록시(p-톨릴)메틸) 벤조니트릴 (262 mg, 1.150 mmol), 및 휘니그 염기 (0.502 mL, 2.87 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 추가로 2 시간 동안 교반하였다. 조 반응 혼합물을 수성 DCM/$NaHCO_3$ (수성) 내에 분배하였다. 농축된 유기 층으로부터의 잔류물을 헥산 중 20-100% 에틸 아세테이트에 의한 플래쉬 크로마토그래피를 위해 40g-Si-레디셉 Rf 상에 충전하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 진공에 의해 건조시켰다. 부분입체이성질체 생성물의 수율은 180 mg이었다.

[2178] 부분입체이성질체 생성물을 하기 조건으로 정제용 LC/MS에 의해 분해하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 19 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 19-59 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 UV 신호에 의해 촉발시켰다.을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 부분입체이성질체는 개별적으로 수집되었다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 제1 용리 부분입체이성질체 (실시예 310)의 수율은 73 mg이었다. 제2 용리 부분입체이성질체의 수율은 86 mg이었다. 수율은 TFA 염으로서의 생성물을 기준으로 하여 계산하였다.

[2179] 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 503.21; 체류 시간: 1.82 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 503.18; 체류 시간: 2.49 분.

[2180] 실시예 312 및 313

[2181] 8-((3R)-4-((4-플루오로페닐)(피리미딘-4-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



[2182] (312-313)

[2183] -20 ℃에서, DCM (3 mL) 및 DMF (0.030 mL) 중 (4-플루오로페닐)(피리미딘-4-일)메탄올 (250 mg, 1.224 mmol)의 용액에 티오닐 브로마이드 (0.125 mL, 1.592 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 2 시간 동안 교반하였다. 이어서, 이를 여과하여 4-(브로모(4-플루오로페닐)메틸) 피리미딘 (232 mg, 0.869 mmol,

70.9% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LC/MS: 체류 시간 1.97 분, 267.0 (MH+). ^{1}H NMR (400 MHz, 아세토니트릴-d3) δ 9.46 (s, 1H), 8.99 (dd, J=6.4, 1.0 Hz, 1H), 8.24 (dd, J=6.4, 1.0 Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 2H), 6.55 (s, 1H).

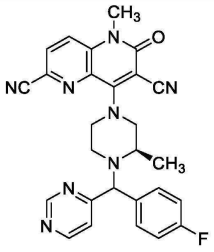
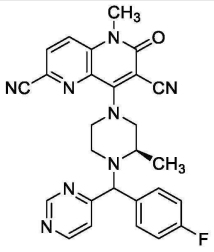
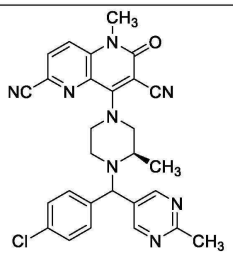
[2184] 아세토니트릴 (1.5 ml) 중 (R)-5-메틸-8-(3-메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (40 mg, 0.130 mmol)의 용액에, N-에틸-N-이소프로필프로판-2-아민 (0.113 ml, 0.649 mmol) 및 4-(브로모(4-플루오로페닐)메틸) 피리미딘 (52.0 mg, 0.195 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65 ℃에서 밤새 가열하였다. LC/MS는 생성물의 형성을 나타내었다. 이어서, 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 27 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 27-57 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 2종의 부분입체이성질체를 8-((3R)-4-((4-플루오로페닐) (피리미딘-4-일)메틸)-3-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴로서 수득하였다.

[2185] QC 방법 1: 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[2186] QC 방법 2: 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0 %B에서 100 %B, 이어서 100 %B에서 0.50 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

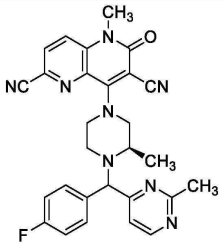
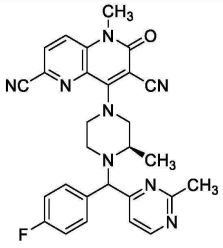
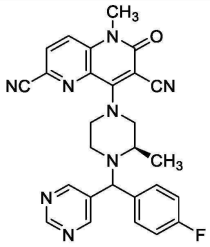
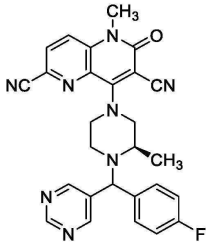
[2187] 표 1의 화합물을 유사한 반응 조건을 사용하여 (R)-5-메틸-8-(3-메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴로부터 제조하였다.

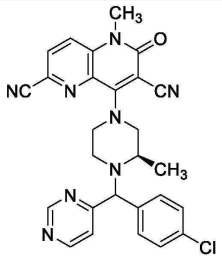
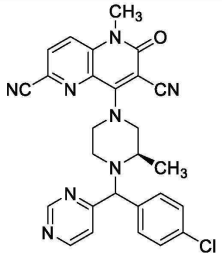
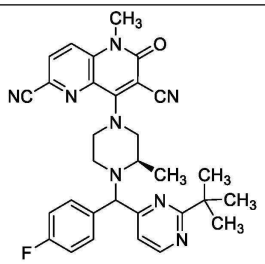
[2188] 표 1

실시예 번호	구조	QC 방법	관찰치 MS 이온	입체 화학	RT (min)
312		1.0	495.3	H	1.66
313		1.0	495.1	H	1.72
314		1.0	524.9	H	1.97

[2189]

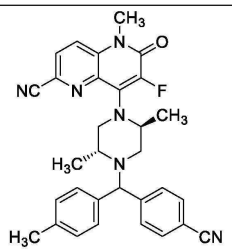
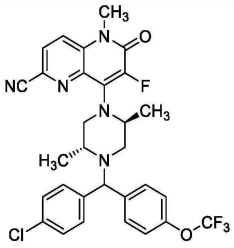
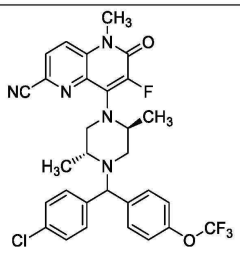
[2190]

315		1.0	509.2	H	1.72
316		1.0	509.1	H	1.68
317		1.0	495.1	H	1.77
318		2.0	495.0	H	1.62

319		2.0	511.2	H	1.34
320		1.0	511.3	H	1.38
321		1.0	551.4	D	2.38

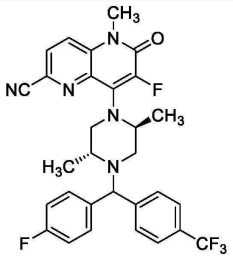
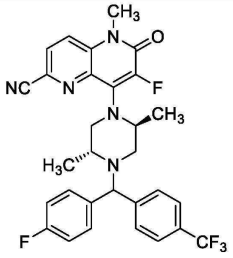
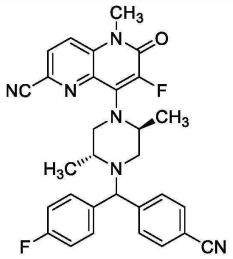
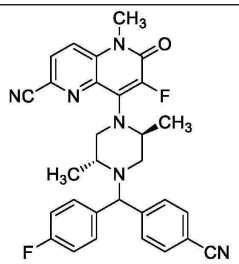
[2191]

[2192] 표 2

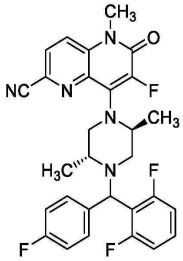
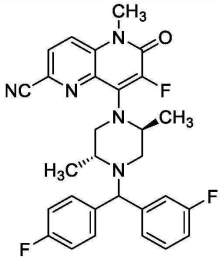
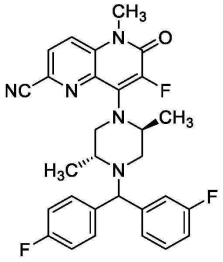
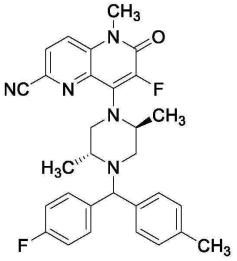
실시예 번호	구조	QC 방법	관찰치 MS 이온	입체 화학	RT
322		1	521.2	D	2.66
323		1.0	600.2	H	2.80
324		1	600.1	H	2.80

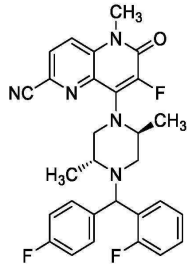
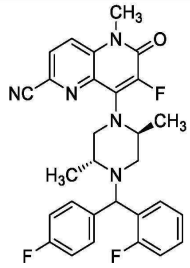
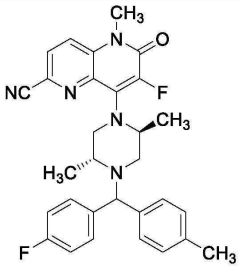
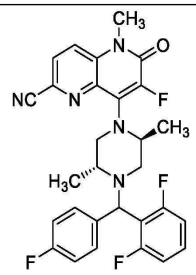
[2193]

[2194]

325		2	568.3	H	2.16
326		2	568.3	H	2.15
327		1	525.1	H	2.30
328		1	525.1	H	2.29

[2195]

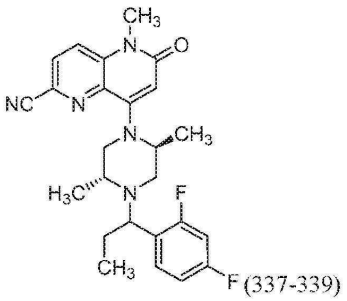
329		2.0	535.9	H	1.91
330		2.0	518.1	H	1.86
331		1.0	518.2	H	2.45
332		1.0	514.2	H	2.57

333		2.0	518.3	H	1.91
334		1.0	518.1	H	2.53
335		2.0	514.3	H	1.74
336		2.0	536.2	H	2.18

[2196]

[2197] 실시예 337-339

[2198] 8-((2S,5R)-4-(1-(2,4-디플루오로페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[2199]

[2200] 아세토니트릴 (0.3 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (29.7 mg, 0.1 mmol) 및 1-(1-브로모프로필)-2,4-디플루오로벤젠 (25.9 mg, 0.110 mmol)의 혼합물에 휘니그 염기 (87 μL, 0.500 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 55 ℃의 핫플레이트 상에서 16 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 3 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 3-43 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물

을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 입체화학: D.

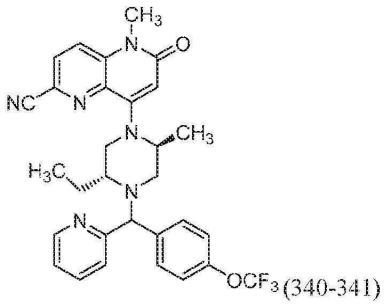
[2201] 실시예 337의 부분입체이성질체 혼합물을 하기 조건으로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 추가로 분리하여 2종의 호모키랄 부분입체이성질체로 분해하였다: 칼럼: 키랄 OD, 30 x 250 mm. 5 마이크로미터 입자; 이동상: 15% IPA/ 85% CO_2 w/0.1 % DEA; 유량: 100 mL/분; 검출기 파장: 220 nm.

[2202] 실시예 338 (이성질체 1)을 제 1 용리 피크로서 95% de로 수집하였다. 입체화학: H.

[2203] 실시예 339 (이성질체 2)를 제 2 용리 피크로서 95% de로 수집하였다. 입체화학: H.

[2204] 실시예 340 및 341

[2205] 8-[(2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-[(피리딘-2-일)[4-(트리플루오로메톡시)페닐] 메틸]피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



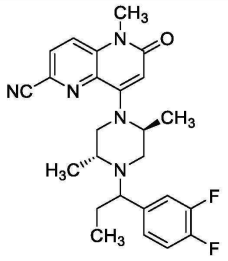
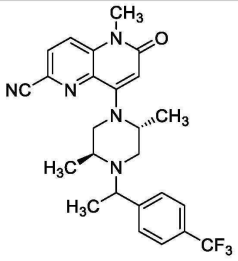
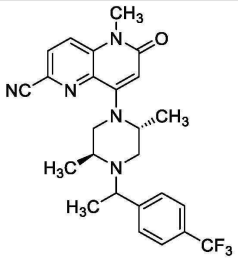
(340-341)

[2206]

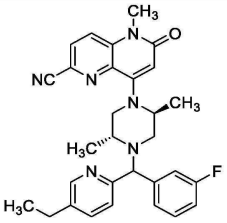
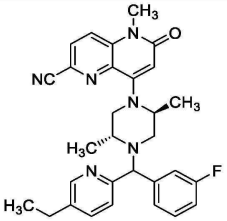
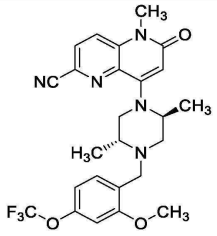
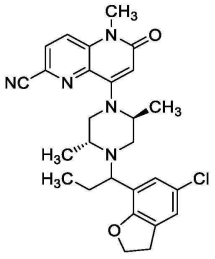
[2207] 2-(클로로(4-(트리플루오로메톡시)페닐) 메틸)피리딘 (102 mg, 0.353 mmol)의 아세토니트릴 (2 mL) 용액에 8-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (55 mg, 0.177 mmol), 아이오딘화칼륨 (2.93 mg, 0.018 mmol) 및 휘니그 염기 (0.093 mL, 0.530 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 75 ℃에서 밤새 가열하였다. 24 시간 후, LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고 정제용 LC/MS으로 하기 조건에서 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 46 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 46-86 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발으로부터 건조시켜 실시예 340 (9.5 mg) 및 실시예 341 (11.9 mg)을 수득하였다. 입체화학: H.

[2208] 표 3의 화합물을 실시예 337 및 340에 개시된 일반적 방법에 따라 피페라진 질소의 알킬 클로라이드 또는 브로마이드에 의한 알킬화에 의해 제조하였다. 알킬화에서 부분입체이성질체 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2209] 표 3

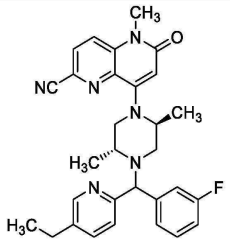
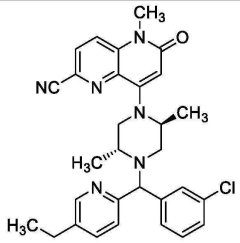
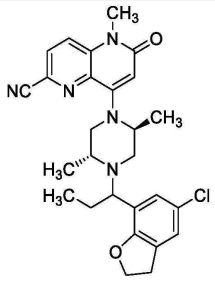
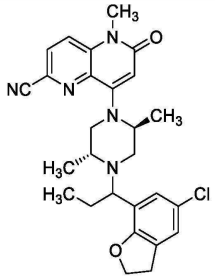
실시예 번호	구조	QC 방법	관찰치 MS 이온	입체 화학	RT/ Meth.
344		1.0	452.2	H	2.62 A
345					A
346		1.0	470.1	H	2.38 A

[2210]

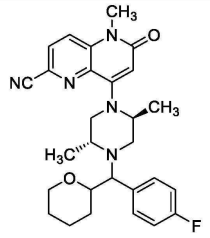
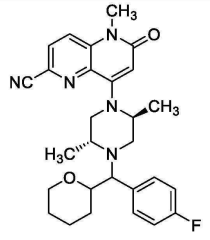
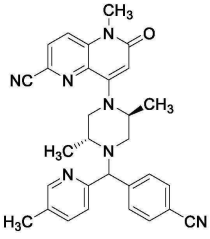
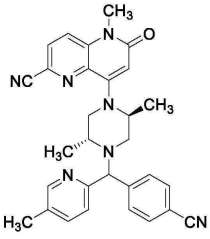
350		1.0	511.4	H	2.16 B
351		1.0	511.4	H	2.17 B
352		1.0	502.2	H	2.39 A
353		2.0	492.2	D	1.55 A

[2211]

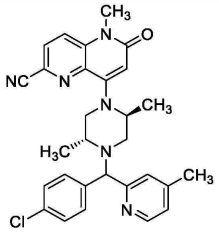
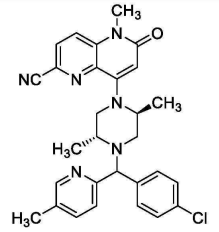
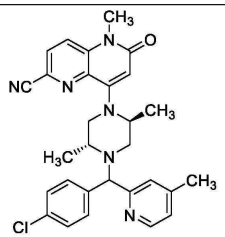
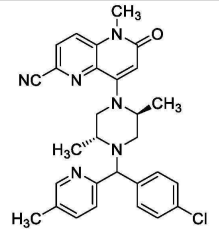
[2212]

354		1.0	511.5	D	2.16 B
355		2.0	527.2	D	1.65 B
356		1.0	492.1	H	2.55 A
357		2.0	492.1	H	1.61 A

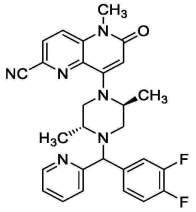
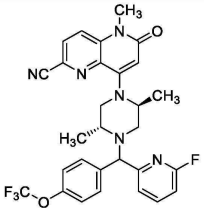
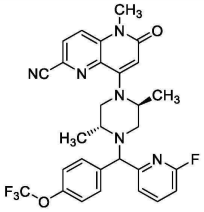
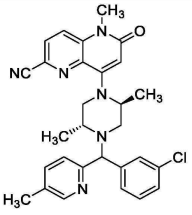
[2213]

358		1.0	490.2	H	2.33 B
359		1.0	490.2	H	2.38 B
360		2.0	504.2	H	1.48 B
361		1.0	504.2	H	2.12 B

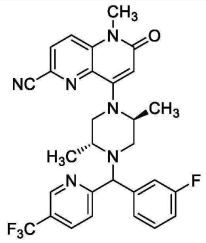
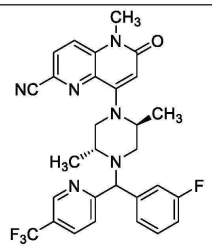
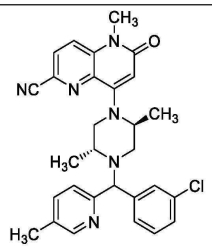
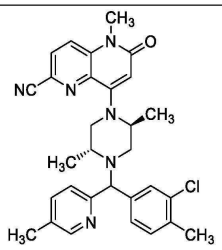
[2214]

362		1.0	513.2	H	2.14 B
363		1.0	513.2	H	2.2 B
364		1.0	513.4	H	2.16 B
365		1.0	513.2	H	2.27 B

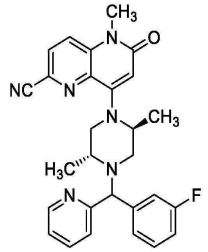
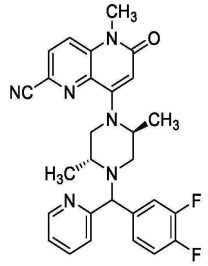
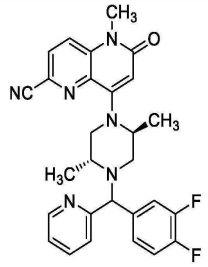
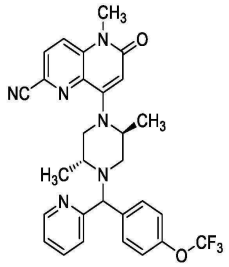
[2215]

366		2.0	501.32, 501.32	D	2.03 B
367		1.0	567.1	H	2.37 B
368		1.0	567.2	H	2.37 B
369		1.0	513.2	H	2.17 B

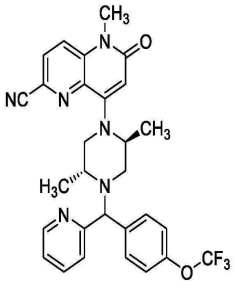
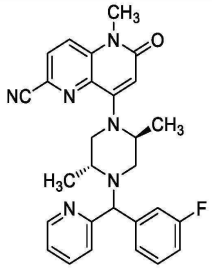
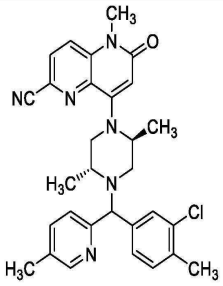
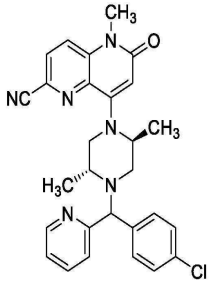
[2216]

370		1.0	551.2	H	2.49 B
371		1.0	551.2	H	2.5 B
372		1.0	513.2	H	2.19 B
373		2.0	527.3	H	1.68

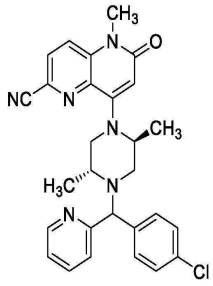
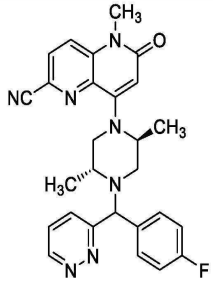
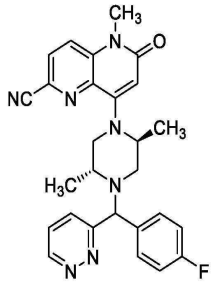
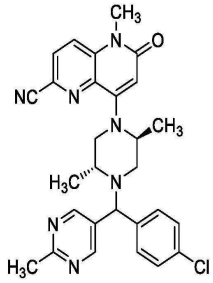
[2217]

374		2.0	483.3	H	1.39 B
375		1.0	501.2	H	2.12 B
376		1.0	501.2	H	2.11 B
377		1.0	549.3	H	2.23 B

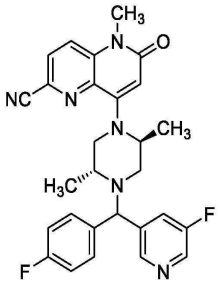
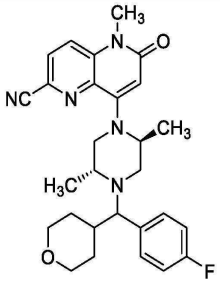
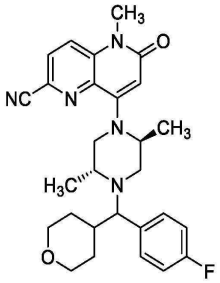
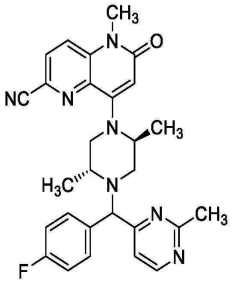
[2218]

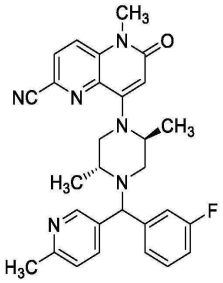
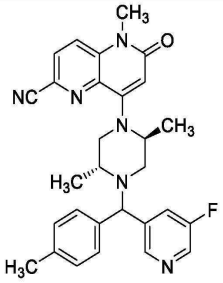
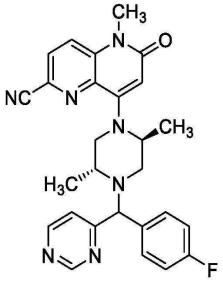
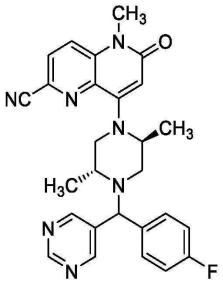
378		1.0	549.1	H	2.23 B
379		1.0	483.2	H	1.92 B
380		1.0	527.2	H	2.32 B
381		1.0	499.3	H	2.15 B

[2219]

382		1.0	499.3	H	2.16 B
383		2.0	484.2	H	1.43 B
384		2.0	483.9	H	1.34 B
385		1.0	514.2	H	1.95 B

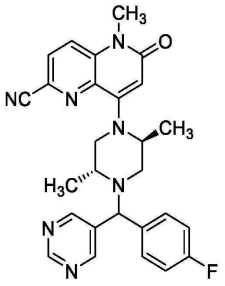
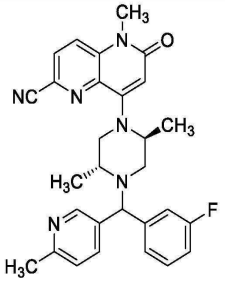
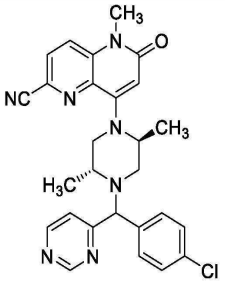
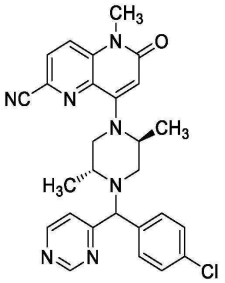
[2220]

386		1.0	501.2	H	2.01 B
387		1.0	490.2	H	2.29 B
388		2.0	490.2	H	1.44 B
389		1.0	497.9	H	1.91 B

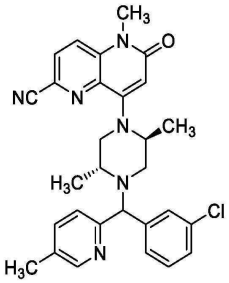
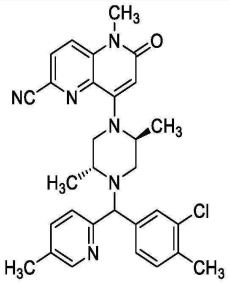
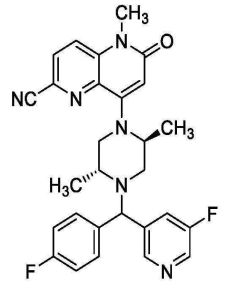
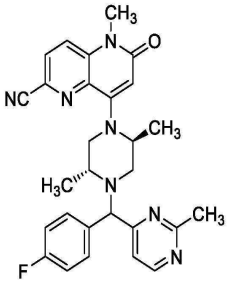
390		1.0	497.3	D	2.02 B
391		2.0	497.6	H	1.8 B
392		2.0	484.3	H	1.25 B
393		1.0	484.2	H	1.75 B

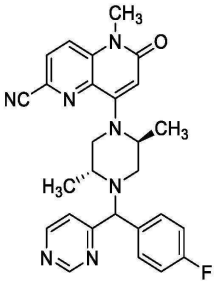
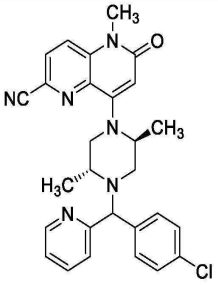
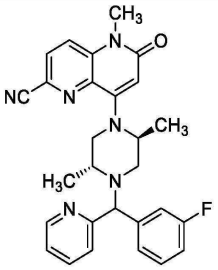
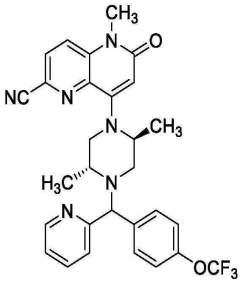
[2221]

[2222]

394		1.0	484.3	H	1.8 B
395		1.0	497.2	H	2.03 B
396		2.0	500.4	H	1.44 B
397		2.0	500.3	H	1.57 B

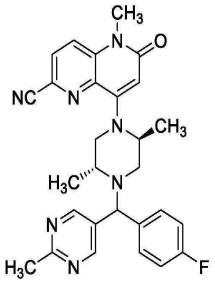
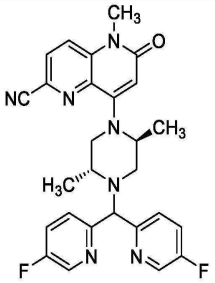
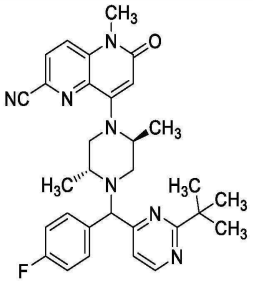
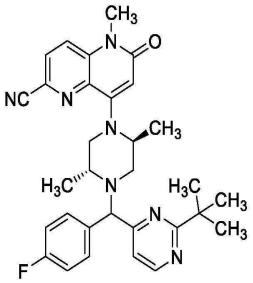
[2223]

398		1.0	513.16, 513.16	D	1.52 B
399		1.0	527.2	D	2.29 B
400		1.0	501.2	D	2.01 B
401		2.0	498.1	H	1.45 B

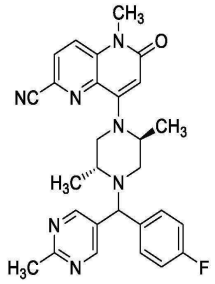
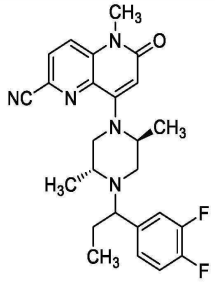
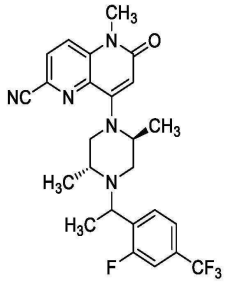
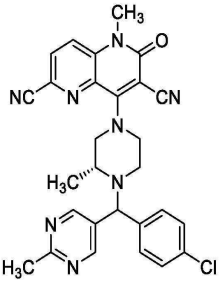
402		2.0	484.3	H	1.35 B
403		1.0	499.3	D	2.13 B
404		1.0	483.4	D	1.92 B
405		1.0	549.3	D	2.2 B

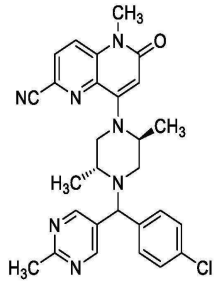
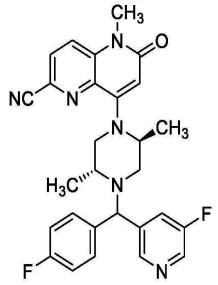
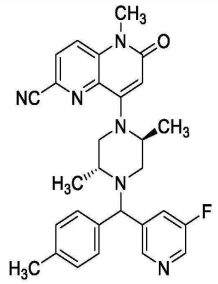
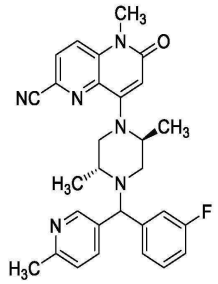
[2224]

[2225]

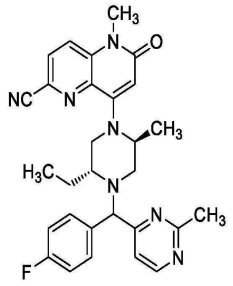
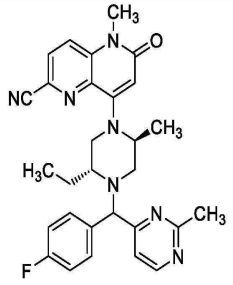
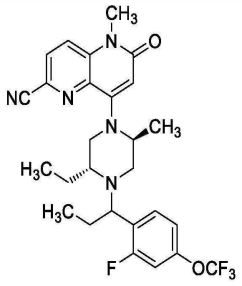
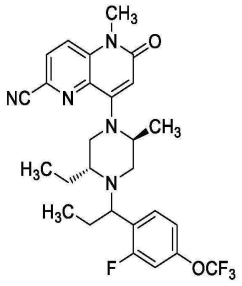
406		2.0	498.2	H	1.64 B
407		2.0	502.2	H	1.35 B
408		2.0	540.0	H	1.62 B
409		1.0	540.2	H	2.56 B

[2226]

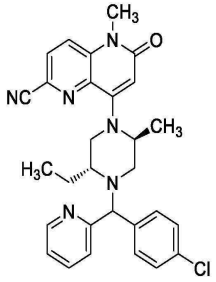
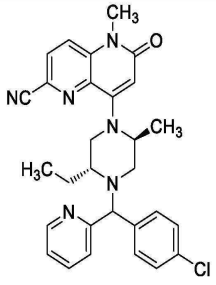
410		1.0	498.2	H	1.81 B
411		2.0	452.2	H	1.46 A
412		2.0	488.2	H	1.38 A
413		1.0	525.1	H	1.93 B

414		2.0	514.0	H	1.9 B
415		1.0	501.1	H	2.1 B
416		2.0	497.2	H	1.8 B
417		1.0	497.3	H	2.03 B

[2227]

418		1.0	512.2	H	2.0 B
419		1.0	512.2	H	2.0 B
420		1.0	532.1	H	1.8 B
421		2.0	532.1	H	1.7 B

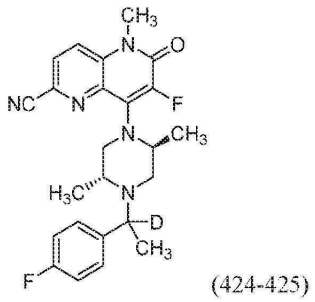
[2228]

422		2.0	512.9	H	1.6 B
423		1.0	513.1	H	2.3 B

[2229]

[2230] 실시예 424 및 425

[2231] 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸-1-d)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 및 7-플루오로-8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸-1-d)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2232] 
(424-425)

[2233] 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 비스-히드로클로라이드 (120 mg, 0.309 mmol)를 20 mL 압력 바이알 내의 아세토니트릴 (4 mL) 중 1-(4-플루오로페닐)에탄-1-d-1-올 (98 mg, 0.694 mmol) 및 DIEA (0.28 ml, 1.603 mmol)의 용액에 첨가하였다. (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (155 mg, 0.638 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 두고, 110 ℃에서 밤새 가열하였다. 다음에, 추가의 1-(4-플루오로페닐)에탄-1-d-1-올 (57 mg, 0.404 mmol), DIEA (0.054 ml, 0.309 mmol) 및 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (75 mg, 0.309 mmol)를 첨가하고, 가열을 추가로 5시간 동안 계속하였다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 진공 하에 증발시켰다. 갈색/호박색 잔류물 (562 mg)을 실리카 겔 상에 흡착시키고, DCM 중 15% EtOAc을 용리액으로서 사용하여 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 분획화하였다. 균질한 분획을 합하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 오일 62 mg을 수득하였다. 이어서, 이 물질을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 분획화하여 2종의 생성물을 수득하였다.

[2234] 실시예 424: 15.5 mg; 순도는 분석용 LC/MS로 결정시 100%이었다. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다. 양성자 NMR: 3.38 ppm에서의 물 억제는 인접 피크 강도를 감소시키는 것으로 나타난다. NMR 데이터는 보정하지 않고 보고하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.11 (m, 2.0H), 7.45 (dd, J=8.2, 5.8 Hz, 2.0H), 7.14 (t, J=8.7 Hz, 2.0H), 3.89 (br s, 1.0H), 3.77 (br d, J=12.2 Hz, 1.0H), 3.62 (s, 2.2H), 3.24 (br d, J=4.6 Hz, 0.4H), 3.06-2.95 (m, 0.7H), 2.68 (br dd, J=11.4, 2.9 Hz, 0.9H), 2.06 (br dd, J=11.6, 4.9 Hz, 1.0H), 1.25 (s, 3.0H), 1.08 (d, J=6.4 Hz, 3.0H), 0.98 (br d, J=6.1 Hz, 3.0H).

[2235] 실시예 425: 16.5 mg; 순도는 분석용 LC/MS로 결정시 100%이었다. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다. 양성자 NMR: 3.38 ppm에서의 물 억제는 인접 피크 강도를 감소시키는 것으로 나타난다. NMR 데이터는 보정하지 않고 보고하였다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20-8.09 (m, 2.0H), 7.40 (br t, J=6.9 Hz, 2.0H), 7.17 (br t, J=8.5 Hz, 2.0H), 4.07 (br s, 1.1H), 3.61 (s, 2.1H), 3.54 (br d, J=12.2 Hz, 0.6H), 3.12-3.05 (m, 0.5H), 2.90-2.83 (m, 0.7H), 2.30 (br dd, J=10.4, 4.9 Hz, 1.1H), 1.31 (s, 2.8H), 1.10 (br d, J=6.4 Hz, 3.0H), 1.00 (br d, J=6.1 Hz, 3.0H).

[2236] 키랄 SFC 분리 방법을 하기 실험 세부사항에 기재된 바와 같이 진행하였다. 대략 62 mg의 샘플을 MeOH w/0.1% DEA 중 수집된 2개의 피크로 분해하였다. 단리물에 대한 키랄 순도는 하기 분석용 크로마토그래피 조건을 사용하여 결정하였다.

[2237]

단리	키랄 순도
제1 용리 피크	>95 %
제2 용리 피크	=94 %

[2238] 키랄 SFC 정제용 크로마토그래피 조건:

[2239] 기기: 워터스 100 정제용 SFC

[2240] 칼럼: 키랄 IC, 21 x 250 mm. 5 마이크로미터

[2241] 이동상: 70% CO_2/ 30% MeOH w/0.1% DEA

[2242] 유량 조건: 60 mL/분

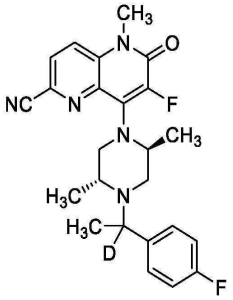
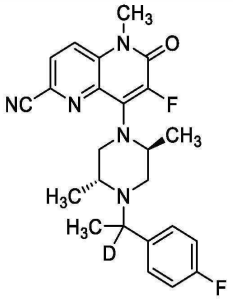
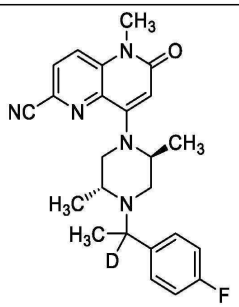
[2243] 검출기 파장: 220 nm

[2244] 주입 세부사항: 3 mL MeOH 중 62 mg 용해, 300 μL

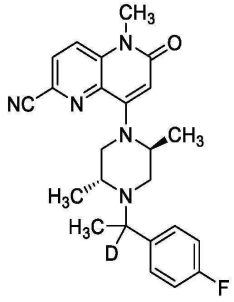
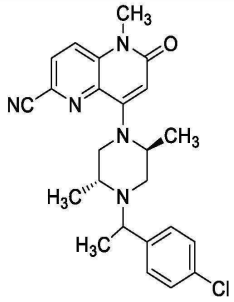
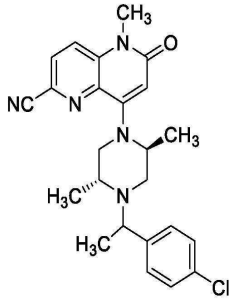
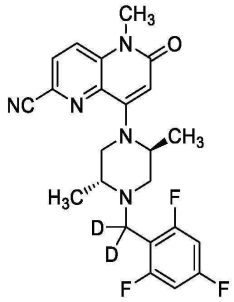
[2245] 표 4A의 실시예는 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드를 사용하여 적절한 피페라진 및 알코올로부터 실시예 182, 424, 및 425에 개시된 일반적 절차를 따라 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2246] 표 4A

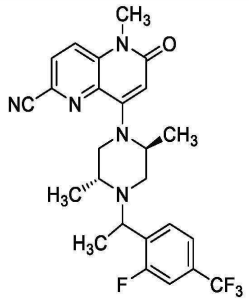
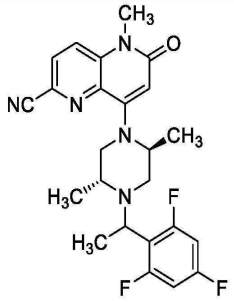
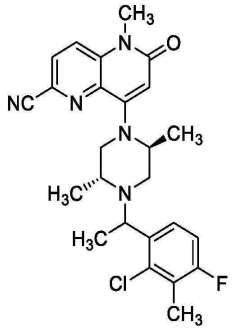
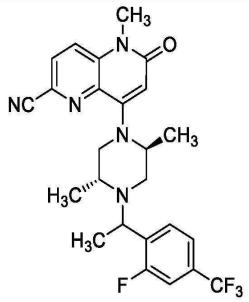
[2247]

실시예 번호	구조	QC 방법	관찰치 MS 이온	입체 화학	RT
424		2.0	439.2	H	1.21
425		2.0	439.2	H	1.21
426		2.0	421.3	H	1.18

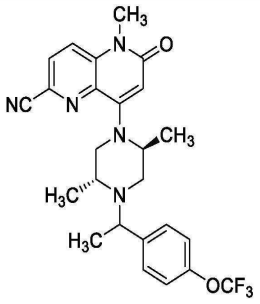
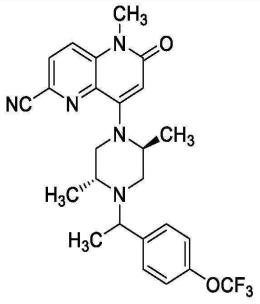
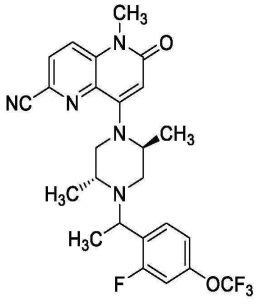
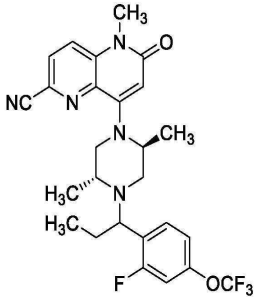
[2248]

427		2.0	421.3	H	1.19
428				H	
429				H	
430		1.0	441.2	H	2.28

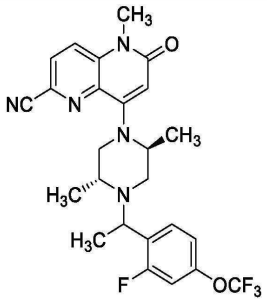
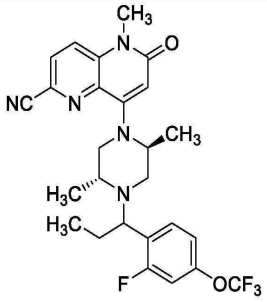
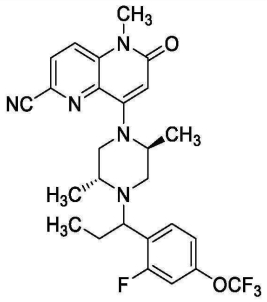
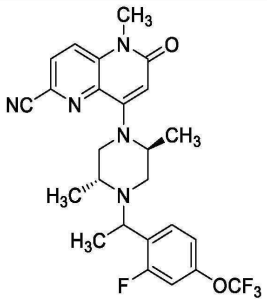
[2249]

431		1.0	488.2	D	2.64
432		1.0	456.1	H	2.51
433		1.0	468.2	H	2.82
434		2.0	488.2	H	1.41

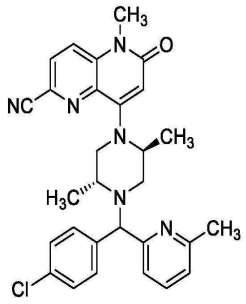
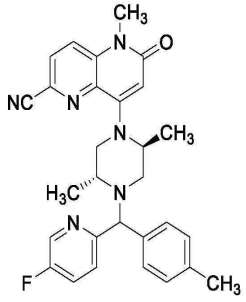
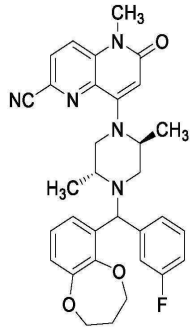
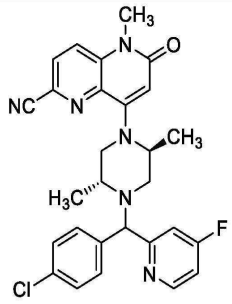
[2250]

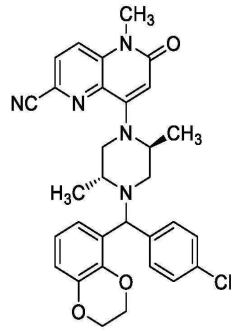
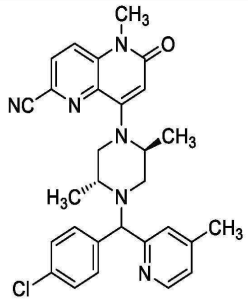
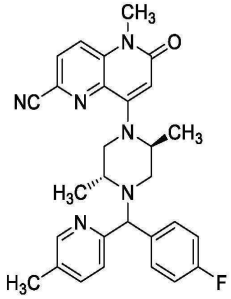
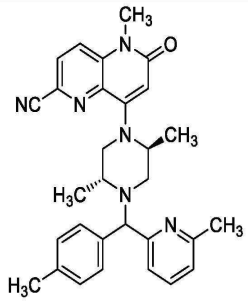
435		2.0	486.2	H	1.53
436		2.0	486.2	H	1.52
437		2.0	504.2	D	1.72
438		2.0	518.2	D	1.66

[2251]

439		1.0	504.1	H	2.67
440		2.0	518.3	H	1.67
441		1.0	518.3	H	2.78
442		1.0	504.3	H	2.67

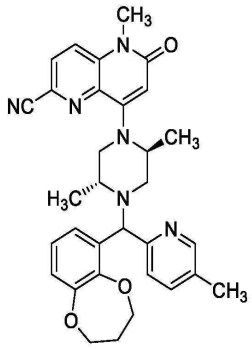
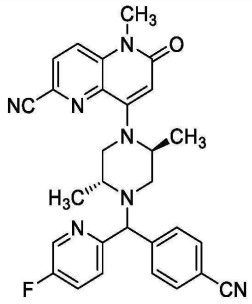
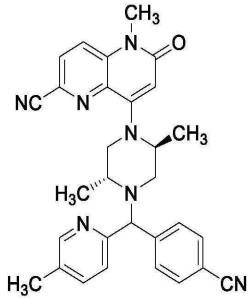
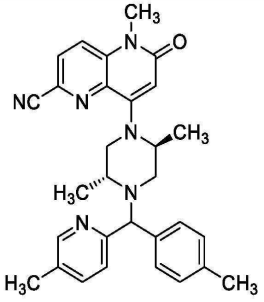
[2252]

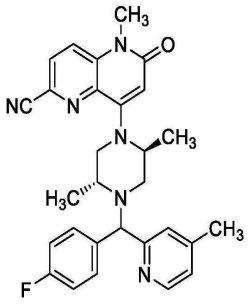
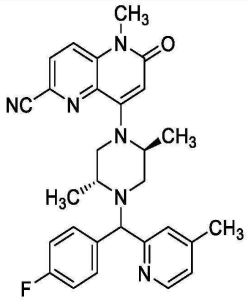
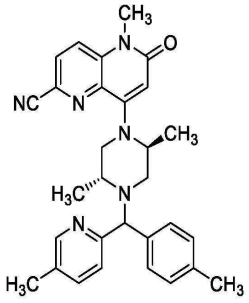
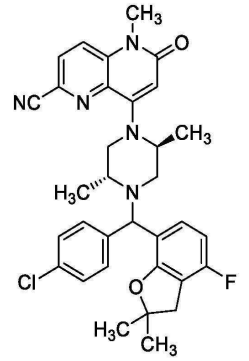
443		1.0	513.1	H	2.28
444		1.0	497.2	H	2.12
445		1.0	554.1	H	2.36
446		1.0	517.2	D	2.43

447		1.0	556.4	H	2.55
448		1.0	513.1	H	2.25
449		1.0	497.2	H	1.47
450		1.0	493.2	H	1.99

[2253]

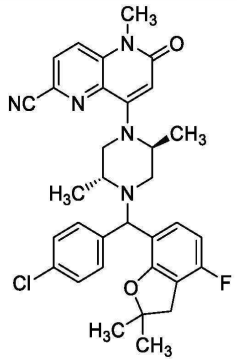
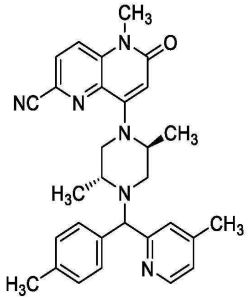
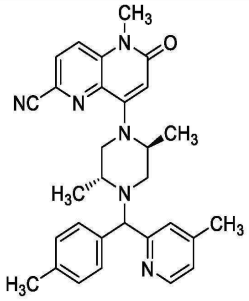
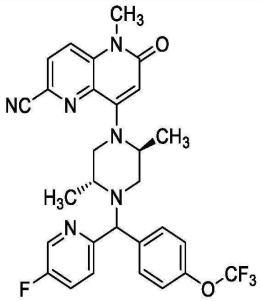
[2254]

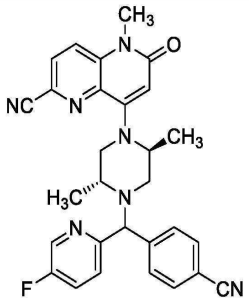
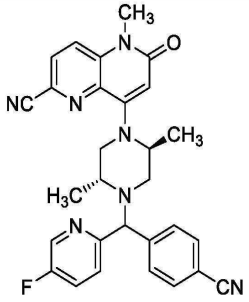
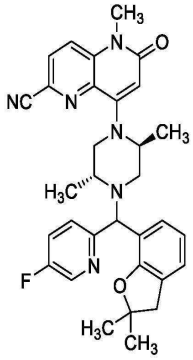
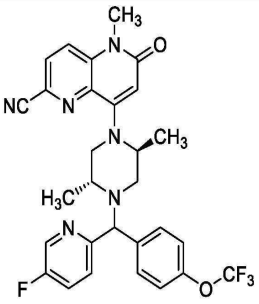
451		1.0	551.2	H	2.28
452		1.0	508.2	D	2.20
453		1.0	504.2	D	2.2
454		1.0	493.4	H	2.15

455		1.0	496.9	H	2.10
456		1.0	497.2	H	2.10
457		1.0	493.4	H	2.16
458		1.0	586.0	H	2.83

[2255]

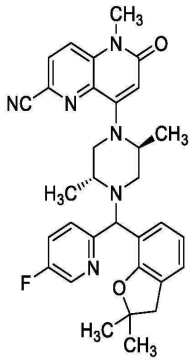
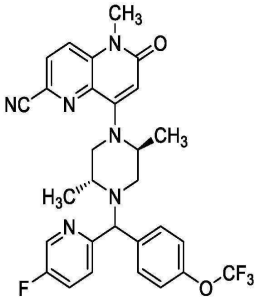
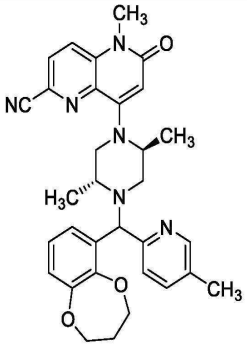
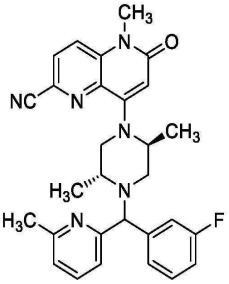
[2256]

459		1.0	585.9	H	2.82
460		1.0	493.3	H	2.15
461		1.0	493.3	H	2.16
462		1.0	567.2	D	2.49

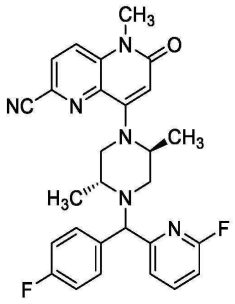
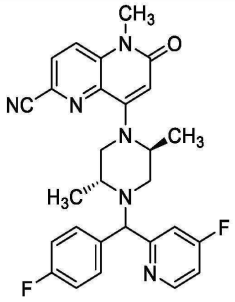
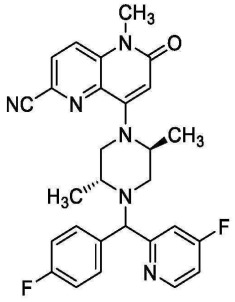
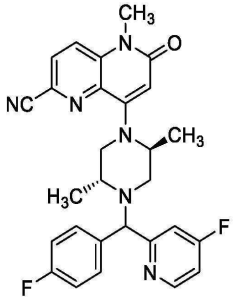
463		1.0	508.2	H	2.12
464		1.0	508.2	H	2.13
465		1.0	553.0	H	2.34
466		1.0	567.2	H	2.50

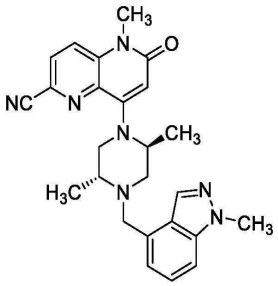
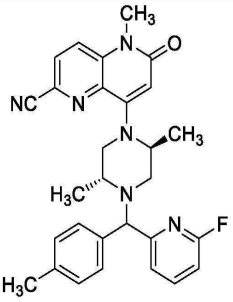
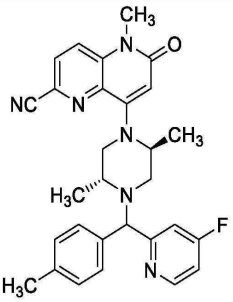
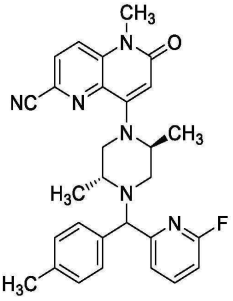
[2257]

[2258]

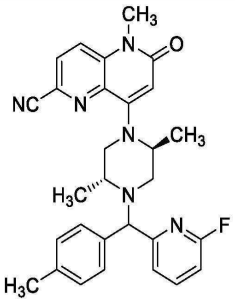
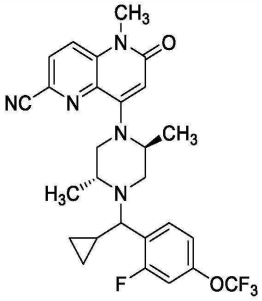
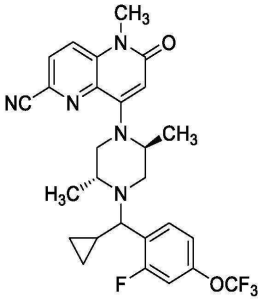
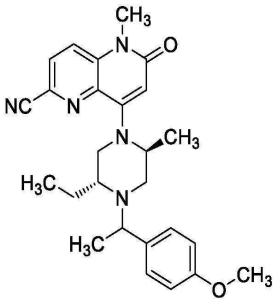
467		1.0	553.3	H	2.36
468		1.0	567.2	H	2.50
469		1.0	551.2	H	2.3
470		1.0	497.1	H	2.19

[2259]

471		2.0	501.3	H	1.44
472		2.0	501.3	D	2.33
473		2.0	501.3	H	1.51
474		2.0	501.2	H	1.48

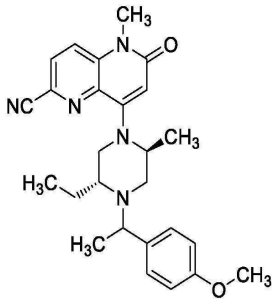
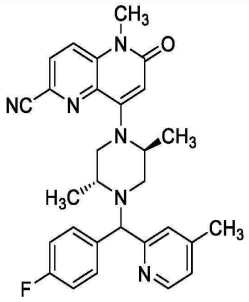
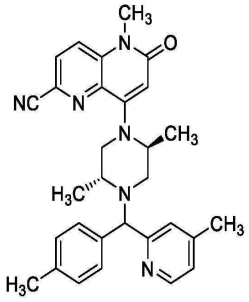
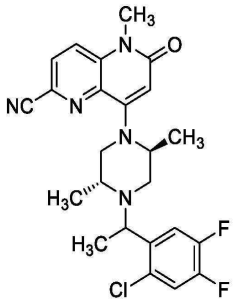
475				H	
476		1.0	497.2	D	2.24
477		1.0	497.1	H	2.13
478		1.0	497.2	H	2.14

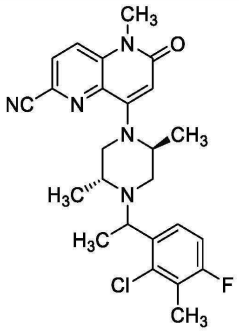
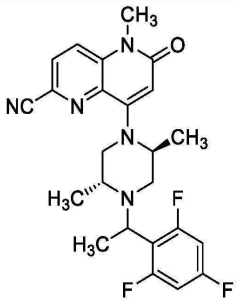
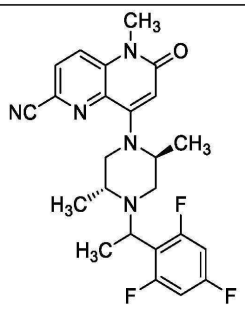
[2260]

479		1.0	497.1	H	2.24
480		2.0	530.4	H	1.81
481		1.0	530.4	H	2.61
482		2.0	446.3	H	2.25

[2261]

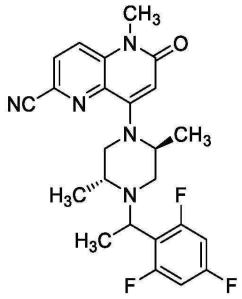
[2262]

483		2.0	446.3	H	2.18
484		1.0	497.3	D	2.0
485		1.0	493.4	D	2.1
486		1.0	472.1	H	1.5

487		1.0	468.2	H	2.8
488		1.0	456.1	H	2.5
489					

[2263]

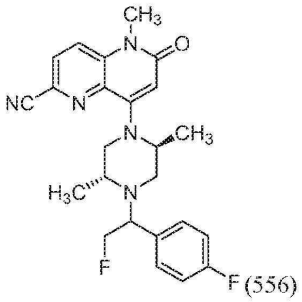
[2264] 표 4B

실시예 번호	구조	관찰치 MS 이온	QC 방법	입체 화학	RT
555					

[2265]

[2266] 실시예 556

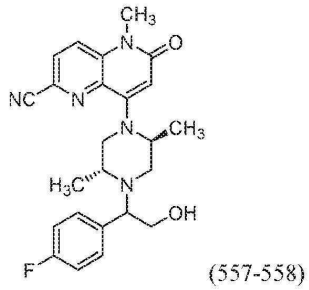
[2267] 8-[(2S,5R)-4-[2-플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸]-2,5-디메틸피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2268] 
(556)

[2269] 밀봉된 바이알에서, 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (70 μL, 0.166 mmol)을 디클로로메탄 (828 μL) 중에 용해시키고, 빙조 상에서 냉각시켰다. 5 분 동안 교반한 후, 비스(2-메톡시에틸)아미노황 트리플루오라이드 (36.6 mg, 0.166 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 밀봉하고 3 시간에 걸쳐 천천히 실온으로 가온되도록 하였다. LC/MS 분석은 출발 물질이 소모된 것을 나타내었고, 새롭게 나타난 주요 피크는 생성물과 부합한다. 수성 탄산나트륨의 포화 용액을 기체 발생이 멈출 때까지 적가하였다. 수성부를 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기부를 질소 스트림 하에 건조시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 30 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 30-70 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발으로부터 건조시켜 42 mg의 표제 화합물을 수득하였다. 입체화학: D

[2270] 실시예 557 및 558

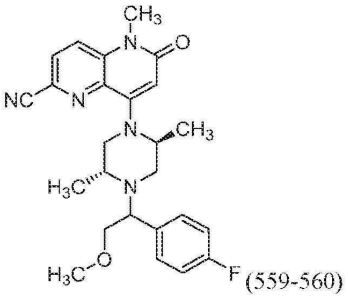
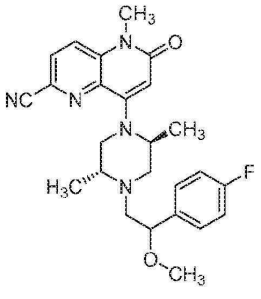
[2271] 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2272] 
(557-558)

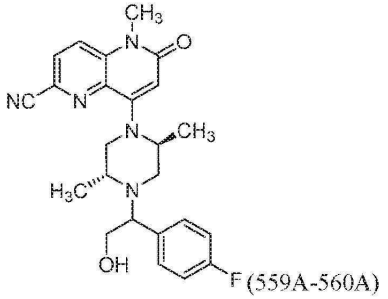
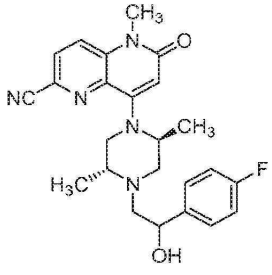
[2273] 조 2-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)에탄-1-올, TFA (546 mg, 1.490 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (497 mg, 1.490 mmol)를 아세토니트릴 (14.9 mL) 중에 용해시켰다. 휘니그 염기 (0.260 mL, 1.490 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80 ℃에서 밤새 가열하였다. 조 물질을 24 g 실리카 겔 칼럼 상에서 디클로로메탄 중 0-15% 메탄올을 사용하여 크로마토그래피하여 생성물을 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. 조 물질은 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 15-55 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 실시예 557 (3.3 mg)을 제 1 용리 생성물로서 단리하였고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%이었다. 실시예 558 (16.7 mg)을 제 2 용리 생성물로서 단리하였고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%이었다.

[2274] 실시예 559 내지 561

[2275] 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (559-560) 및 8-((2S,5R)-4-(2-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (561)

[2276]  (559-560)  (561)

[2277] 중간체 559A, 560A, 및 561A: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (559A 및 560A) 및 8-((2S,5R)-4-(2-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (561A)

[2278]  (559A-560A)  (561A)

[2279] MeCN (0.3 mL) 중 2-(4-플루오로페닐)옥시란 (0.022 mL, 0.180 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (44.6 mg, 0.15 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 합성기에서 100 ℃에서 10 시간 동안 가열하였다. 3개의 중간체를 하기 조건으로 정제용 LC/MS에 의해 분리하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 18 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 18-58 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 중간체 559A를 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 중간체 560A를 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 중간체 561A를 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다.

[2280] 실시예 559: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, 이성질체 1

[2281] DMF (0.3 mL) 중 중간체 559A (9 mg, 0.021 mmol) 및 아이오도메탄 (4.52 μL, 0.072 mmol)의 혼합물에 NaH (2.89 mg, 0.072 mmol) 60% 분말에 이어서 THF (0.3 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 31 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 31-71 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 실시예 559를 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 입체화학: H

[2282] 실시예 560

[2283] 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, 이성질체 2

[2284] 중간체 559A 대신 중간체 560A를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 559의 제조를 위한 일반적 절차에 따라 실시예 560을 제조하였다. 입체화학: H

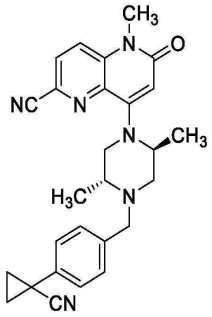
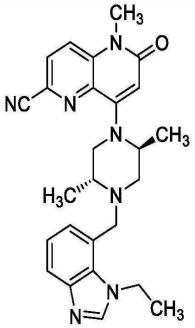
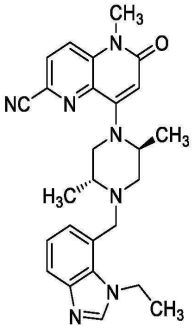
[2285] 실시예 561

[2286] 8-((2S,5R)-4-(2-(4-플루오로페닐)-2-메톡시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-

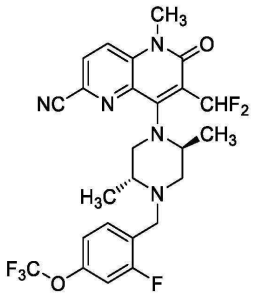
1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2287] 중간체 559A 대신 중간체 561A를 사용한 것을 제외하고는, 실시예 559의 제조를 위한 일반적 절차에 따라 실시예 561을 제조하였다. 입체화학: H

[2288] 표 5

실시예 번호	구조	QC 방법	관찰치 MS 이온	입체 화학	RT
567		2.0	453.2	H	1.27
568				H	
569				H	

[2289]

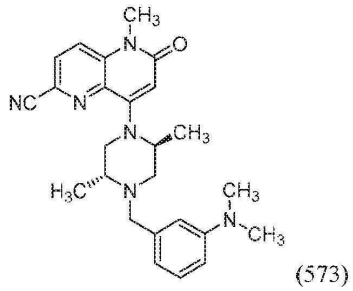
570		1.0	540.2	H	2.6

[2290]

[2291] 실시예 573

[2292] 8-((2S,5R)-4-(3-(디메틸아미노)벤질)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-

2-카르보니트릴



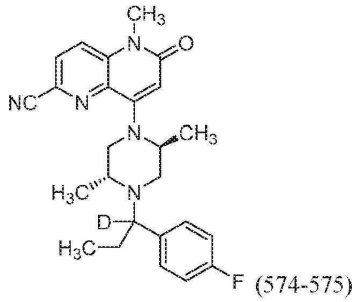
(573)

[2293]

[2294] DCE (0.3 mL) 중 3-(디메틸아미노) 벤즈알데히드 (8.95 mg, 0.060 mmol) 및 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.018 g, 0.06 mmol)의 혼합물에 아세트산 (0.014 mL, 0.240 mmol)을 첨가한 다음, 소듐 트리아세톡시보로히드라이드 (0.025 g, 0.120 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 39 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 39-79 %B, 이어서 100 %B에서 4 분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발에 의해 건조시켰다. 입체화학: H.

[2295] 실시예 574 및 575

[2296] 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)프로필-1-d)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(574-575)

[2297]

[2298] 무수 THF (0.5 ml) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (100 mg, 0.336 mmol), 4'-플루오로프로피오페논 (0.056 mL, 0.404 mmol), 및 티타늄(IV) 이소프로폭시드 (0.4 mL, 1.365 mmol)의 혼합물을 1 드램 바이알에 두고 질소 하에 밀봉하였다. 혼합물을 밤새 70 ℃에서 가열하였고, 그 동안 오렌지색 용액이 되었다. 냉각 후, 소듐 시아노보로듀테라이드 (44.0 mg, 0.668 mmol) 및 메탄올-d_4 (0.4 mL) (알드리치 >99.8 원자 %D)를 첨가하고, 가열을 45 ℃에서 2 시간 동안 계속하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, D_2O 1 mL를 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 물 및 클로로포름 중에 현탁시켰다. 이 현탁액을 여과하고, 고체 물질을 클로로포름으로 세척하고, 세척물을 여과물과 합하고, 분리 깔때기로 옮겼다. 유기 층을 수집하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고 진공 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물 (142 mg)을 DCM 중 15% EtOAc로 용리시키면서 실리카 겔을 사용하는 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 분획화하였다. 균질 분획을 합하고, 감압 하에 증발시켜 연황색 발포체 57.8 mg을 수득하였다. 이 물질을 2 ml의 아세토니트릴에 용해시키고 정제용 HPLC를 사용하여 추가로 정제하였다. [칼럼: 선파이어 C18 19mm x 150 mm, 용매 A: 10% ACN-90% H_2O-0.1% TFA, 용매 B: 90% ACN-10% H_2O-0.1% TFA: 시작 %B 10, 종료 %B100, 구배 시간 20 분. UV로 수집, 파장, 220 nm.]. 주요 피크를 수집하고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DCM와 1 M Na_2CO_3 용액 사이에 분배하였다. 유기 상을 수집하고, 수성 상을 DCM으로 재추출하였다. 합한 추출물을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 연황색 고체 32.2 mg을 수득하였다. 이어서, 이 물질을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 분획화하여 2종의 부분입체이성질체 생성물을 수득하였다.

[2299] 실시예 574의 수율은 6.9 mg이었고, 분석용 LC/MS으로 결정한 순도는 95%이었다. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다. 3.52 ppm에서의 물 억제는 인접 피크 강도 감소를 동반하는 것으로 나타났고, 남아있는 잔

류 물에 의해 일부 피크가 가려졌다. NMR 데이터는 비보정 값으로 보고하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.10 (d, J=8.8 Hz, 1.0H), 8.05-8.00 (m, 1.0H), 7.34 (br dd, J=8.4, 5.6 Hz, 2.1H), 7.13 (br t, J=8.7 Hz, 2.0H), 5.98 (s, 1.0H), 4.39 (br s, 0.8H), 2.72 (br dd, J=11.6, 3.1 Hz, 1.0H), 2.06 (br d, J=11.3 Hz, 1.0H), 1.94-1.79 (m, 0.8H), 1.55-1.38 (m, 0.8H), 1.12 (br d, J=6.4 Hz, 3.0H), 1.06 (br d, J=6.4 Hz, 3.1H), 0.64-0.54 (m, 3.0H).

[2300] 실시예 575의 수율은 3.4 mg이고, 분석용 LC/MS로 결정한 순도는 95% 이었다. 양성자 NMR을 중수소화 DMSO 중에서 획득하였다. 3.50 ppm에서의 물 억제는 인접 피크 강도 감소를 동반하는 것으로 나타났고, 남아있는 잔류물에 의해 일부 피크가 가려졌다. NMR 데이터는 비보정 값으로 보고하였다: ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13-8.08 (m, 1.0H), 8.05-8.01 (m, 1.1H), 7.37 (dd, J=8.2, 5.8 Hz, 2.0H), 7.16 (t, J=8.7 Hz, 2.0H), 6.00 (s, 1.0H), 4.46 (br s, 0.7H), 3.36 (br s, 0.6H), 2.97 (dd, J=11.1, 3.2 Hz, 0.9H), 2.75-2.67 (m, 1.0H), 2.63 (br dd, J=11.4, 3.2 Hz, 0.9H), 1.89-1.75 (m, 0.8H), 1.58-1.47 (m, 0.8H), 1.21 (d, J=6.4 Hz, 3.0H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 3.0H), 0.66-0.56 (m, 3.0H).

[2301] 키랄 SFC 분리 방법은 하기 실험 세부사항에 기재된 바와 같이 진행하였다. 대략 33.5 mg의 샘플을 IPA w/0.1% DEA 중 수집된 2개의 피크로 분해하였다. 단리물에 대한 키랄 순도는 하기 분석용 크로마토그래피 조건을 사용하여 결정하였다.

단리	키랄 순도
제1 용리 피크	>95 %
제2 용리 피크	>95 %

[2302]

[2303] 정제용 키랄 SFC 크로마토그래피 조건:

[2304] 기기: 워터스 100 정제용 SFC

[2305] 칼럼: 키랄 AD, 30 x 250 mm. 5 마이크로미터

[2306] 이동상: 85% CO_2/ 15% MeOH w/0.1%DEA

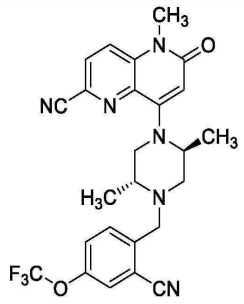
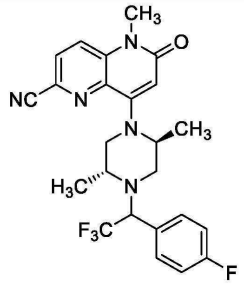
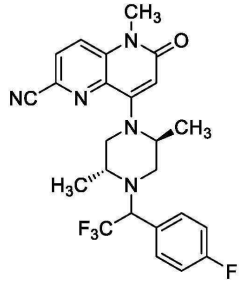
[2307] 유량 조건: 100 mL/분

[2308] 검출기 파장: 220 nm

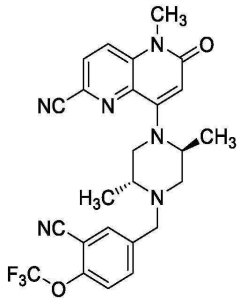
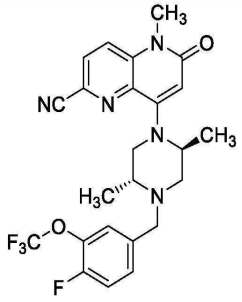
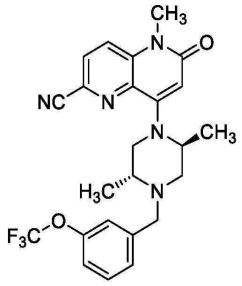
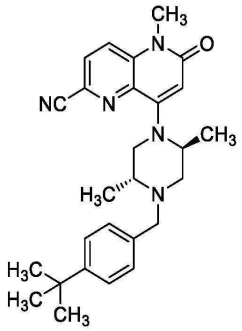
[2309] 주입 세부사항: 3 mL MeOH 중 29.2 mg 용해, 400 μL

[2310] 표 7의 화합물을 (R)-5-메틸-8-(3-메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 또는 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 비스-히드로클로라이드로부터 실시예 573 내지 575의 제조에 사용된 것과 유사한 반응 조건을 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

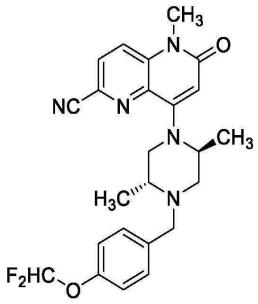
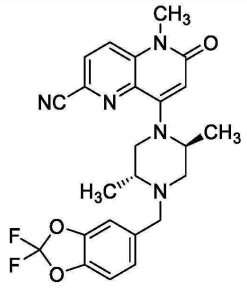
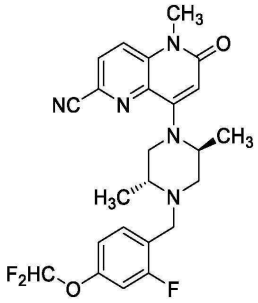
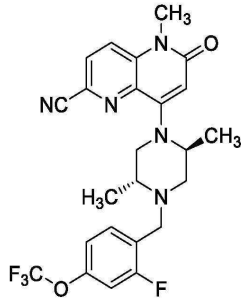
[2311] 표 7

실시예 번호	구조	QC 방법	관찰치 MS 이온	입체 화학	RT
581		2.0	497.1	H	1.51
582		2.0	474.2	H	2.23
583		2.0	474.2	H	2.25

[2312]

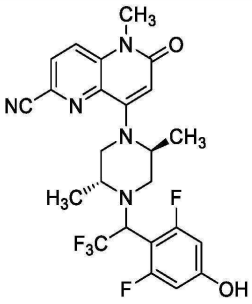
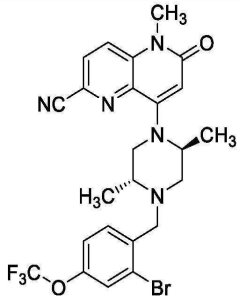
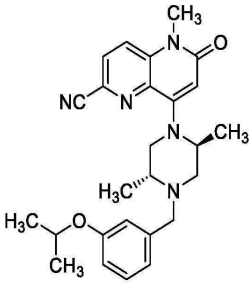
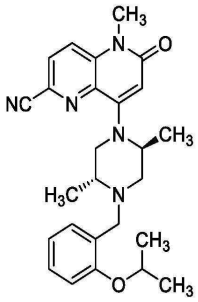
584		1.0	497.2	H	2.33
585		2.0	490.1	H	1.49
586		2.0	472.2	H	1.44
587		1.0	444.2	H	2.61

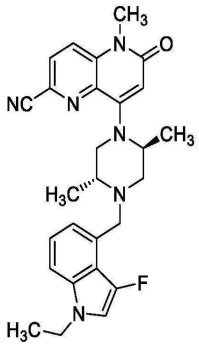
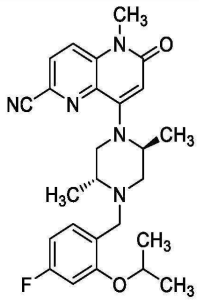
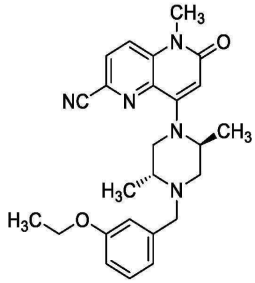
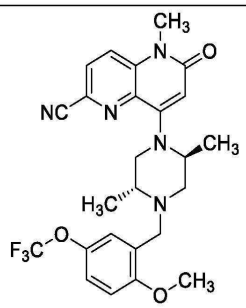
[2313]

588		2.0	454.1	H	1.39
589		2.0	468.2	H	1.46
590		2.0	472.2	H	1.6
591		2.0	490.2	H	1.43

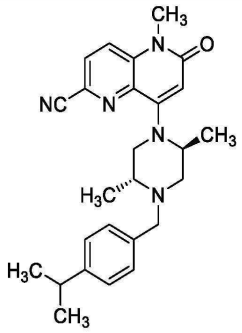
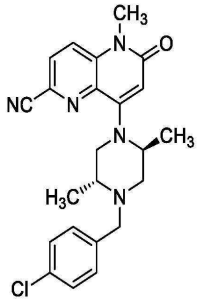
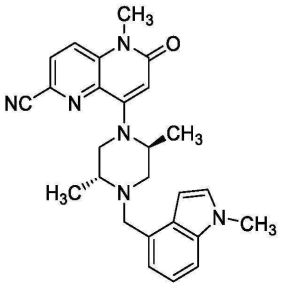
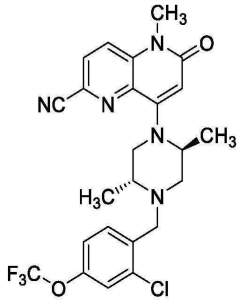
[2314]

[2315]

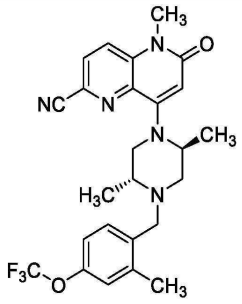
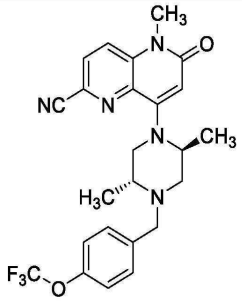
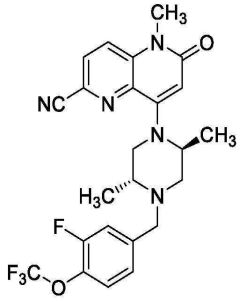
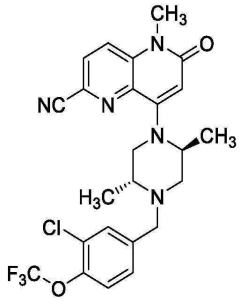
592		1.0	508.2	D	1.97
593		1.0	551.4	H	2.74
594					
595					

596					
598					
599					
601		1.0	502.2	H	2.42

[2316]

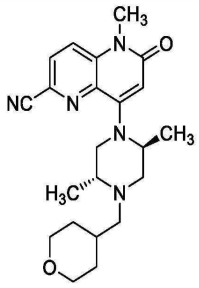
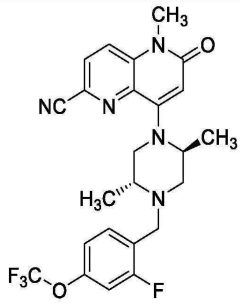
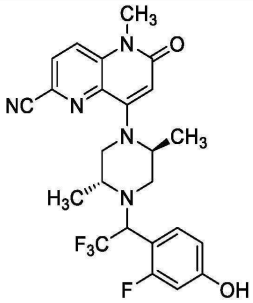
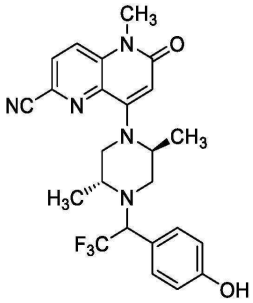
602		2.0	430.2	H	1.5
604					
606		1.0	441.2	H	2.19
607		2.0	506.1	H	1.59

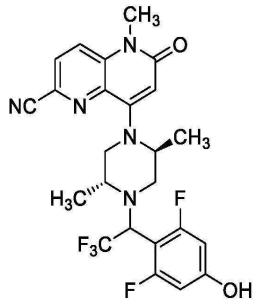
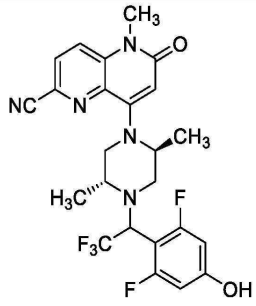
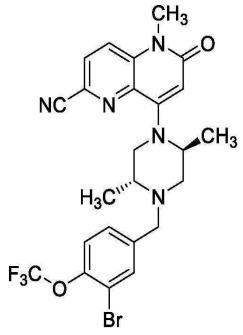
[2317]

608		1.0	486.1	H	2.67
609		1.0	472.1	H	2.5
610		2.0	490.2	H	1.54
611		2.0	506.1	H	1.61

[2318]

[2319]

623		2.0	396.2	H	1.2
624		1.0	490.2	H	2.5
625		1.0	490.2	D	2.43
626		2.0	472.1	D	1.38

627		1.0	508.3	H	1.89
628		1.0	508.1	H	1.89
629		1.0	550.1	H	2.7

[2320]

[2321] LCMS 방법

[2322] 방법 A: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

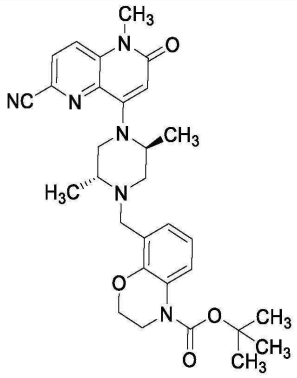
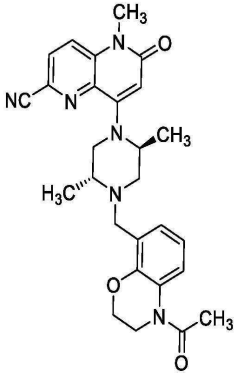
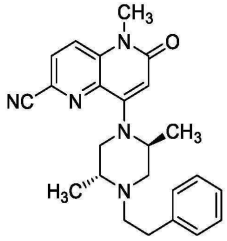
[2323] 방법 B: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 0.1% TFA: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 0.1% TFA: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[2324] 방법 C: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

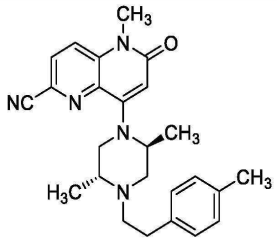
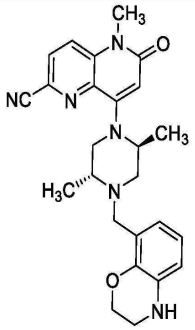
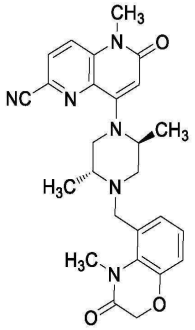
[2325] 방법 D: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 1.5 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[2326] 표 8의 실시예는 실시예 246에 기재된 일반적 절차에 따라 피페라진 질소의 알킬 클로라이드 또는 브로마이드에 의한 알킬화에 의해 제조하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 생성물을 수득하였다.

[2327] 표 8

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
630		2.54 A	545.3	H
631		1.6 A	487.2	H
632		1.95 A	402.2	H

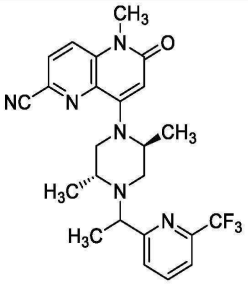
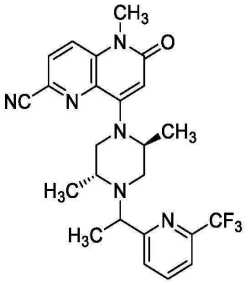
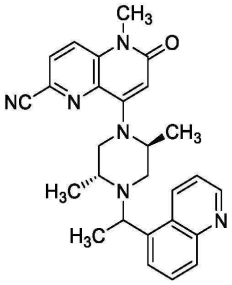
[2328]

633		2.09 A	416.2	H
634		1.54 A	445.2	H
635		2.11 A	473.2	H

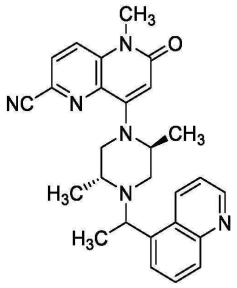
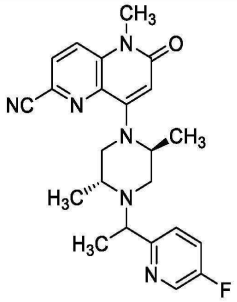
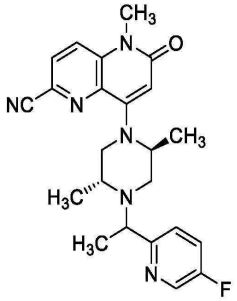
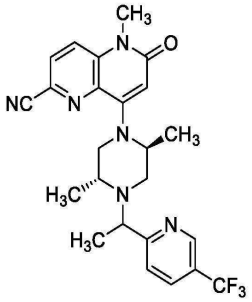
[2329]

[2330] 표 9의 화합물을 실시예 308 및 309에서 기재된 바와 같이 상응하는 α-메틸 벤질 클로라이드/브로마이드를 사용하여 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2331] 표 9

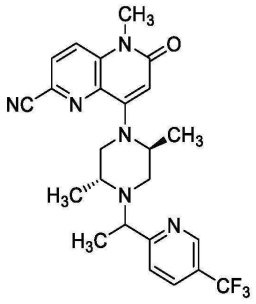
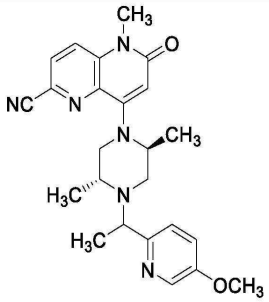
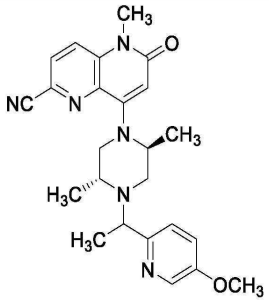
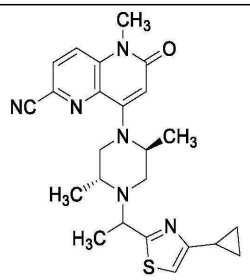
실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
636		2.09 A	471.2	H
637		2.08 A	471.2	H
638		1.91 B	453.2	H

[2332]

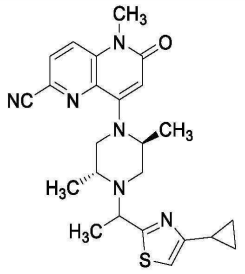
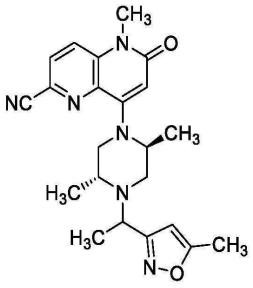
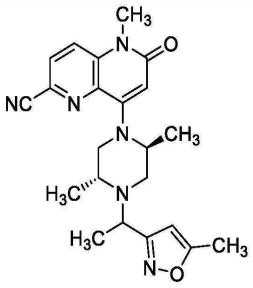
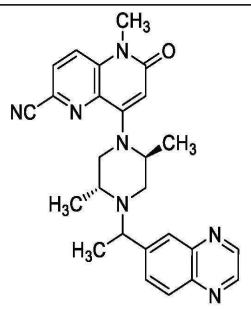
639		1.89 B	453.2	H
640		1.77 A	421.2	H
641		1.79 A	421.1	H
642		2.08 A	471.2	H

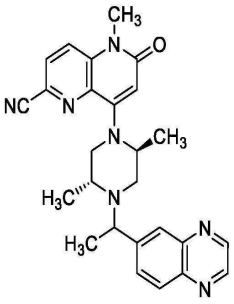
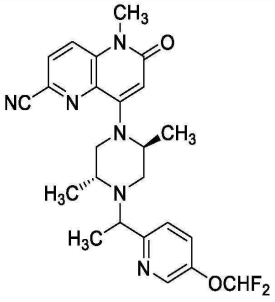
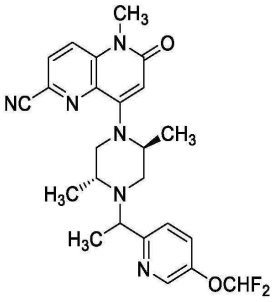
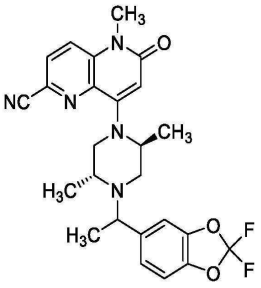
[2333]

[2334]

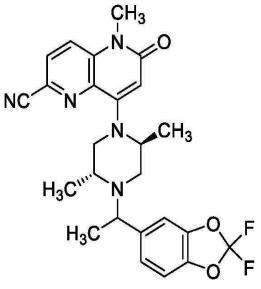
643		2.08 A	471.2	H
644		1.72 A	433.2	H
645		1.68 A	433.2	H
646		2.03 A	449.2	H

[2335]

647		2.03 A	449.2	H
648		1.62 A	407.2	H
649		1.70 A	407.2	H
650		1.79 A	454.2	H

651		1.8 A	454.1	H
652		2.19 A	468.2	H
653		2.22 A	468.2	H
654		2.46 A	482.2	H

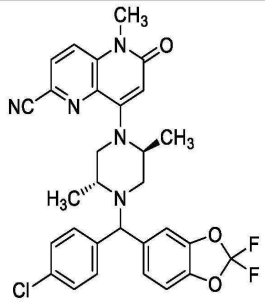
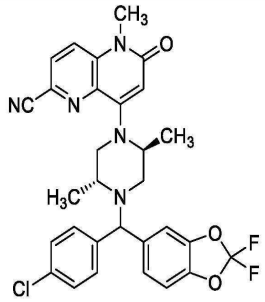
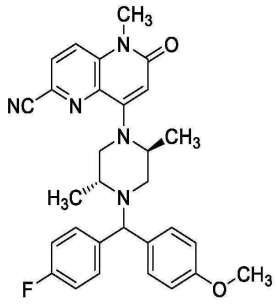
[2336]

655		2.48 A	482.2	H

[2337]

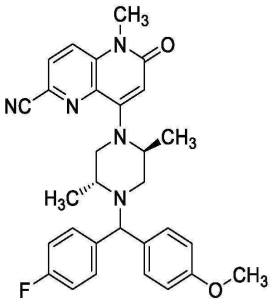
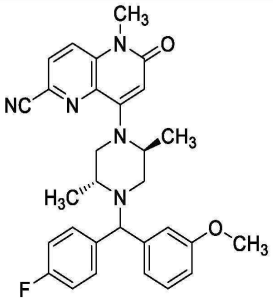
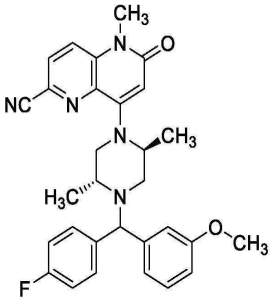
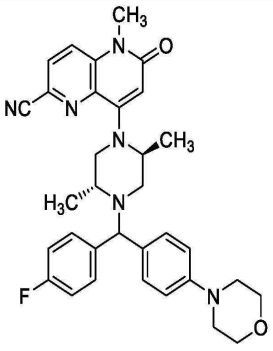
[2338] 표 10의 화합물을 실시예 302에서 기재된 바와 같이 상응하는 벤즈히드릴 클로라이드/브로마이드를 사용하여 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

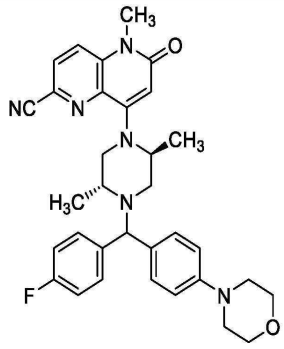
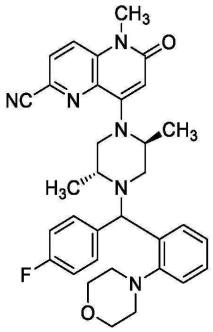
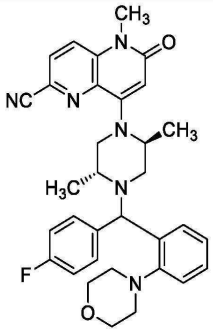
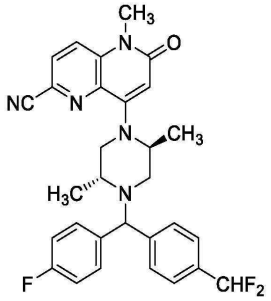
[2339] 표 10

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
656		2.72 A	579.2	H
657		2.71 A	579.2	H
658		2.39 A	512.3	H

[2340]

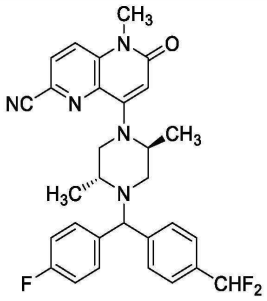
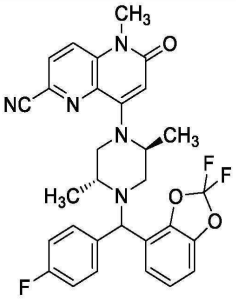
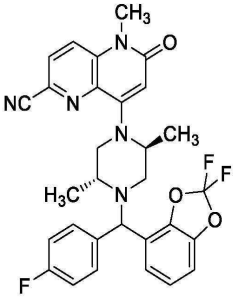
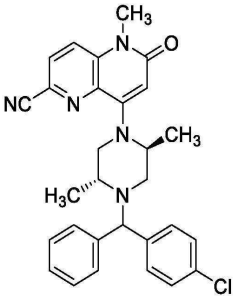
[2341]

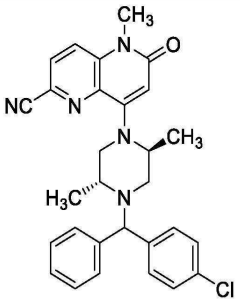
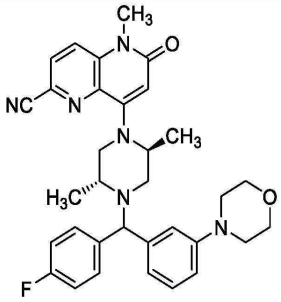
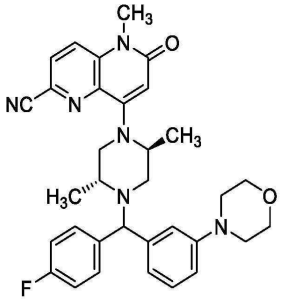
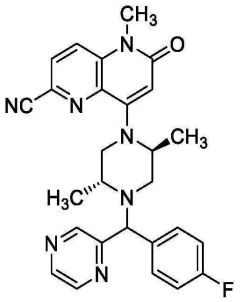
659		2.40 A	512.3	H
660		2.32 A	512.3	H
661		2.32 A	512.2	H
662		2.40 A	567.3	H

663		2.36 A	567.3	H
664		2.36 A	567.3	H
665		2.38 A	567.2	H
666		2.63 A	532.2	H

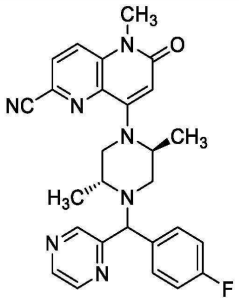
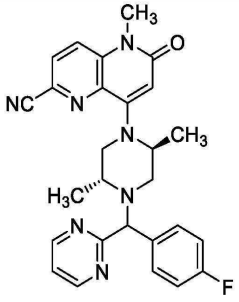
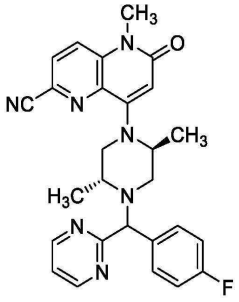
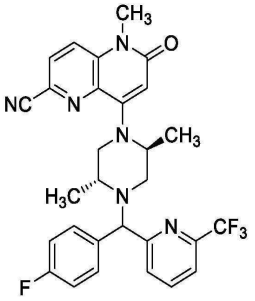
[2342]

[2343]

667		2.63 A	532.2	H
668		2.54 A	562.2	H
669		2.5 A	562.2	H
670		2.52 A	498.2	H

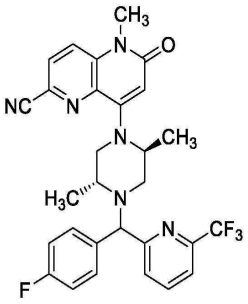
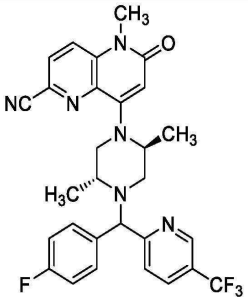
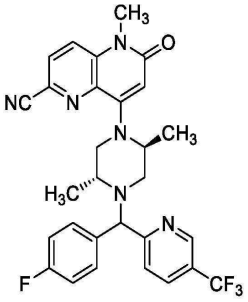
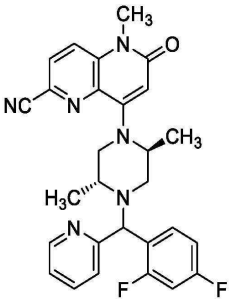
671		2.54 A	498.2	H
672		2.26 A	567.3	H
673		2.27 A	567.3	H
674		1.90 A	484.2	H

[2344]

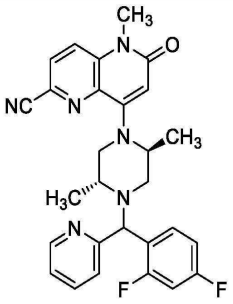
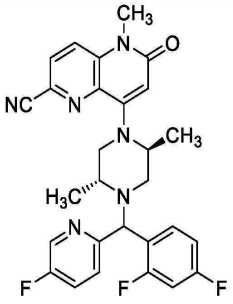
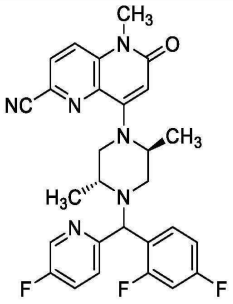
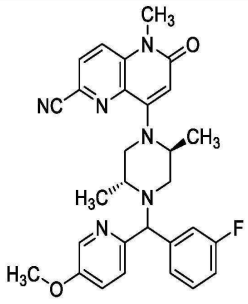
675		1.90 A	484.2	H
676		1.79 A	484.2	H
677		1.80 A	484.2	H
678		2.49 A	551.2	H

[2345]

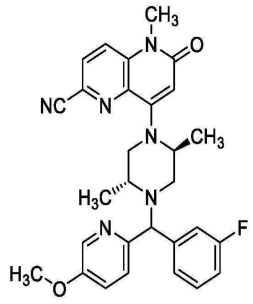
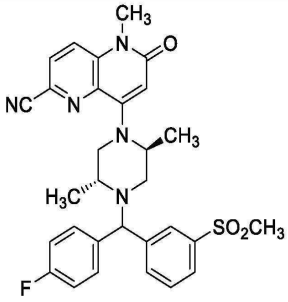
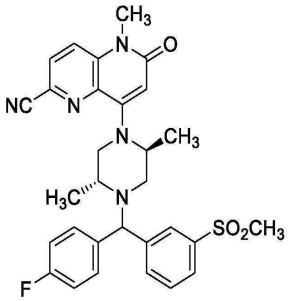
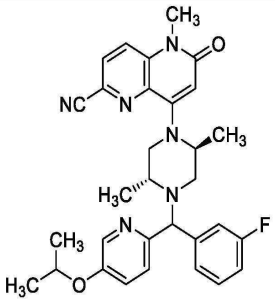
[2346]

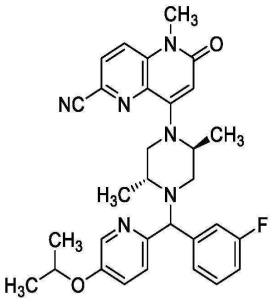
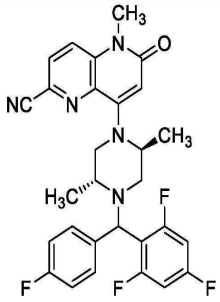
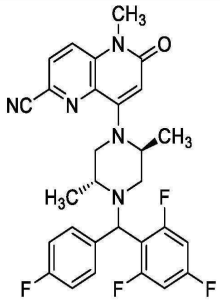
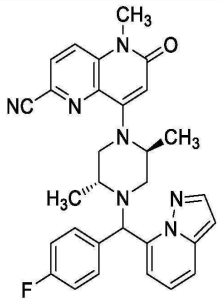
679		2.48 A	551.2	H
680		2.62 A	551.2	H
681		2.62 A	551.2	H
682		2.00 A	501.1	H

[2347]

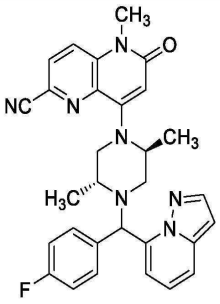
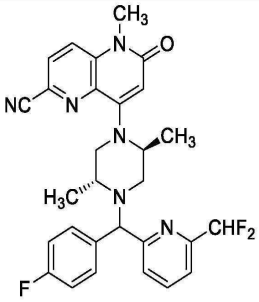
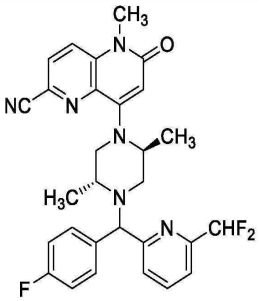
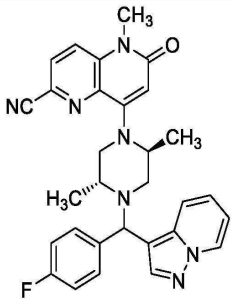
683		2.00 A	501.2	H
684		2.15 A	519.2	H
685		2.15 A	519.2	H
686		2.02 A	513.2	H

[2348]

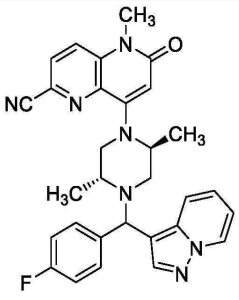
687		2.03 A	513.2	H
688		1.92 A	560.2	H
689		1.99 A	560.2	H
690		2.27 A	541.2	H

691		2.26 A	541.2	H
692		2.47 A	536.2	H
693		2.47 A	536.2	H
694		2.27 A	522.2	H

[2349]

695		2.27 A	522.2	H
696		2.19 A	533.2	H
697		2.18 A	533.2	H
698		2.25 A	522.2	H

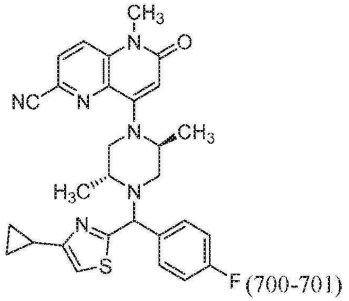
[2350]

699		2.25 A	522.2	H

[2351]

[2352] 실시예 700 및 701

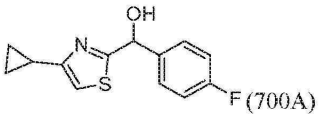
[2353] 8-((2S, 5R)-4-((4-시클로프로필티아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(700-701)

[2354]

[2355] 중간체 700A: (4-시클로프로필티아졸-2-일)(4-플루오로페닐) 메탄올

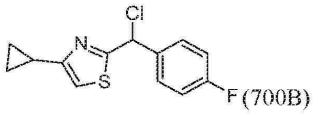


(700A)

[2356]

[2357] 0 ℃에서 테트라히드로푸란 (8 mL) 중 4-시클로프로필티아졸-2-카르브알데히드 (0.3 g, 1.96 mmol)의 교반 용액에 THF (3.1 mL, 3.1 mmol) 중 (4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 1 M 용액을 3 분에 걸쳐 질소 하에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄 용액 (50 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였다. 조 화합물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (12 g 실리카 겔 칼럼 사용; 12%-15% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 (4-시클로프로필티아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메탄올 (0.42 g, 1.685 mmol, 86% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.49-7.40 (m, 2H), 7.22-7.10 (m, 3H), 6.77-6.70 (m, 1H), 5.90-5.83 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 0.88-0.81 (m, 2H), 0.75-0.66 (m, 2H).

[2358] 중간체 700B: 2-(클로로 (4-플루오로페닐) 메틸)-4-시클로프로필티아졸



(700B)

[2359]

[2360] DCM (4 mL) 중 (4-시클로프로필티아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메탄올 (0.15 g, 0.60 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 티오닐 클로라이드 (0.178 mL, 2.41 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 ℃로 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66-7.56 (m, 2H), 7.33 (s, 3H), 5.55-5.11 (m, 1H), 2.11-1.95 (m, 1H), 0.94-0.83 (m, 3H), 0.78-0.67 (m, 1H).

[2361] 실시예 700 및 701: 8-((2S, 5R)-4-((4-시클로프로필티아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2362] 아세토니트릴 (8 mL) 중 8-((2S, 5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, HCl (80 mg, 0.24 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.21 mL, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 분 동안 교반한 다음, 2-(클로로(4-플루오로페닐)메틸)-4-시클로프로필티아졸 (77 mg, 0.29 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃로 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 키랄 HPLC (키랄 HPLC 방법: 칼럼: 셀룰로스-C4 (250 X 21.2) mm, 5 마이크로미터, 이동상: 아세토니트릴 중 0.1% TFA, MeOH 중 0.1% DEA 90:10, 등용매)에 의해 정제하여 피크 1 (실시예 700) 및 피크 2 (실시예 701)를 수득하였다.

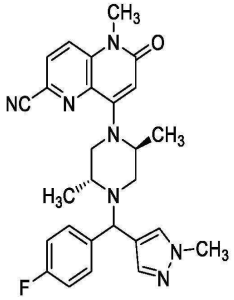
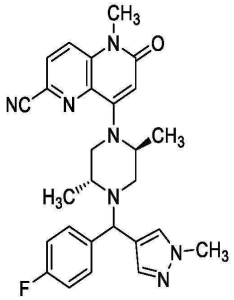
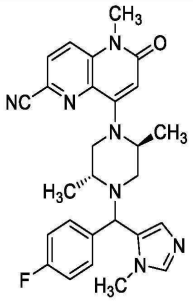
[2363] 실시예 700: (1.6 mg, 2.97 μmol, 1.24% 수율). LCMS: m/z, 529.2 (M+H); rt 2.27 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.11 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.69-

7.50 (m, 2H), 7.27-7.13 (m, 3H), 6.00 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.61-4.47(m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.54-3.44 (m, 4H), 3.06-2.93 (m, 2H), 2.42-2.35 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.90-0.80 (m, ^{2}H), 0.76-0.63 (m, 2H).

[2364] 실시예 701: (1.5 mg, 2.84 μmol, 1.2% 수율). LCMS: m/z, 529.2 (M+H); rt 2.30 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 5.5, 8.7 Hz, 2H), 7.29-7.13 (m, 3H), 6.01 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.63-4.50, (m, 1H), 3.62 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.54-3.44 (m, 4H), 3.07 (br dd, J = 2.4, 3.4 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 3.4, 12.0 Hz, 1H), 2.23 (br d, J = 11.0, Hz, 1H), 1.19 (dd, J = 6.5, 13.6 Hz, 6H), 0.91-0.83 (m, 2H), 0.77-0.68 (m, 2H).

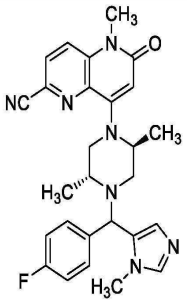
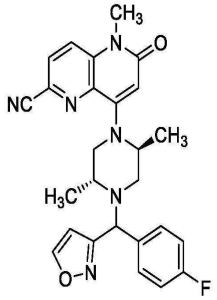
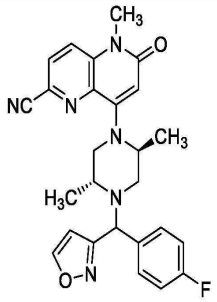
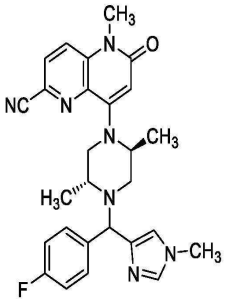
[2365] 표 11의 실시예를 합성 순서 중 4-시클로프로필티아졸-2-카르브알데히드를 적절한 헤테로시클릭 알데히드로 교체하여 실시예 700 및 701에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

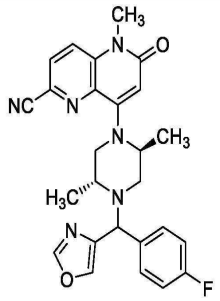
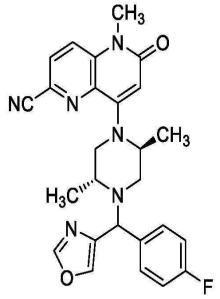
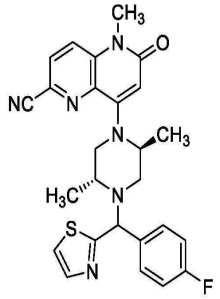
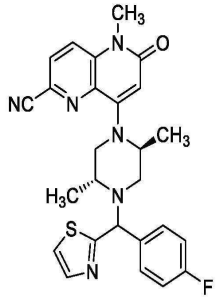
[2366] 표 11

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
702		1.873 A	486.2	H
703		1.878 A	486.2	H
704		1.759 A	486.3	H

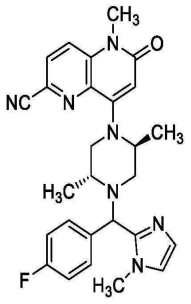
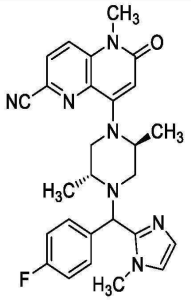
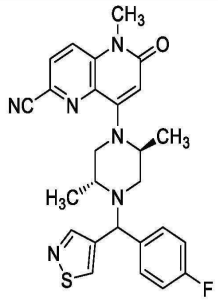
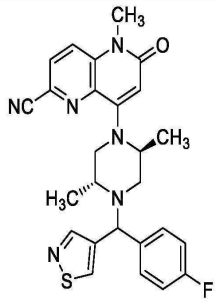
[2367]

[2368]

705		1.771 A	486.3	H
706		1.998 A	473.2	H
707		1.983 A	473.2	H
708		1.741 A	486.3	H

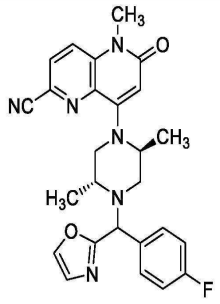
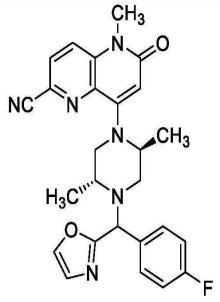
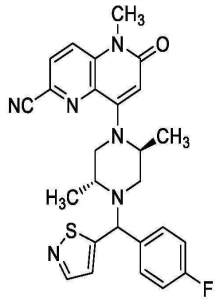
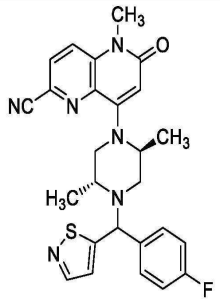
709		1.901 A	473.2	H
710		1.89 A	473.2	H
711		2.004 A	489.2	H
712		1.983 A	489.2	H

[2369]

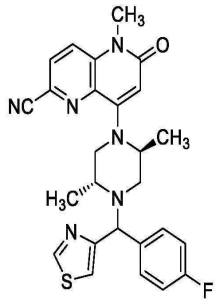
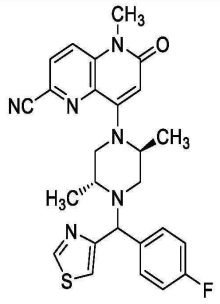
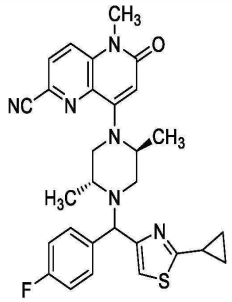
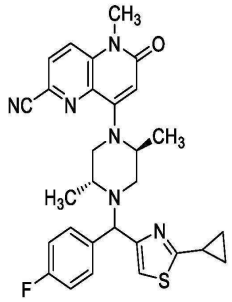
713		1.855 A	486.2	H
714		1.831 A	486.2	H
715		1.835 A	489.2	H
716		2.377 A	489.1	H

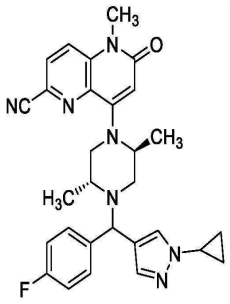
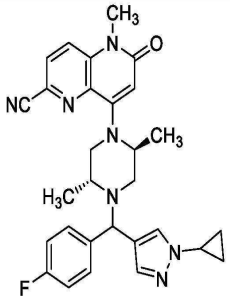
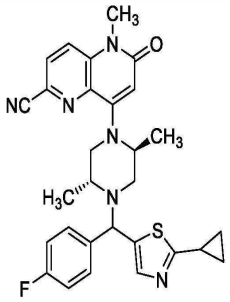
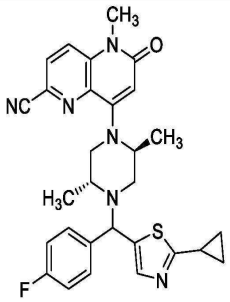
[2370]

[2371]

717		1.917 A	473.2	H
718		1.916 A	473.1	H
719		2.047 A	489.1	H
720		2.066 A	489.1	H

[2372]

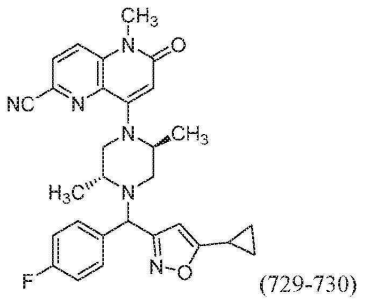
721		1.922 A	489.1	H
722		1.922 A	489.2	H
723		2.277 A	529.2	H
724		2.299 A	529.2	H

725		2 A	512.3	H
726		2.01 A	512.3	H
727		2.221 A	529.2	H
728		2.2 A	529.3	H

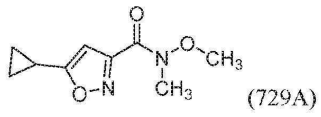
[2373]

[2374] 실시예 729 및 730

[2375] 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

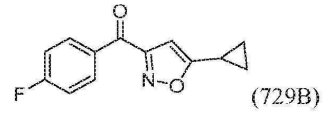
[2376] 
(729-730)

[2377] 중간체 729A: 5-시클로프로필-N-메톡시-N-메틸이속사졸-3-카르복스아미드.

[2378] 
(729A)

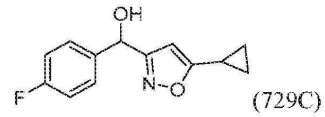
[2379] DMF (2 mL) 중 5-시클로프로필이속사졸-3-카르복실산 (650 mg, 4.24 mmol)의 용액에 실온에서 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (497 mg, 5.09 mmol), DIPEA (2.22 mL, 12.73 mmol) 및 1-프로판포스폰산 무수물 (3.75 mL, 6.37 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: 24g 실리카; 실행 용매: 0-50% 석유 에테르 중 EtOAc)에 의해 정제하였다. 생성물을 석유 에테르 중 30% EtOAc에 용리시켜 5-시클로프로필-N-메톡시-N-메틸이속사졸-3-카르복스아미드 (450 mg, 2.16 mmol, 50.8% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 197.1 (M+H); rt 1.07 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[2380] 중간체 729B: (5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메타논

[2381] 
(729B)

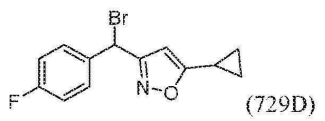
[2382] 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 5-시클로프로필-N-메톡시-N-메틸이속사졸-3-카르복스아미드 (350 mg, 1.78 mmol)의 용액에 0 ℃에서 (4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 (4.46 mL, 3.57 mmol)를 첨가하였다. 첨가가 완결된 후, 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (40 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켜 (5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메타논 (300 mg, 69.8% 수율)을 무색의 점성 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z, 232.1 (M+H); rt 1.92 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[2383] 중간체 729C: (5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메탄올

[2384] 
(729C)

[2385] MeOH (5 mL) 중 (5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메타논 (300 mg, 1.30 mmol)의 용액에 0 ℃에서 수소화붕소나트륨 (98 mg, 2.59 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켜 (5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메탄올 (250 mg, 83% 수율)을 무색 액체로서 수득하였다. ^1H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.40-7.27 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 5.82 (d, J=3.6 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.03-0.93 (m, 2H), 0.91-0.79 (m, 2H).

[2386] 중간체 729D: 3-(브로모(4-플루오로페닐)메틸)-5-시클로프로필이속사졸

[2387] 
(729D)

[2388] 디클로로메탄 (5 mL) 중 (5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메탄올 (100 mg, 0.43 mmol)의 용액에

실온에서 아세틸 브로마이드 (0.063 mL, 0.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 디클로로메탄 (20 mL)로 2회 추출하였다. 유기 층을 분리하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켜 3-(브로모(4-플루오로페닐)메틸)-5-시클로프로필이속사졸 (100 mg, 28.4% 수율)을 연황색 액체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.56-7.33 (m, 2H), 7.15-6.96 (m, 2H), 6.10 (d, J=15.0 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 2.08-1.88 (m, 1H), 1.15-0.88 (m, 4H).

[2389] 실시예 729 및 730: 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필이속사졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

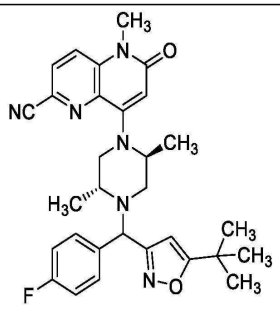
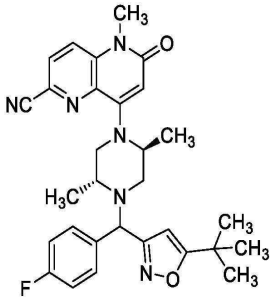
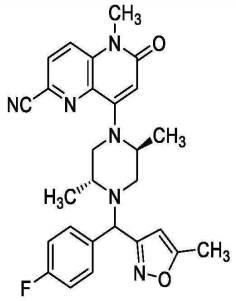
[2390] 아세토니트릴 (5 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, HCl (100 mg, 0.3 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.16 mL, 0.9 mmol) 및 3-(브로모(4-플루오로페닐)메틸)-5-시클로프로필이속사졸 (115 mg, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (정제용 HPLC 방법: 룩스 칼럼 C2(250 mm x 21.2 mm ID, 5 μm) 이동상 A-아세토니트릴 중 0.1% DEA, 이동상 B-MeOH 중 0.1% DEA, %B-0/0, 12/100 유량: 20 mL/분)에의해 정제하여 실시예 729 및 730을 수득하였다.

[2391] 실시예 729: (10 mg, 6.19% 수율); LCMS: m/z, 513.2 (M+H); rt 2.188 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.03-8.08 (m, 1 H), 7.58 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2 H), 7.15-7.21 (m, 2 H), 6.40 (s, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 4.79 (s, 1 H), 4.50 (br s, 1 H), 3.64-3.72 (m, 1 H), 3.49-3.55 (m, 4 H), 2.98-3.07 (m, 1 H), 2.79-2.91 (m, 1 H), 2.16-2.25 (m, 1 H), 2.03-2.15 (m, 1 H), 1.19 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.12 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.98-1.05 (m, 2 H), 0.84-0.90 (m, 2 H).

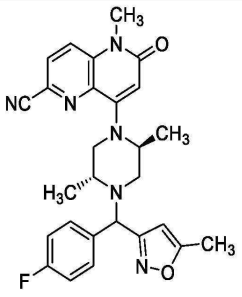
[2392] 실시예 730: (10 mg, 6.19% 수율); LCMS: m/z, 513.2 (M+H); rt 2.16 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.02-8.08 (m, 1 H), 7.59-7.66 (m, 2 H), 7.17-7.24 (m, 2 H), 6.36 (s, 1 H), 5.98 (s, 1 H), 4.78 (s, 1 H), 4.50-4.64 (m, 1 H), 3.61-3.71 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.44 (br dd, J=12.3, 3.1 Hz, 1 H), 2.89-2.99 (m, 2 H), 2.21-2.28 (m, 1 H), 2.04-2.14 (m, 1 H), 1.26 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.99-1.07 (m, 5 H), 0.77-0.91 (m, 2 H).

[2393] 합성 순서 중 5-시클로프로필이속사졸-3-카르복실산을 적절한 이속사졸-3-카르복실산으로 대체하여, 표 12의 실시예를 실시예 729 및 730에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 합성에서 부분 입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2394] 표 12

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
731		2.349 A	529.2	H
732		2.338 A	529.3	H
733		2.059 A	487.1	H

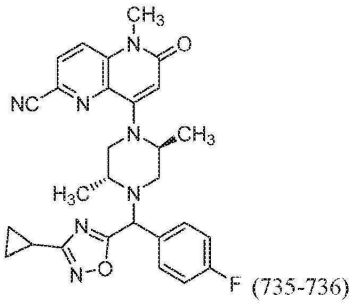
[2395]

734		2.039 A	487.2	H

[2396]

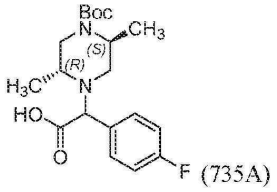
[2397] 실시예 735 및 736

[2398] 8-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[2399] (735-736)

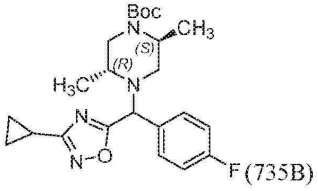
[2400] 중간체 735A: 2-((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세트산



[2401] (735A)

[2402] 아세토니트릴 (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.5 g, 7.0 mmol)의 용액에 실온에서 (4-플루오로페닐)보론산 (0.98 g, 7.0 mmol) 및 글리옥실산 (0.39 mL, 7.0 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시켜 갈색 고체를 수득하였다. 디에틸 에테르 (50 mL)를 고체에 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 교반하고, 이어서 고체를 여과하였다. 여과물을 농축시켜 2-((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세트산 (1.34 g, 29.3% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 367.1 (M+H); rt, 0.99 및 1.04 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

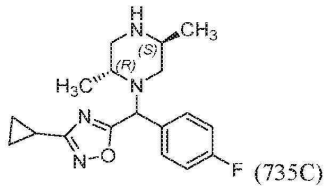
[2403] 중간체 735B: tert-부틸(2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



[2404] (735B)

[2405] DMF (8.0 mL) 중 2-((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세트산 (400 mg, 1.1 mmol), (Z)-N'- 히드록시시클로프로판 카르복스이미드아미드 (219 mg, 2.18 mmol)의 교반 용액에 실온에서 BOP (724 mg, 1.64 mmol) 및 트리에틸 아민 (0.46 mL, 3.27 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 110 ℃로 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 0%-100% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르)를 사용하는 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 85% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 431.2 (M+H); rt 2.28 분. LC-MS 방법: 칼럼-액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (2:98); 구배: 2 분에 걸쳐 20% -100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지 유량 0.7 mL/분.

[2406] 중간체 735C: 3-시클로프로필-5-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-1,2,4-옥사디아졸

[2407] 
(735C)

[2408] DCM (8.0 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일) (4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.93 mmol)의 교반 용액에 TFA (0.8 mL, 10.38 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 3-시클로프로필-5-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-1,2,4-옥사디아졸 (250 mg, 81% 수율)의 TFA 염을 갈색 반고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 331.0 (M+H); rt 0.94-1.06 분. LCMS 방법: 칼럼-루나 3.0 C18(2) 100 Å; LC 칼럼 (20 X 4.0 mm) 머큐리 MS TM; 이동상 A: 밀리-큐 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA; 구배: 2.8 분에 걸쳐 20-100 %B, 유량 2.0 mL/분, 이어서 100 %B에서 0.1 분 유지 유량 1.5 mL/분, 0.2 분에 걸쳐 100-20 %B, 유량 1.5 mL/분.

[2409] 실시예 735 및 736: 8-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

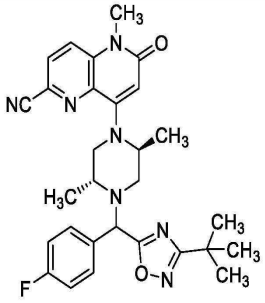
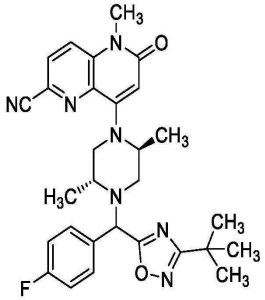
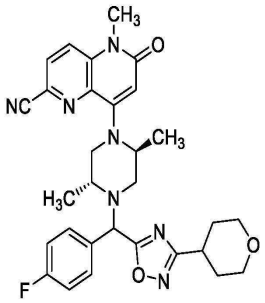
[2410] 아세토니트릴 (8 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (200 mg, 0.6 mmol), 3-시클로프로필-5-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-1,2,4-옥사디아졸, TFA (347 mg, 0.78 mmol)의 교반 용액에 중탄산나트륨 (151 mg, 1.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃로 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 증발시켜 조생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 키랄 분리 방법: 칼럼: DAD-1-셀룰로스-2 (250 X 4.6 mm), 5 마이크로미터; DAD-2-셀룰로스-4 (250 X 4.6 mm), 5 마이크로미터. 이동상: 아세토니트릴 중 0.1% DEA, 유량:2.0mL/분.

[2411] 실시예 735: (13.4 mg, 17.4% 수율): LCMS: m/z, 514.2 (M+H); rt 2.18 분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분) 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.13 (m, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.66 (dd, J=5.6, 8.6 Hz, 2H), 7.25 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.48-4.38 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 4H), 3.18 (d, J=5.1 Hz, 1H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.20 (dd, J=1.8, 11.6 Hz, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.21-1.11 (m, 6H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.94-0.88 (m, 2H).

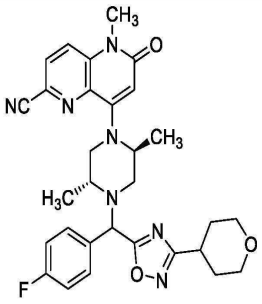
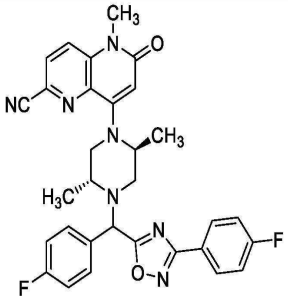
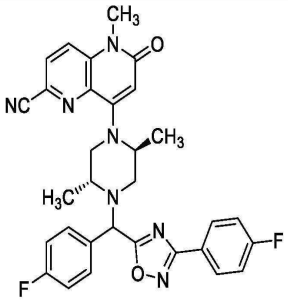
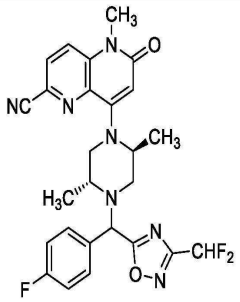
[2412] 실시예 736: (12.4 mg, 16.1% 수율): LCMS: m/z, 514.2 (M+H); rt 2.18 분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분) 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18-8.12 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.69-7.58 (m, 2H), 7.27 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.61-4.50 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.47 (dd, J=3.2, 12.5 Hz, 1H), 3.20-3.09 (m, H), 3.02-2.87 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 2H), 1.22 (d, J=6.6 Hz, 2H), 1.19-0.99 (m, 6H), 0.96-0.78 (m, 2H).

[2413] 합성 순서 중 (Z)-N'- 히드록시시클로프로판 카르복스이미드아미드를 적절한 아미드옥심으로 교체하여, 표 13의 실시예를 실시예 735 및 736에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

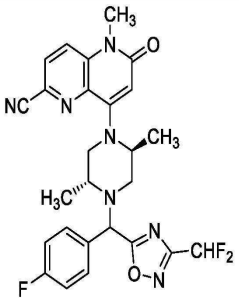
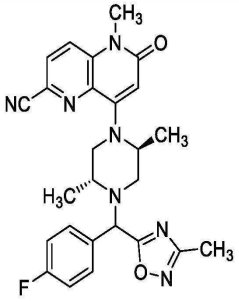
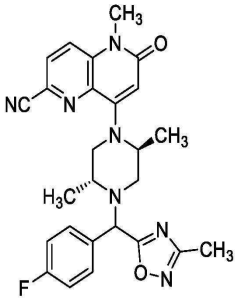
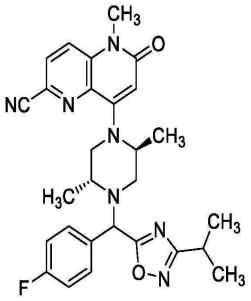
[2414] 표 13

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
737		2.67 A	531.2	H
738		2.67 A	531.2	H
739		2.04 A	558.3	H

[2415]

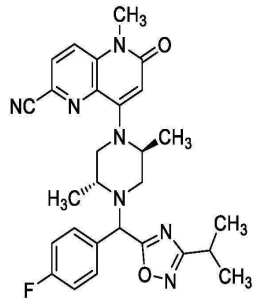
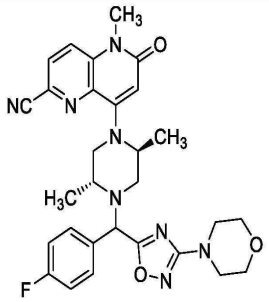
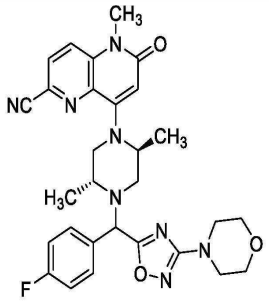
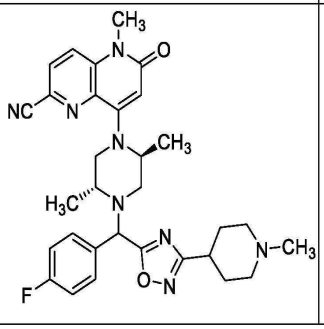
740		2.04 A	558.3	H
741		2.46 A	568.3	H
742		2.44 A	568.3	H
743		2.1 A	524.3	H

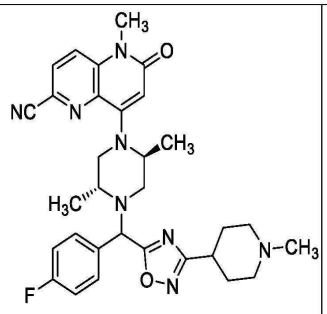
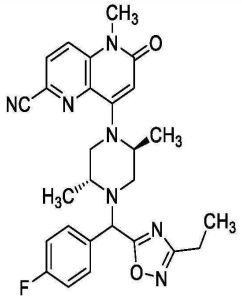
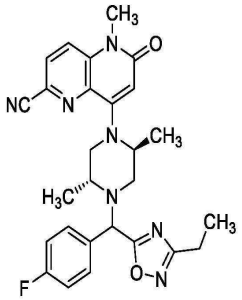
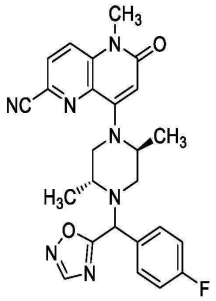
[2416]

744		2.1 A	524.3	H
745		2.02 A	488.2	H
746		2.02 A	488.2	H
747		2.279 A	516.2	H

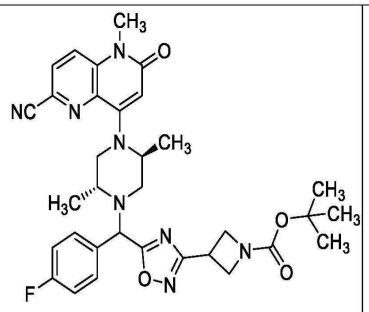
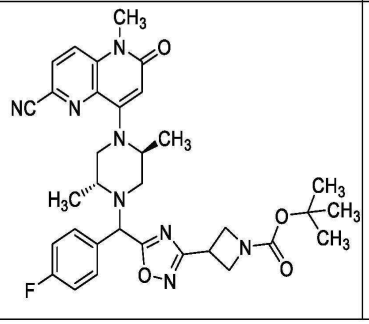
[2417]

[2418]

748		2.269 A	516.2	H
749		2.061 A	559.3	H
750		2.068 A	559.2	H
751		2.805 A	571.4	H

752		2.765 A	571.2	H
753		2.078 A	502.2	H
754		2.117 A	502.2	H
755		1.135 A	474.2	D

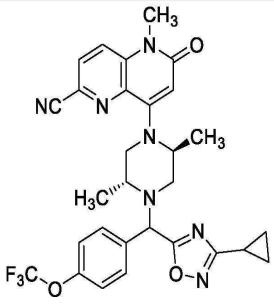
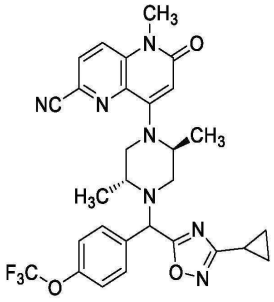
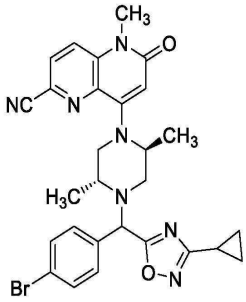
[2419]

756		2.269 A	629.3	H
757		2.260 A	629.3	H

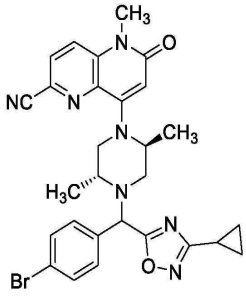
[2420]

[2421] 합성 순서 중 4-플루오로 페닐보론산을 적절한 아릴 보론산으로 교체하여, 표 14의 실시예를 실시예 735 및 736에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2422] 표 14

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
758		3.79 C	580.2	H
759		3.77 C	580.2	H
760		2.37 A	575.2	H

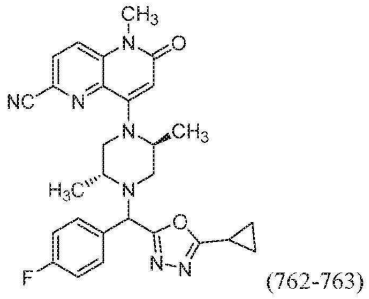
[2423]

761		2.37 A	575.2	H

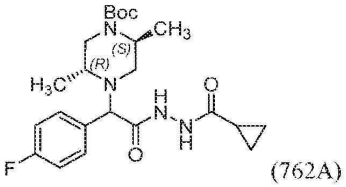
[2424]

[2425] 실시예 762 및 763

[2426] 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

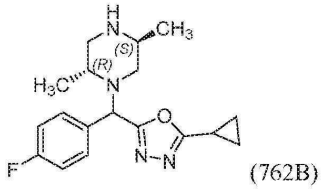
[2427] 
(762-763)

[2428] 중간체 762A: tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-(2-(시클로프로판카르보닐)히드라지닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[2429] 
(762A)

[2430] DMF (5 mL) 중 2-((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세트산 (0.4 g, 1.1 mmol)의 용액에 실온에서 HATU (0.83 g, 2.2 mmol), DIPEA (0.58 mL, 3.27 mmol) 및 시클로프로판카르보히드라지드 (0.11 g, 1.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 DMF를 제거하고, 물 (2 x10 mL)로 세척하고 에틸 아세테이트 (2 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 이를 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 점착성 액체로서 수득하였다. 조 생성물을 DCM 중 10% MeOH로 용리시키는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-(2-(시클로프로판카르보닐)히드라지닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (450 mg, 46.0% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 449.3 (M+H); rt 1.60-1.62 분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2431] 중간체 762B: 2-시클로프로필-5-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-1,3,4-옥사디아졸

[2432] 
(762B)

[2433] 아세토니트릴 (2 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-(2-(시클로프로판카르보닐)히드라지닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.13 g, 0.29 mmol)의 용액에 실온에서 포스포릴 클로라이드 (0.03 mL, 0.348 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 한 다음, 감압 하에 농축시켜 조 화합물, 2-시클로프로필-5-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-1,3,4-옥사디아졸 (130 mg, 54.3% 수율)을 점착성 액체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 331.2 (M+H); rt 2.28 분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2434] 실시예 762 및 763: 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2435] 아세토니트릴 (2 mL) 중 2-시클로프로필-5-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-1,3,4-옥사디아졸 (119 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에 실온에서 중탄산나트륨 (91 mg, 1.08 mmol)을 첨가하였다. 혼합

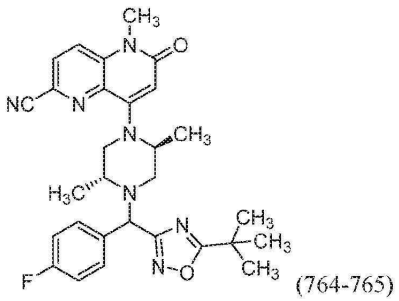
물을 85 ℃에서 16 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 점착성 액체로서 수득하였다. 조 생성물을 12 g 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 상에서 DCM 중 10% MeOH로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴을 갈색 점착성 액체로서 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC에 이어서 키랄 HPLC로 정제하였다. (키랄 HPLC 방법: 칼럼: 이너트실(INERTSIL) ODS (250mm x 19mm ID, 5 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄, 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 18 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 18 mL/분)

[2436] 실시예 762를 함유하는 분획을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOH 물 혼합물 (1:5)에 의해 희석하고 동결건조시켜 실시예 762 (7.0 mg, 3.76% 수율)를 수득하였다; LCMS: m/z, 514.2 (M+H); rt 2.99 분; (LCMS 방법: 칼럼: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X3 mm-2.6 μm); 이동상 A: 98% 물: 2% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 2% 물: 98% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.43 - 4.41 (m, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.90 - 2.86 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 1.17 - 1.13 (m, 8H), 1.00 - 0.97 (m, 2H).

[2437] 실시예 763을 함유하는 분획을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 EtOH 물 혼합물 (1:5)에 의해 희석하고 동결건조시켜 실시예 763 (6.4 mg, 3.39% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z, 514.2 (M+H); rt 2.98 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 98% 물: 2% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 2% 물: 98% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.8, 5.3 Hz, 2H), 7.28 - 7.26 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.57 (br. s., 1H), 3.60 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.46 - 3.42 (m, 1H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.96 - 2.92 (m, 1H), 2.10 - 2.06 (m, 1H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 1.22 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.13 (dd, J=8.0, 2.5 Hz, 2H), 1.03 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.00-0.91 (m, 2H).

[2438] 실시예 764 및 765

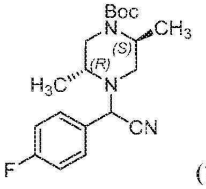
[2439] 8-((2S,5R)-4-((5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(764-765)

[2440]

[2441] 중간체 764A: tert-부틸 (2S,5R)-4-(시아노(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



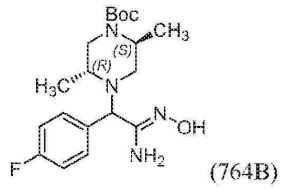
(764A)

[2442]

[2443] 아세토니트릴 (5.0 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 2.3 mmol) 및 4-플루오로벤즈알데히드 (290 mg, 2.3 mmol)의 용액에 질소 하에 트리메틸실릴 시아나이드 (0.31 mL, 2.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 황색 액체를 수득하였다. 조 생성물을 석유 에테르 중 10% 에틸 아세테이트로 용리시키는 겔 칼럼 크로마토그래피에 의

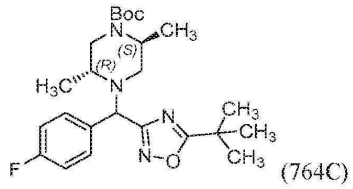
해 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-(시아노(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (550 mg, 67.9% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 348.2 (M+H); rt 2.07 분. LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2444] 중간체 764B: tert-부틸 (2S,5R)-4-((Z)-2-아미노-1-(4-플루오로페닐)-2-(히드록시이미노)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[2445] 
(764B)

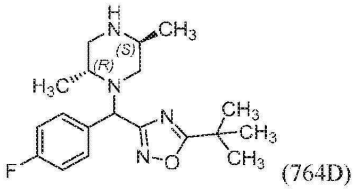
[2446] 에탄올 (15 ml) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(시아노(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 생성물 (500 mg, 1.44 mmol)의 혼합물에 히드록실아민 (0.13 mL, 2.16 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 용리액으로서 0-100% EtOAc/석유 에테르를 사용하여 실리카 겔 (12 g) 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-((E)-2-아미노-1-(4-플루오로페닐)-2-(히드록시이미노)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 73.1% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 381.3 (M+H); rt 1.60 분. LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2447] 중간체 764C: tert-부틸 (2S,5R)-4-((5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[2448] 
(764C)

[2449] DMF (2.0 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-((Z)-2-아미노-1-(4-플루오로페닐)-2-(히드록시이미노)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.26 mmol), DIPEA (0.14 mL, 0.8 mmol)의 교반 용액에 실온에서 피발로일 클로라이드 (47.5 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 90 ℃로 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, DCM (100 mL) 중에 용해시키고, 포화 수성 $NaHCO_3$ (20 mL), 물 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 (12g) 크로마토그래피로 0-100% EtOAc/석유 에테르를 용리액으로서 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-((5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (80 mg, 68% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 447.3 (M+H); rt 2.05 및 2.08 분. LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2450] 중간체 764D: 5-(tert-부틸)-3-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-1,2,4-옥사디아졸

[2451] 
(764D)

[2452] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-((5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.18 mmol)의 용액에 TFA (0.18 mL, 2.33 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. DCM (5 mL) 및 혼합물을 다시 회전증발시켰다. 조 물질을 진공 하에 건조시켜 5-(tert-부틸)-3-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-1,2,4-옥사디아졸 (41 mg, 0.16 mmol, 66% 수율)을 TFA 염으로서 수득하였다. LCMS: m/z, 347.2 (M+H); rt 1.12 분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18(3.0 x 50mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2453] 실시예 764 및 765: 8-((2S,5R)-4-((5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

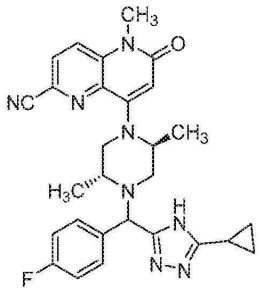
[2454] 건조 아세토니트릴 (3 mL) 중 5-(tert-부틸)-3-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-1,2,4-옥사디아졸 (41.6 mg, 0.12 mmol)의 용액에 아르곤 대기 하에 실온에서 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (40 mg, 0.120 mmol), 중탄산나트륨 (30.3 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 85 ℃로 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 (12 g) 크로마토그래피로 0-10% MeOH/$CHCl_3$을 용리액으로서 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 8-((2S,5R)-4-((5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴의 부분입체이성질체 혼합물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC로 정제하고 이어서 키랄 분리를 진행하였다. 키랄 분리 방법: 칼럼: 셀룰로스-2 (250 X 4.6) mm, 5 마이크로미터 이동상: 메탄올 중 0.1% TFA, 유량: 1.0 mL/분.

[2455] 실시예 764: (1 mg, 1.6% 수율); LCMS: m/z, 530.2 (M+H); rt 2.35 분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.12 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 6.2, 8.4 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 3.56 (br dd, J = 2.0, 3.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.46 (br d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.07-3.01 (m, 1H), 2.96-2.90 (m, 2H), 1.36 (s, 9H), 1.28-1.14 (m, 3H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

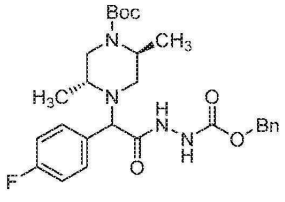
[2456] 실시예 765: (1 mg, 1.6% 수율); LCMS: m/z, 530.2 (M+H); rt 2.33 분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16-8.12 (m, 1H), 8.08-7.99 (m, 1H), 7.72-7.60 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.46-4.35 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.56-3.50 (m, 4H), 2.99-2.85 (m, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.21-1.09 (m, 6H).

[2457] 실시예 766 및 767

[2458] 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

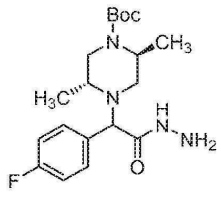
[2459] 
(766-767)

[2460] 중간체 766A: tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-(2-(시클로프로필(이미노)메틸)히드라지닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[2461] 
(766A)

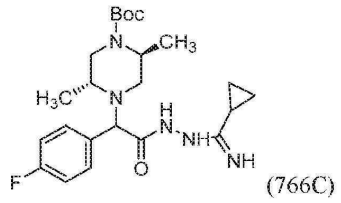
[2462] EtOAc (4 mL) 중 2-((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세트산 (600 mg, 1.64 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 벤질 히드라진카르복실레이트 (272 mg, 1.64 mmol), Et_3N (0.46 mL, 3.27 mmol)에 이어서 1-프로판포스폰산 무수물 (1250 mg, 1.97 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 X 100 mL)로 추출하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-(2-(벤질옥시) 카르보닐)히드라지닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (700 mg, 83% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 515.4 (M+H); rt 1.89 & 1.92 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2463] 중간체 766B: tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드라지닐-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[2464] 
(766B)

[2465] EtOH (15 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-(2-((벤질옥시)카르보닐) 히드라지닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (800 mg, 1.56 mmol)의 교반 용액에 Pd-C (탄소 상 10%) (83 mg, 0.78 mmol)를 첨가하고 16 시간 동안 ~1 atm 압력의 수소 주머니를 사용하여 수소화시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드로부터 여과하고, 과량의 EtOH로 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드라지닐-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (600 mg, 1.10 mmol, 71.0% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 381.3 (M+H); rt 1.47 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2466] 중간체 766C: tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-(2-(시클로프로필(이미노)메틸)히드라지닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

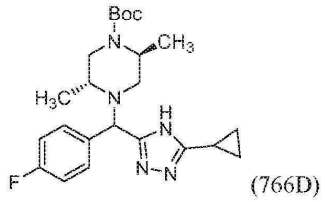


(766C)

[2467]

[2468] 벤젠 (5 mL) 중 메틸 시클로프로판카르브이미데이트, HCl (125 mg, 0.92 mmol)의 교반 용액에 Et_3N (0.36 mL, 2.58 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하였다. 여과물을 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-luorophenyl)-2-히드라지닐-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.92 mmol)에 첨가하고, 85 ℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (2 X 100 mL)로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 실리카 겔 12 g 칼럼을 사용하여 5% MeOH/$CHCl_3$으로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-(2-시클로프로필(이미노)메틸)히드라지닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 48.6% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 448.3 (M+H); rt 1.46 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2469] 중간체 766D: tert-부틸 (2S,5R)-4-((5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

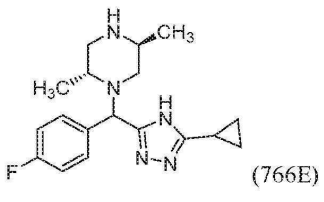


(766D)

[2470]

[2471] 둥근 바닥 플라스크에서, tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-(2-(시클로프로필(이미노)메틸) 히드라지닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.45 mmol)를 180 ℃에서 2-5 분 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 12 g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 3% MeOH/$CHCl_3$으로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 농축시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-((5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 52.1% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 430.3 (M+H); rt 1.73 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2472] 중간체 766E: (2R,5S)-1-((5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진



(766E)

[2473]

[2474] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-((5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.23 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 TFA (0.18 mL, 2.33 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켜 (2R,5S)-1-((5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, TFA 염 (70

mg, 73.0% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 330.1 (M+H); rt 0.80 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[2475] 실시예 766 및 767: 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

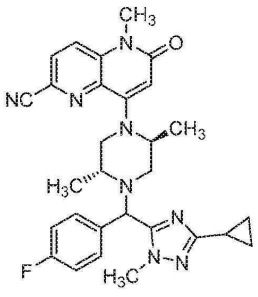
[2476] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (2R,5S)-1-((5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, TFA 염 (70 mg, 0.21 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.15 mL, 0.85 mmol)를 첨가하고, 실온에서 2-5 분 동안 교반하였다. 이어서, 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일트리플루오로메탄술포네이트 (70.8 mg, 0.212 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 SFC로 정제하였다. 칼럼/치수: 웰크(R,R)(250 X 21)mm, 5 μm, % CO2: 65%, % 공 용매: 아세토니트릴 35%: MeOH (50: 50), 총 유량: 80.0g/분, 배압: 100 bar, 온도: 30 ℃, UV: 225 nm.

[2477] 실시예 766: (4.3 mg, 4.13% 수율); LCMS: m/z, 513.2 (M+H); rt 1.67 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18-8.10 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H), 7.62 (dd, J = 5.7, 8.4 Hz, ^{2}H), 7.13 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.77 (s, ^{1}H), 4.42 (br d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.57-3.48 (m, 5H),3.42 (br s, 1H), 2.93 (br dd, J = 3.1, 6.0 Hz, 1H), 2.82 (br dd, J = 3.4, 11.5 Hz, 1H), 2.23-2.17 (m, ^{1}H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.11 (dd, J = 6.6, 12.5 Hz, 6H), 0.92 (br dd, J = 2.2, 8.3 Hz, 2H), 0.84-0.77(m, 2H).

[2478] 실시예 767: (4.5 mg, 4.13% 수율); LCMS: m/z, 513.2 (M+H); rt 1.66 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.62-13.16 (m, 1H), 8.18-8.10 (m, 1H), 8.08-8.00 (m, 1H),7.67 (dd, J = 5.9, 8.3 Hz, 2H), 7.17 (br t, J = 8.8 Hz, 2H),5.97 (s, 1H), 4.86-4.74 (m, 1H), 4.57-4.34(m, 2H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.45-3.39 (m, 1H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.17-2.04(m, ^{1}H), 1.30-1.16 (m, 4H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.96-0.70 (m, 4H).

[2479] 실시예 768 및 769

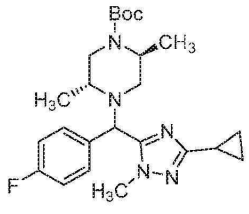
[2480] 8-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(768-769)

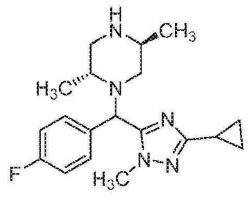
[2481]

[2482] 중간체 768A: tert-부틸 (2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일) (4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[2483] 
(768A)

[2484] DMF (3 mL) 중 2-((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세트산 (300 mg, 0.82 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 시클로프로판카르복스이미드아미드, HCl (148 mg, 1.23 mmol), DIPEA (0.57 mL, 3.27 mmol)에 이어서 HATU (342 mg, 0.90 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 16 시간 동안 교반하였다. 메틸히드라진 술페이트 (130 mg, 0.9 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 80 ℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (2 X 50 mL)로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피로 12 실리카 겔 칼럼을 사용하여 석유 에테르 중 35% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 필요한 분획을 농축시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 33.0% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 444 (M+H); rt 1.93 & 1.97 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2485] 중간체 768B: (2R,5S)-1-((3-시클로프로필-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진

[2486] 
(768B)

[2487] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.27 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 TFA (0.52 m, 6.76 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켜 (2R,5S)-1-((3-시클로프로필-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, TFA을 수득하였다. LCMS: m/z, 344 (M+H); rt 0.88 & 0.96 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2488] 실시예 768 및 769: 8-((2S,5R)-4-((3-시클로프로필-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2489] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (2R,5S)-1-((3-시클로프로필-1-메틸-1H-1,2,4-트리아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진 (100 mg, 0.29 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.26 mL, 1.46 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 다음에, 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (146 mg, 0.44 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (HPLC 방법: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 10 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 10-35 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 15mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃)를 사용하여 정제하였다.

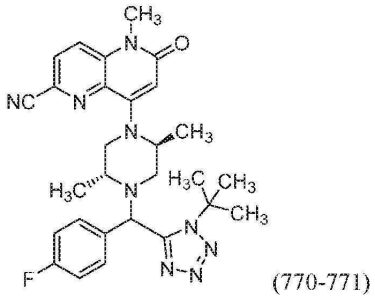
[2490] 실시예 768: (28 mg, 17.7% 수율); LCMS: m/z, 527.2 (M+H); rt 1.86 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 0.1% TFA; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토

니트릴; 0.1% TFA; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%.). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.12 (m, 1H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 5.6, 8.3 Hz, ^{2}H), 7.26 (br t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.47-5.30 (m, 1H), 4.64-4.51 (m, 1H), 3.80 (s, 3H),3.71-3.58 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.20-3.02 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H),1.13 (br d, J = 5.4 Hz, ^{3}H), 0.90 (dd, J = 3.4, 8.3 Hz, 2H), 0.85-0.67 (m, 2H). 하나의 양성자 피크가 잔류 용매 피크와 병합됨.

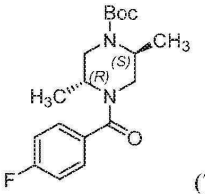
[2491] 실시예 769: (16 mg, 10.3% 수율); LCMS: m/z, 527.3 (M+H); rt 1.61 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 0.1% TFA; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 0.1% TFA; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.13 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 5.5, 8.4 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.27-5.18(m, 1H), 4.59-4.50 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.72 -3.58 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.24-3.10 (m, 1H), 3.05-2.93 (m, 1H), 2.47-2.36 (m, 1H), 1.99-1.88(m, 1H),1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.93-0.85 (m, 2H), 0.82-0.73 (m, 2H).

[2492] 실시예 770 및 771

[2493] 8-((2S,5R)-4-((1-(tert-부틸)-1H-테트라졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

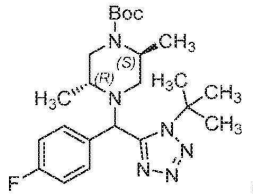
[2494] 
(770-771)

[2495] 중간체 770A: tert-부틸 (2S,5R)-4-(4-플루오로벤조일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[2496] 
(770A)

[2497] DMF (10 mL) 중 4-플루오로벤조산 (0.98 g, 7 mmol)의 용액에 TEA (1.95 mL, 14.0 mmol), BOP (2.06 g, 4.67 mmol) 및 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.0 g, 4.67 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 화합물을 플래쉬 크로마토그래피 (12 g 칼럼 실리카, 25-40% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르로 용리)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(4-플루오로벤조일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.1 g, 70.1% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z, 337.2 (M+H); rt 1.95 분. LCMS 방법 칼럼 명칭: 액퀴티 UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 μm 완충제: 10 mM 아세트산암모늄 이동상 A: 완충제 아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95) 방법: %B: 0 분-20:2 분 -100:2.2 분-100 유량: 0.7 mL/분.

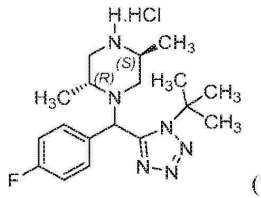
[2498] 중간체 770B: tert-부틸 (2S,5R)-4-((1-(tert-부틸)-1H-테트라졸-5-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[2499] 
(770B)

[2500] DCM (8 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(4-플루오로벤조일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (350 mg, 1.040 mmol)의 용액에 카르보닐 클로로비스(트리페닐포스핀)이리듐(I) (40.6 mg, 0.05 mmol), AcOH (0.119 mL, 2.08 mmol), 및 1,1,3,3-테트라메틸디실록산 (0.4 mL, 2.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5-10 분 동안 교반하고, tert-부틸 이소시아나이드 (173 mg, 2.08 mmol) 및 TMS-N_3 (0.28 mL, 2.08 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 화합물을 플래쉬 크로마토그래피 (12 g 칼럼 실리카, 15-30% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르로 용리)에 의해 정제하여 tert-부틸(2S,5R)-4-((1-(tert-부틸)-1H-테트라졸-5-일) (4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 43.0% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다; LCMS: m/z, 447.2 (M+H); 체류 시간 2.30 분. LCMS 방법 정보:

[2501] LCMS 방법 칼럼 명칭: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm 완충제: 10 mM 아세트산암모늄 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95) 방법 B: 0 분-20:2 분 -100:+2.2 분-100 유량: 0.7 mL/분.

[2502] 중간체 770C: ((2R,5S)-1-((1-(tert-부틸)-1H-테트라졸-5-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진.HCl 염

[2503] 
(770C)

[2504] DCM (4 mL) 중 tert-부틸(2S,5R)-4-((1-(tert-부틸)-1H-테트라졸-5-일) (4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.45 mmol)의 용액에 디옥산 (0.11 mL, 0.45 mmol) 중 4 N HCl을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 (2R,5S)-1-((1-(tert-부틸)-1H-테트라졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl (85 mg, 54.8% 수율)을 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다; LCMS: m/z, 347.2 (M+H); rt 1.10 및 1.20 분 LCMS 방법 칼럼 명칭: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm 완충제: 10 mM 아세트산암모늄 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95) 방법: %B: 0 분-20:2 분 -100: 2.2 분-100 유량: 0.7 mL/분.

[2505] 실시예 770 및 771: 8-((2S,5R)-4-((1-(tert-부틸)-1H-테트라졸-5-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2506] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (2R,5S)-1-((1-(tert-부틸)-1H-테트라졸-5-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진, HCl (100 mg, 0.29 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (0.050 mL, 0.289 mmol)를 첨가하였다. 5 분 후, 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (96 mg, 0.29 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 85 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 증발시켰다. 조 물질을 정제용 HPLC로 하기 조건에서 정제하였다: 칼럼: 셀룰로스-4 (250 X 21.2) mm, 5-마이크로미터 이동상: MeOH 중 0.1% DEA; 유량: 20 mL/분; 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발로 건조시켜 피크 1 (실시예 770) 및 피크 2 (실시예 771)를 얻었다.

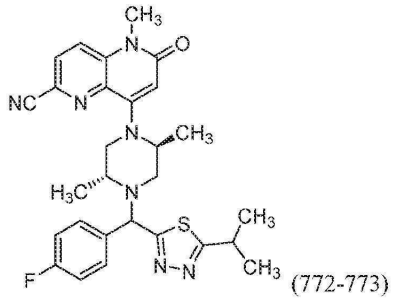
[2507] 실시예 770: (4.9 mg, 3.05% 수율); LCMS: m/z, 530.2 (M+H); rt 1.99 분. LC MS 조건 칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 XP (50 x 2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J=8.9 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.30 (br. s., 1H), 3.61-3.47

(m, 4H), 3.17 (d, J=6.8 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=11.9, 3.3 Hz, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 1.66 (s, 9H), 1.09-1.05 (m, 3H), 1.00 (d, J=6.6 Hz, 3H).

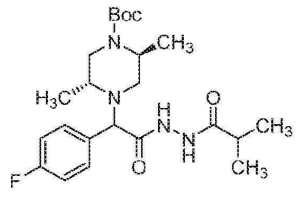
[2508] 실시예 771: (3.1 mg, 1.926% 수율); LCMS: m/z, 530.2 (M+H); rt 1.99 분. LC MS 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 XP (50 x 2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 유량: 1.1mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (br d, J=9.3 Hz, 1 H), 8.01-8.09 (m, 1 H), 7.64 (br t, J=6.5 Hz, 2 H), 7.22 (br t, J=8.3 Hz, 2 H), 5.95-6.02 (m, 1 H), 5.66-5.72 (m, 1 H), 4.37-4.49 (m, 1 H), 3.57-3.63 (m, 1 H), 3.51 (s, 3 H), 3.49-3.49 (m, 1 H), 3.14-3.23 (m, 2 H), 2.11-2.17 (m, 1 H), 1.68 (s, 9 H), 1.08 (br d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.93 (br d, J=6.1 Hz, 3 H).

[2509] 실시예 772 및 773

[2510] 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-이소프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

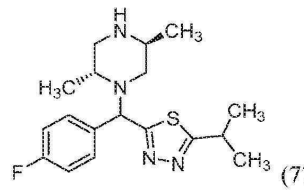
[2511] 
(772-773)

[2512] 중간체 772A: tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-(2-이소부티릴히드라지닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[2513] 
(772A)

[2514] EtOAc (6 mL) 중 2-((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세트산 (500 mg, 1.37 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 이소부티로히드라지드 (139mg, 1.36 mmol), Et_3N (0.38 mL, 2.73 mmol)에 이어서 1-프로판포스폰산 무수물 (1042 mg, 1.64 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-(2-이소부티릴히드라지닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.55 g, 1.22 mmol, 89% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 451.5 (M+H); rt 1.64 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2515] 중간체 772B: 2-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-이소프로필-1,3,4-티아디아졸

[2516] 
(772B)

[2517] 톨루엔 (6 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-(2-이소부티릴히드라지닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (600 mg, 1.33 mmol)의 교반 용액에 실온에서 라웨슨 시약 (539 mg, 1.33 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 12 g 실리카 겔 칼럼 상에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 35% EtOAc/석유 에테르로 용리시키면서 정제하였다. 필요한 분획을 농축시켜 2-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-이소프로필-1,3,4-티아디아졸 (200 mg, 21.5% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 349.5 (M+H); rt 0.95 및 1.1 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2518] 실시예 772 및 773: 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(5-이소프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

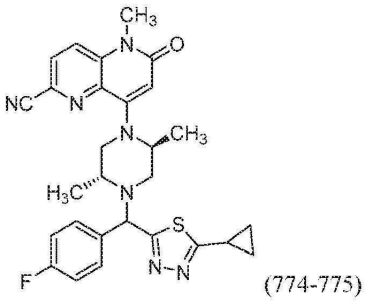
[2519] 아세토니트릴 (5 mL) 중 2-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-5-이소프로필-1,3,4-티아디아졸 (100 mg, 0.29 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.25 mL, 1.44 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 다음에, 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일트리플루오로메탄술포네이트 (96 mg, 0.29 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC 방법으로 다음과 같은 칼럼 (YMC EXRS (250 mm x 19 mm ID,5 μm); 이동상 A= 물 중 10 mm 중탄산암모늄 pH 9.5; 이동상 B= 아세토니트릴; 유량 17 mL/분; Grad: (T/%B): 0/50, 2/60, 15/75)에 의해 정제하였다.

[2520] 실시예 772: (4 mg, 2.5% 수율); LCMS: m/z, 532 (M+H); rt 3.26 분; (LCMS 방법: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm) 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.27 (t, J=8.1 Hz, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.5-4.60 (m, 1H), 3.60- 3.65 (m, 1H), 3.52 (s, ^{3}H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.29-3.19 (m, 3H), 1.35-1.23 (m, 9H), 1.05 (d, J=6.4 Hz, 3H).

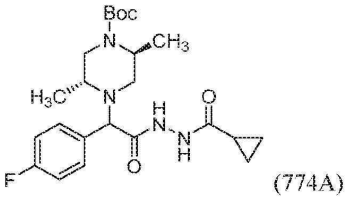
[2521] 실시예 773: (6 mg, 3.81% 수율); LCMS: m/z, 532 (M+H); rt 3.27 분; (LCMS 방법: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm) 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J=5.5, 8.7 Hz, 2H), 7.25 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.31 (s, ^{1}H), 4.5-4.60 (m, 1H), 3.65-3.70 (m, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45-3.34 (m, 2H), 2.89-3.01 (m, 2H), 1.36-1.32 (m, 7H), 1.28-1.16 (m, 6H).

[2522] 실시예 774 및 775

[2523] 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

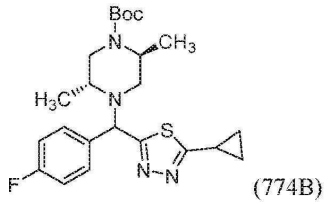
[2524] 
(774-775)

[2525] 중간체 774A: tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-(2-(시클로프로판카르보닐)히드라지닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[2526] 
(774A)

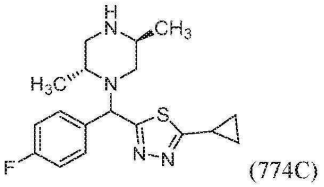
[2527] EtOAc (6 mL) 중 2-((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세트산 (300 mg, 0.82 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 시클로프로판카르보히드라지드 (90 mg, 0.901 mmol), Et_3N (0.23 mL, 1.64 mmol)에 이어서 1-프로판포스폰산 무수물 (391 mg, 1.23 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-(2-(시클로프로판카르보닐) 히드라지닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 54.5% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 449.4 (M+H); rt 1.62 및 1.64 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2528] 중간체 774B: tert-부틸 (2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[2529] 
(774B)

[2530] 톨루엔 (1 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-(2-(시클로프로판카르보닐) 히드라지닐)-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.67 mmol)의 교반 용액에 라웨슨 시약 (271 mg, 0.67 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피로 12 g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 석유 에테르 중 35% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 필요한 분획을 농축시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (130 mg, 43.5% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 447.3 (M+H); rt 2.18 및 2.22 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2531] 중간체 774C: 2-시클로프로필-5-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-1,3,4-티아디아졸

[2532] 
(774C)

[2533] EtOAc (3 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일) (4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (130 mg, 0.29 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 HCl (디옥산 중 4 M) (0.73 mL, 2.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 증발시켜 2-시클로프로필-5-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-1,3,4-티아디아졸 (80 mg, 79% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 347.1 (M+H); rt 0.90 및 1.1 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이

동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2534] 실시예 774 및 775: 8-((2S,5R)-4-((5-시클로프로필-1,3,4-티아디아졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

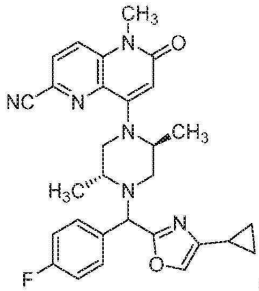
[2535] 아세토니트릴 (5 mL) 중 2-시클로프로필-5-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-1,3,4-티아디아졸 (100 mg, 0.29 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.202 mL, 1.155 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하였다. 다음에, 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (115 mg, 0.35 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 80 ℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 15-55 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발으로부터 건조시켜 실시예 774 (2 mg, 1.308% 수율) 및 실시예 775 (1 mg, 0.65% 수율)를 수득하였다.

[2536] 실시예 774: LCMS: m/z, 530.2 (M+H); rt 1.98 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 5.6, 8.8 Hz, 2H), 7.30-7.21 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.20 (s, 1H),4.64-4.56 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 4H), 3.08-3.00 (m, 2H), 2.89 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.47-2.43 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 4H), 1.19-1.11 (m, 4H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 2H).

[2537] 실시예 775: LCMS: m/z, 530.2 (M+H); rt 2.02 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18-8.11 (m, 1H), 8.09-8.01 (m, 1H), 7.62-7.52 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.60-4.50(m, 1H), 3.69 (br dd, J = 2.1, 12.1 Hz, 1H), 3.54-3.49 (m, 4H), 3.05-3.01 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 3.1, 11.4 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.28 (br d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.27-1.15 (m, 8H), 1.03-0.97 (m, 2H).

[2538] 실시예 776 및 777

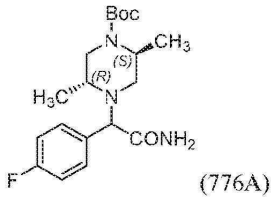
[2539] 8-((2S,5R)-4-((4-시클로프로필옥사졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(776-777)

[2540]

[2541] 중간체 776A: tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-아미노-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

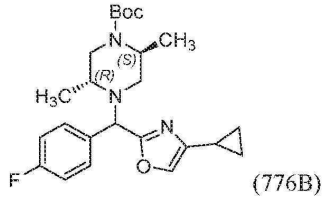


(776A)

[2542]

[2543] 테트라히드로푸란 (8 mL) 중 2-((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세트산 (400 mg, 1.1 mmol)의 용액에 실온에서 TEA (0.46 mL, 3.27 mmol) 및 에틸 클로로포르메이트 (0.16 mL, 1.64 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 다음에, 수산화암모늄 (0.21 mL, 5.46 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 증발 건조시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-아미노-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (350 mg, 19.3%)를 수득하였다. LCMS: m/z, 366.5 (M+H); rt 1.57 분; 방법 정보: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄, 유량: 0.7 mL/분.

[2544] 중간체 776B: tert-부틸 (2S,5R)-4-((4-시클로프로필옥사졸-2-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

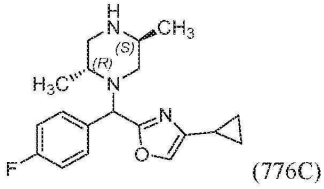


(776B)

[2545]

[2546] 에틸 아세테이트 (4 mL) 중 2-브로모-1-시클로프로필에탄-1-온 (161 mg, 0.99 mmol), tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-아미노-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.82 mmol) 및 은 트리플루오로메탄술포네이트 (264 mg, 1.03 mmol)의 혼합물을 60 ℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 소결유리 깔때기로부터 여과하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-((4-시클로프로필옥사졸-2-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (220 mg, 24.9% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 330.2 (M-Boc); rt 1.57 분; 방법 정보: 루나 3.0 C18(2) 100 Å LC 칼럼 (20X4.0mm) 머큐리 MS TM, 이동상 A: 밀리-큐 물 중 0.1 % TFA, 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1 % TFA, 유량: 1.5 mL/분.

[2547] 중간체 776C: 4-시클로프로필-2-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)옥사졸, HCl



(776C)

[2548]

[2549] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-((4-시클로프로필옥사졸-2-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 0.93 mmol)의 용액에 실온에서 디옥산 중 HCl (0.28 mL, 9.31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켜 4-시클로프로필-2-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐) 메틸)옥사졸, HCl (280 mg, 18.1% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 330.1 (M+H); rt 1.31 분; 방법 정보: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄, 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄, 유량: 0.7 mL/분.

[2550] 실시예 776 및 777: 8-((2S,5R)-4-((4-시클로프로필옥사졸-2-일)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

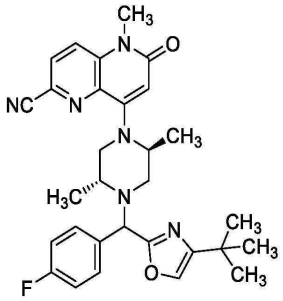
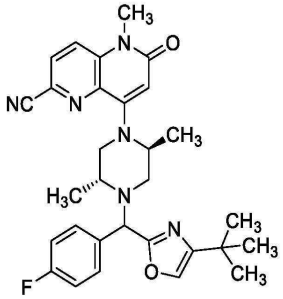
[2551] 아세토니트릴 (3 mL) 중 4-시클로프로필-2-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)옥사졸, HCl (300 mg, 0.82 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.43 mL, 2.46 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (328 mg, 0.98 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 밤새 교반하였다. 조 물질의 LCMS는 생성물의 형성을 나타냈다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 키랄 HPLC (키랄 정제용 HPLC 방법: 셀룰로스-2 (250 X 4.6 mm), 5 마이크로미터 이동상: 아세토니트릴 중 0.1% DEA)에 의해 정제하여 실시예 776 및 777을 제조하였다.

[2552] 실시예 776: (8.1 mg, 1.9% 수율); LCMS: m/z, 513.2 (M+H); rt 2.188 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18-8.12 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 5.7, 8.4 Hz, 2H), 7.21 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.45 (td, J = 2.5, 3.8 Hz, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 4H), 2.86 (dd, J = 3.4, 11.7 Hz, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 1.5, 12.0 Hz, 1H), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.15 (dd, J = 6.6, 12.5 Hz, 6H), 0.88-0.76 (m, 2H), 0.69-0.60 (m, 2H).

[2553] 실시예 777: (3.4 mg, 2.2% 수율); LCMS: m/z, 513.2 (M+H); rt 2.19 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21-8.11 (m, 1H), 8.09-8.00 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 5.9, 8.1 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.54 (br d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.63 (br d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45 (br dd, J = 2.3, 12.1 Hz, 1H), 3.05 (br dd, J = 2.7, 11.2 Hz, 1H), 2.94 (br d, J = 6.1 Hz, 1H), 2.00 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.03 (dd, J = 6.2, 11.6 Hz, 3H), 0.81 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 0.70-0.57 (m, 2H).

[2554] 합성 순서 중 2-브로모-1-시클로프로필에탄-1-온을 적절한 아실 브로마이드로 교체하여, 표 15의 화합물을 실시예 776 및 777에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

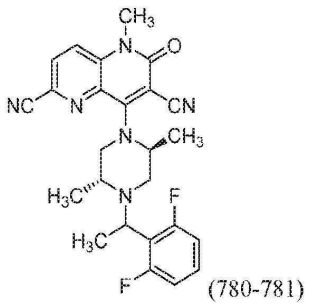
[2555] 표 15

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
778		2.39 A	529.3	H
779		2.39 A	529.3	H

[2556]

[2557] 실시예 780 및 781

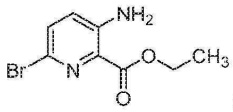
[2558] 8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-디플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



(780-781)

[2559]

[2560] 중간체 780A: 에틸 3-아미노-6-브로모피콜리네이트.

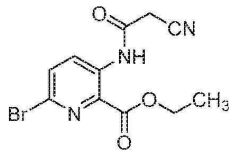


(780A)

[2561]

[2562] 물 (54 mL) 중 에틸 3-아미노피콜리네이트 (12.0 g, 72.2 mmol)의 현탁액에 황산 (3.9 mL, 72.2 mmol) 및 아세트산 (4.1 mL, 72.2 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 분에 걸쳐 교반하였다. 다음에, 아세트산 (15 mL) 중 브로민 (3.72 mL, 72.2 mmol)을 첨가 깔때기로부터 15분 동안 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (500 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 부흐너 깔때기로부터 여과하여 에틸 3-아미노-6-브로모피콜리네이트 (12.9 g, 47.4 mmol, 65.6% 수율)를 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 247.1 (M+2); rt 1.18 분. (LC-MS 방법 정보: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 2.0 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지, 유량 0.7 mL/분).

[2563] 중간체 780B: 에틸 6-브로모-3-(2-시아노아세트아미도) 피콜리네이트.

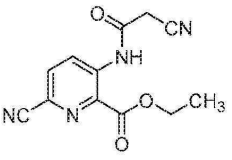


(780B)

[2564]

[2565] DMF (15 mL) 중 에틸 3-아미노-6-브로모피콜리네이트 (2.0 g, 8.16 mmol)의 교반 용액에 2-시아노아세트산 (1.39 g, 16.32 mmol) 및 TEA (2.84 mL, 20.4 mmol)에 이어서 1-프로판포스폰산 무수물 (10.8 mL, 18 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 의해 켄칭하고 15 분 동안 교반하여 고체를 수득하고, 이를 부흐너 깔때기를 통해 여과하여 에틸 6-브로모-3-(2-시아노아세트아미도)피콜리네이트 (2.45 g, 7.85 mmol, 96% 수율)를 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 314.0 (M+2); rt 2.023 분. (LC-MS 방법 정보: 칼럼-키네텍스-XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98); 구배: 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1 분에 걸쳐 100-20 %B, 유량 1.5 mL/분).

[2566] 중간체 780C: 에틸 6-시아노-3-(2-시아노아세트아미도)피콜리네이트

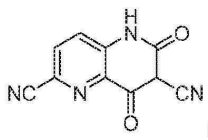


(780C)

[2567]

[2568] NMP (8 mL) 중 에틸 6-브로모-3-(2-시아노아세트아미도)피콜리네이트 (200 mg, 0.64 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 아연 (8.38 mg, 0.128 mmol) 및 시안화아연 (150 mg, 1.28 mmol)을 첨가하였다. 질소 퍼징을 3 분 동안 지속하고 dppf (21.3 mg, 0.04 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$ (58.7 mg, 0.06 mmol)을 첨가하였다. 질소 퍼징을 추가로 3 분 동안 계속하였다. 반응 혼합물을 80 ℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드로부터 여과하였다. 여과물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 용액 (50 mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켰다. 조 화합물을 실리카 겔 칼럼 (12 g, 34%-39% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르로 용리)에 의해 정제하여 에틸 6-시아노-3-(2-시아노아세트아미도)피콜리네이트 (70 mg, 0.271 mmol, 42.3% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 257.2 (M-H); rt 1.10 분. (LC-MS 방법 정보: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 2.0 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지, 유량 0.7 mL/분).

[2569] 중간체 780D: 6,8-디옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴

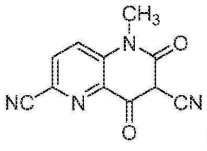


(780D)

[2570]

[2571] DCM (5 mL) 중 에틸 6-시아노-3-(2-시아노아세트아미도) 피콜리네이트 (70 mg, 0.27 mmol)의 교반 용액에 트리메틸아민 (0.11 mL, 0.81 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 45 ℃로 가온하고, 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켰다. 다음에, 헥산 중 10% 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15 분 동안 교반하고, 부흐너 깔때기로부터 여과하여 6,8-디옥소-5, 6, 7, 8-테트라히드로-1, 5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (54 mg, 0.26 mmol, 94% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 211.1 (M-H); rt 0.41 분. (LC-MS 방법 정보: 칼럼- 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95), 완충제: 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 2.0 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[2572] 중간체 780E: 5-메틸-6,8-디옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴

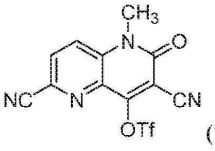


(780E)

[2573]

[2574] DMF (3 mL) 중 6,8-디옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (50 mg, 0.24 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 NaH (28.3 mg, 0.71 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반한 다음, 메틸 아이오다이드 (0.05 mL, 0.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (10 mL)에 의해 켄칭하고, 1.5 N HCl로 산성화시켜 0 ℃에서 pH ~6로 조절하였다. 반응 혼합물을 15 분 동안 교반하여 고체 잔류물을 수득하였으며, 이를 부흐너 깔때기로부터 여과하여 5-메틸-6,8-디옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (20 mg, 0.088 mmol, 37.5% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 225.0 (M-H); rt 1.30 분. (LC-MS 방법 정보: 칼럼-키네텍스- XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:02); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98); 구배: 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1 분에 걸쳐 100-20 %B, 유량 1.5 mL/분.

[2575] 중간체 780F: 3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트

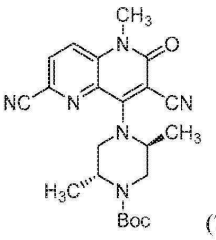


(780F)

[2576]

[2577] DCM (8 mL) 중 5-메틸-6,8-디옥소-5,6,7,8-테트라히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (0.3 g, 1.33 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 TEA (0.56 mL, 3.9 mmol) 및 DMAP (0.02 g, 0.14 mmol)에 이어서 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (0.45 mL, 2.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하고, 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.32 g, 67.3%)를 갈색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.06-8.03 (d, 1H), 7.95-7.92 (d, 1H), 3.80 (s, 3H).

[2578] 중간체 780G: tert-부틸 (2R,5S)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



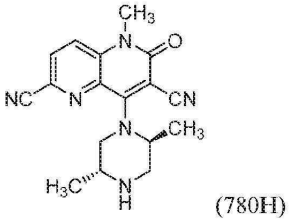
(780G)

[2579]

[2580] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (2R,5S)-tert-부틸 2,5-디메틸피페라진 -1-카르복실레이트 (126 mg, 0.59 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.2 mL, 1.17 mmol) 및 3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (140 mg, 0.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 (24 g, 100-80% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르로 용리)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2R,5S)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.24 mmol, 61.8% 수율)를 담갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 423.0 (M+H); rt 1.58 분; (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6

분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2581] 중간체 780H: 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴.TFA

[2582] 
(780H)

[2583] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (2R,5S)-4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.19 mmol)의 교반 용액에 TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, TFA (80 mg, 0.115 mmol, 61.0% 수율)를 검으로서 수득하였다. LCMS: m/z, 323.3 (M+H); rt 0.59 분; (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2584] 실시예 780 및 781: 8-((2S,5R)-4-(1-(2,6-디플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴

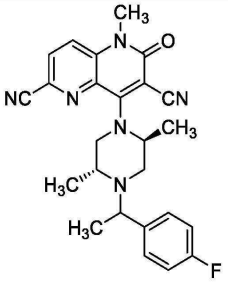
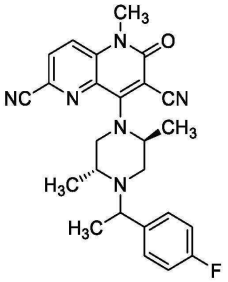
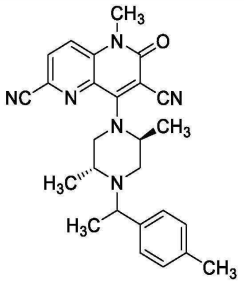
[2585] 아세토니트릴 (2 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴,TFA (60 mg, 0.19 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.1 mL, 0.6 mmol)에 이어서 2-(1-브로모에틸)-1,3-디플루오로벤젠 (61.7 mg, 0.28 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃로 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (정제용 HPLC 방법: 칼럼: DAD 1: 브리지 페닐 (250 mm x 4.6 mm) 5 μm, DAD-2: 이너실 ODS (250 mm X 4.6 mm) 5 μm ID, 5 μm) 이동상 물 pH 4.5 중 10 mM 아세트산암모늄, MeOH: 아세토니트릴: 50: 50 A-아세토니트릴 중 0.1% DEA, 이동상 B-MeOH 중 0.1% DEA, %B-0/70, 20/100 유량: 2 mL/분)에 의해 정제하여 실시예 780 및 781을 수득하였다.

[2586] 실시예 780: (8.9 mg, 10.23% 수율); LCMS: m/z, 463.2 (M+H); rt 2.349 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.32-8.22 (m, 1H), 8.21-8.10 (m, 1H), 7.44-7.31 (m, 1H), 7.14-6.99 (m, 2H), 4.84 (br. s., 1H), 4.15 (q, J=6.5 Hz, 1H), 3.96 (dd, J=3.5, 12.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.25-3.14 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 2H), 1.45 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.36 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.90 (d, J=6.5 Hz, 3H), 하나의 양성자가 잔류 물과 병합됨.

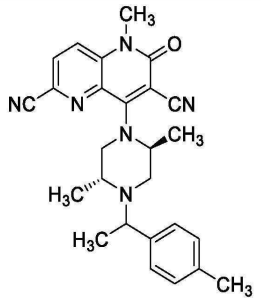
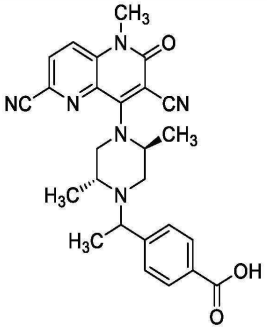
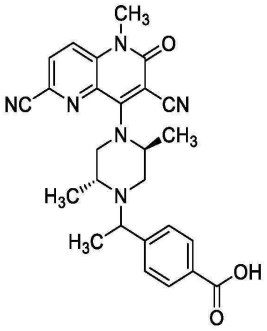
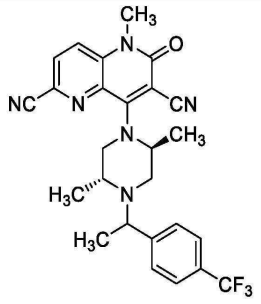
[2587] 실시예 781: (8.9 mg, 10.23% 수율); LCMS: m/z, 463.2 (M+H); rt 2.383 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31-8.23 (m, 1H), 8.19-8.09 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 4.71-4.59 (m, 1H), 4.17-4.02 (m, 2H), 3.54-3.46 (m, 5H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.22-2.14 (m, 1H), 1.50-1.40 (m, 3H), 1.22-1.12 (m, 3H), 1.01-0.91 (m, 3H).

[2588] 합성 순서 중 2-(1-브로모에틸)-1,3-디플루오로벤젠을 적절한 α-메틸 벤질브로마이드로 교체하여, 표 16의 실시예를 실시예 780 및 781에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 반응에서 부분 입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2589] 표 16

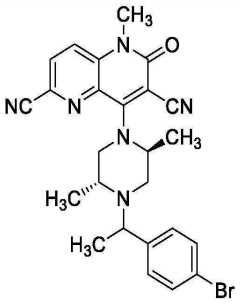
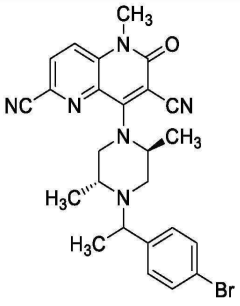
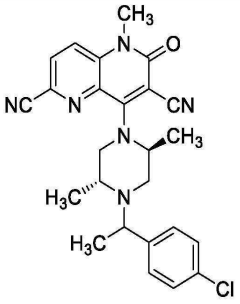
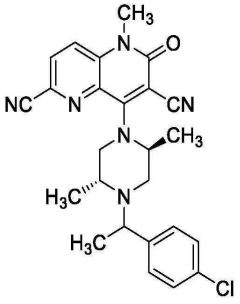
실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
782		2.24 A	445.3	H
783		2.24 A	445.3	H
784		2.37 A	441.3	H

[2590]

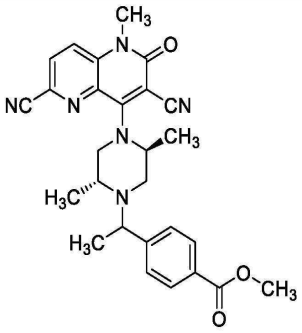
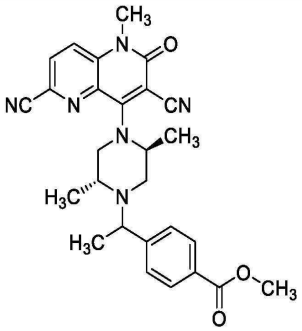
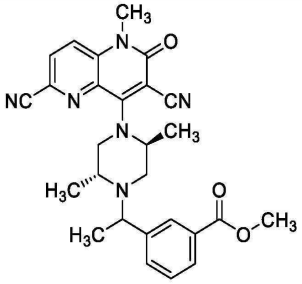
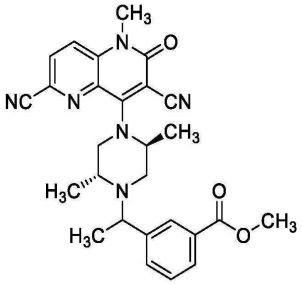
785		2.36 A	441.3	H
786		1.22 A	471.2	H
787		1.21 A	471.2	H
788		2.4 A	495.2	H

[2591]

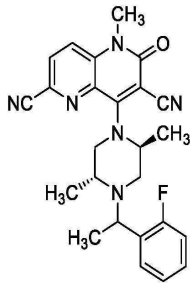
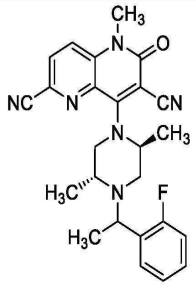
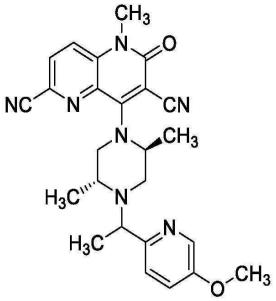
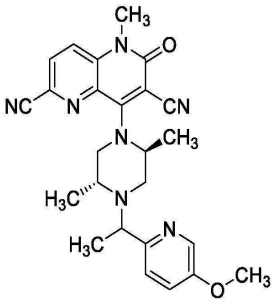
[2592]

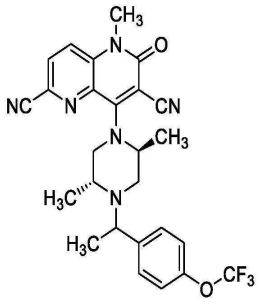
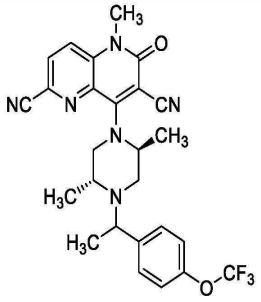
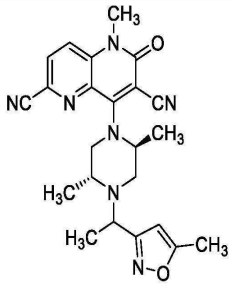
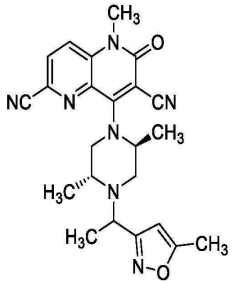
789		2.40 A	505.1	H
790		2.40 A	505.1	H
791		2.41 A	461.2	H
792		2.4 A	461.2	H

[2593]

793		2.11 A	485.2	H
794		2.10 A	485.2	H
795		2.14 A	485.2	H
796		2.14 A	485.2	H

[2594]

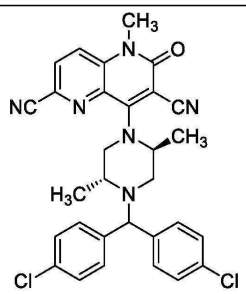
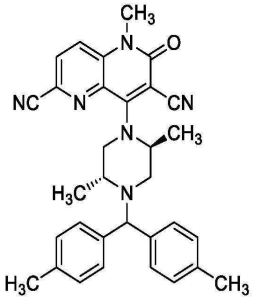
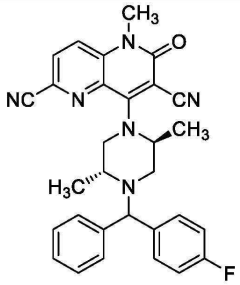
797		2.24 A	445.2	H
798		2.22 A	445.2	H
799		1.73 A	458.2	H
800		1.14 T	458.2	H

801		2.43 A	511.2	H
802		2.43 A	511.2	H
803		1.75 A	432.2	H
804		1.75 A	432.2	H

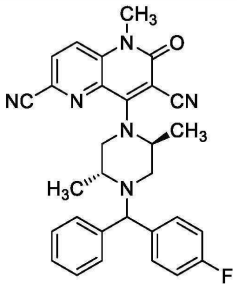
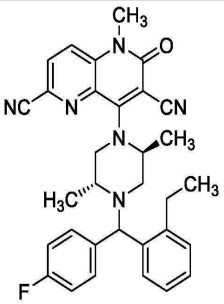
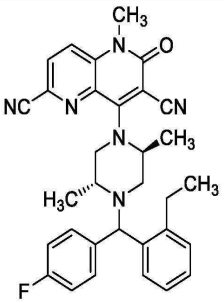
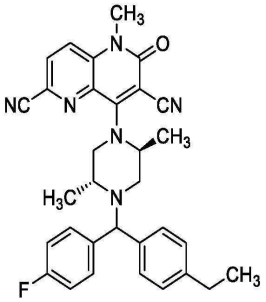
[2595]

[2596] 합성 순서 중 2-(1-브로모에틸)-1,3-디플루오로벤젠을 적절한 벤즈히드릴 클로라이드/브로마이드로 교체하여, 표 17의 실시예를 실시예 780 및 781에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

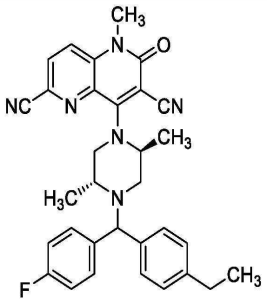
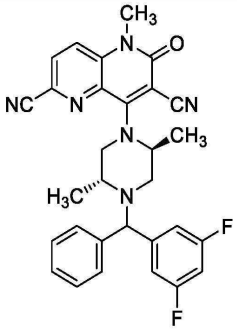
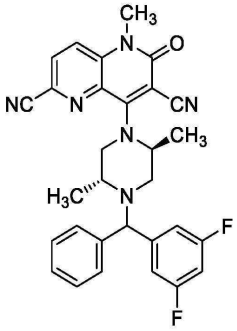
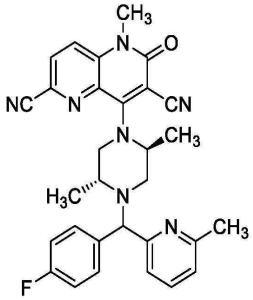
[2597] 표 17

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
805		2.78 A	557.2	H
806		2.56 A	517.3	H
807		2.34 A	507.3	H

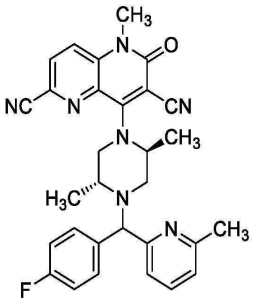
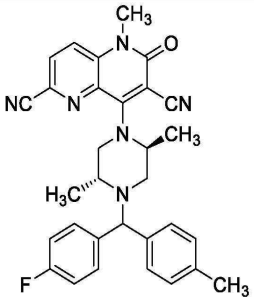
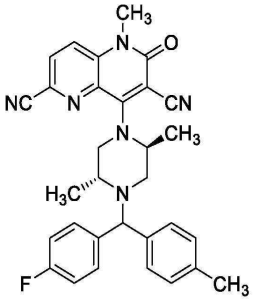
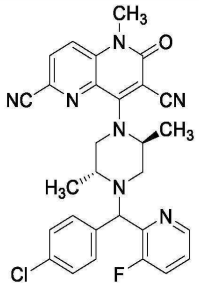
[2598]

808		2.35 A	507.2	H
809		2.52 A	535.3	H
810		2.51 A	535.3	H
811		2.56 A	535.3	H

[2599]

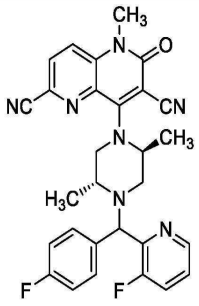
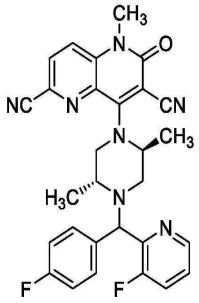
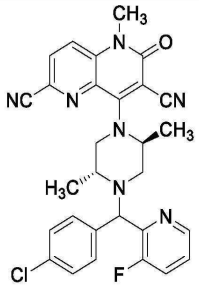
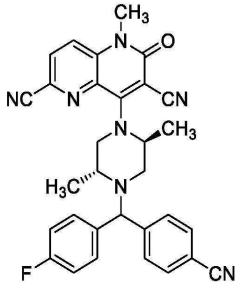
812		2.1 A	535.3	H
813		2.37 A	525.3	H
814		2.38 A	525.3	H
815		2.23 A	522.2	H

[2600]

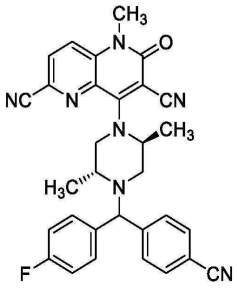
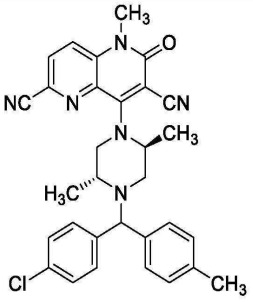
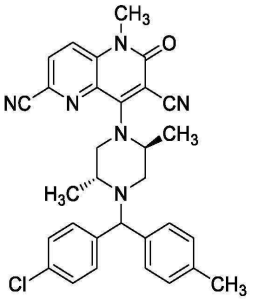
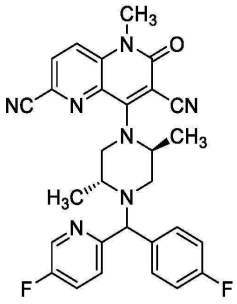
816		2.30 A	522.2	H
817		2.45 A	521.3	H
818		2.45 A	521.2	H
819		2.23 A	542.2	H

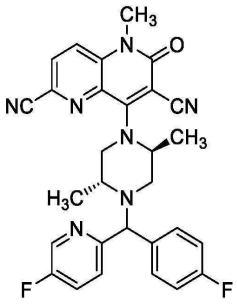
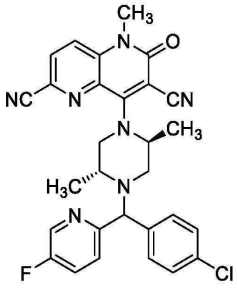
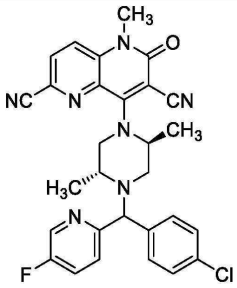
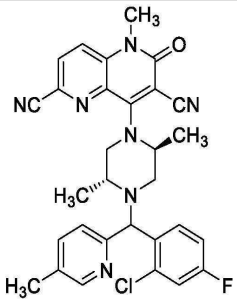
[2601]

[2602]

820		1.56 A	526.3	H
821		1.46 A	526.3	H
822		2.22 A	542.2	H
823		2.36 A	532.2	H

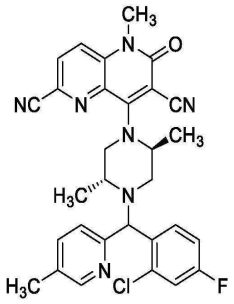
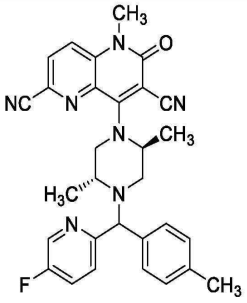
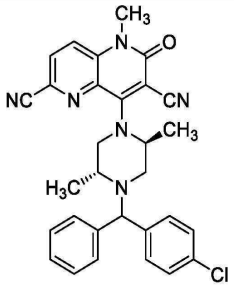
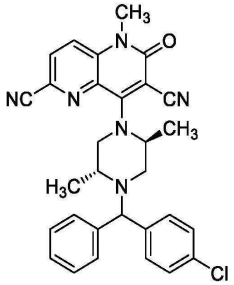
[2603]

824		2.33 A	532.2	H
825		2.62 A	537.3	H
826		2.62 A	537.3	H
827		2.12 A	526.2	H

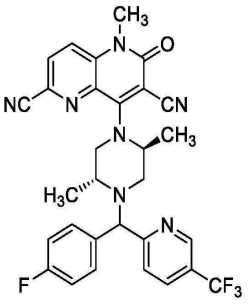
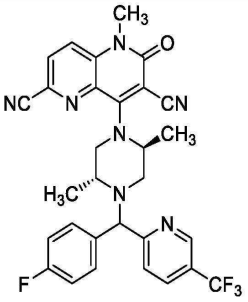
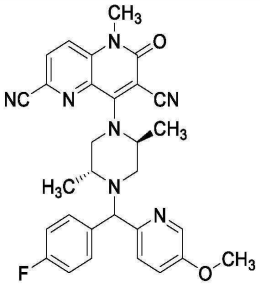
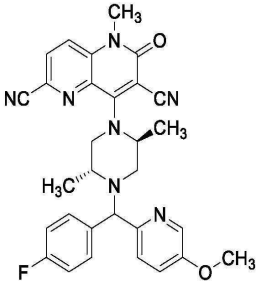
828		2.13 A	526.2	H
829		2.37 A	542.2	H
830		2.4 A	542.2	H
831		2.2 A	556.2	H

[2604]

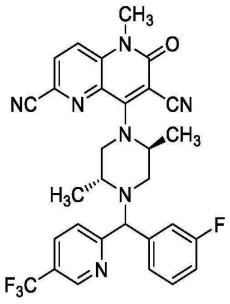
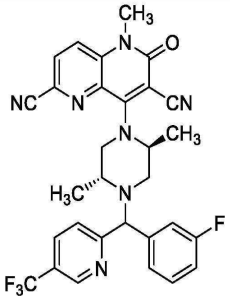
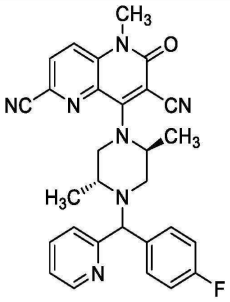
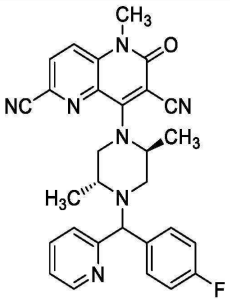
[2605]

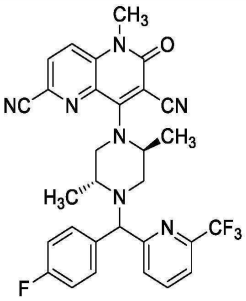
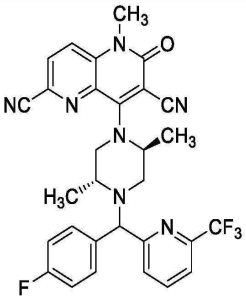
832		2.22 A	556.2	H
833		2.18 A	522.2	H
834		2.47 A	523.2	H
835		2.47 A	523.2	H

[2606]

836		2.29 A	576.2	H
837		2.3 A	576.2	H
838		2.29 A	537.2	H
839		1.8 B	537.3	H

[2607]

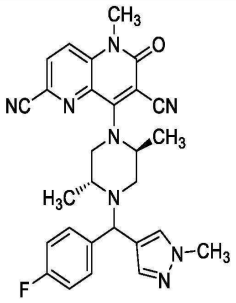
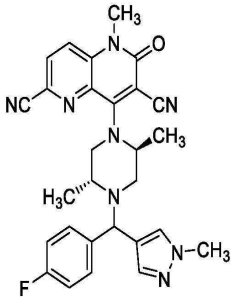
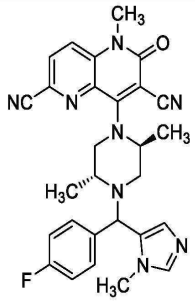
840		2.29 A	576.2	H
841		2.30 A	576.2	H
842		1.98 A	508.2	H
843		1.97 A	508.2	H

844		2.29 A	576.2	H
845		2.30 A	576.2	H

[2608]

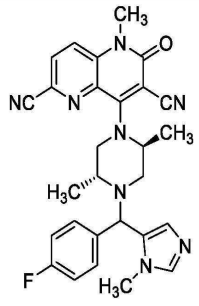
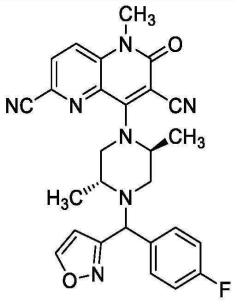
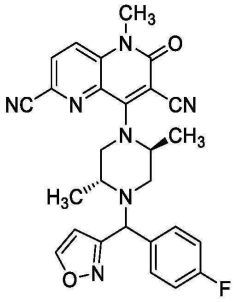
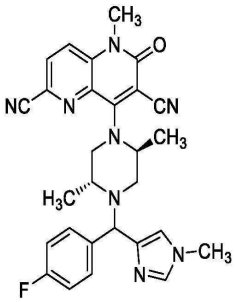
[2609] 합성 순서 중 4-시클로프로필티아졸-2-카르브알데히드를 적절한 적절한 헤테로시클릭 알데히드 및 중간체 780H로 교체하여, 표 18의 실시예를 실시예 700 및 701에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2610] 표 18

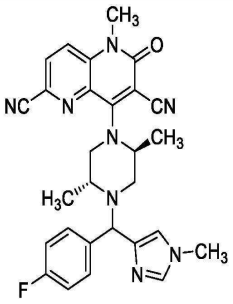
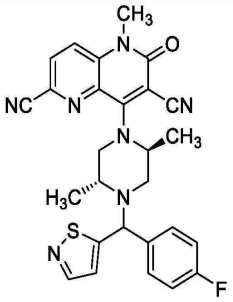
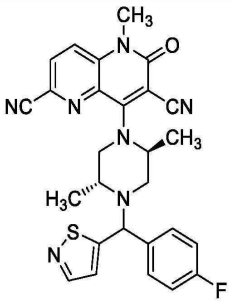
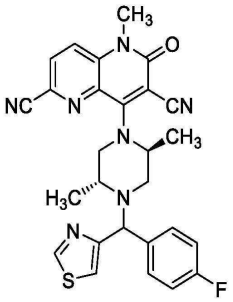
실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
846		1.87 A	511.3	H
847		1.87 A	511.2	H
848		1.70 A	511.2	H

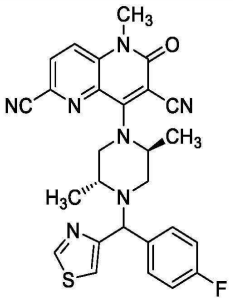
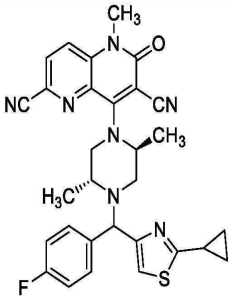
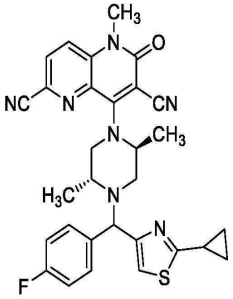
[2611]

[2612]

849		1.73 A	511.3	H
850		1.98 A	498.1	H
851		2.00 A	498.2	H
852		1.74 A	511.2	H

[2613]

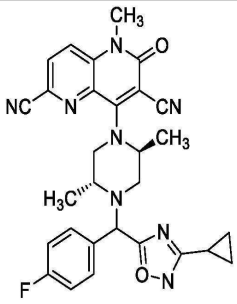
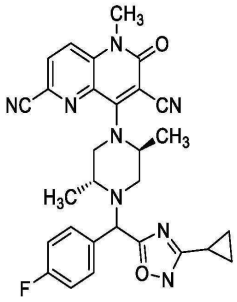
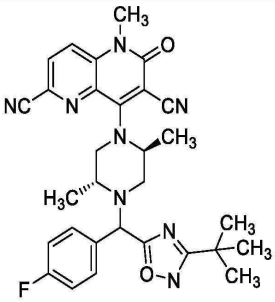
853		1.71 A	511.2	H
854		2.01 A	514.1	H
855		2.02 A	514.2	H
856		1.94 A	514.7	H

857		1.94 A	514.1	H
858		1.66 A	554.2	H
859		2.25 A	554.2	H

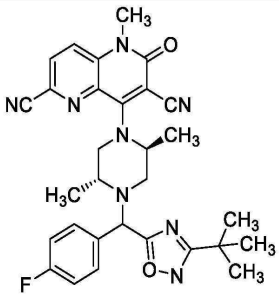
[2614]

[2615] 합성 순서 중 (Z)-N'- 히드록시시클로프로판 카르복스이미드아미드를 적절한 아미드옥심 및 중간체 780F로 교체하여, 표 19의 실시예를 실시예 735 및 736에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2616] 표 19

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
860		2.18 A	539.2	H
861		2.18 A	539.2	H
862		2.37 A	555.2	H

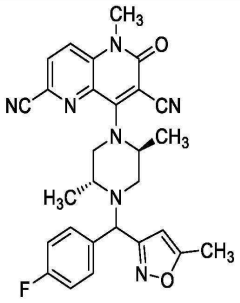
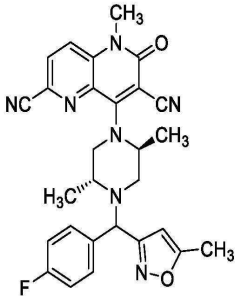
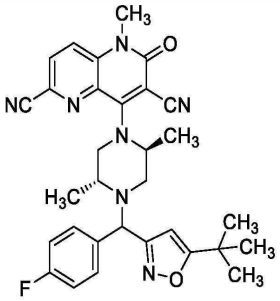
[2617]

863		2.37 A	555.2	H

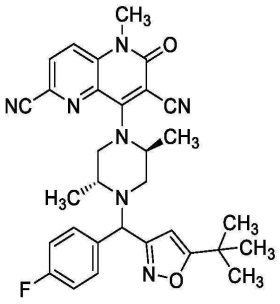
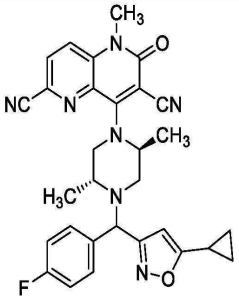
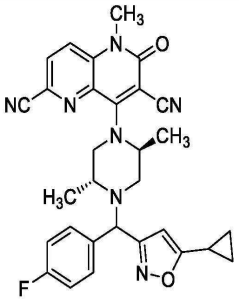
[2618]

[2619] 합성 순서 중 5-시클로프로필이속사졸-3-카르복실산을 적절한 이속사졸-3-카르복실산로 교체하고 중간체 780F를 사용하여, 표 20의 실시예를 실시예 729 및 730에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2620] 표 20

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
864		2.07 A	512.2	H
865		2.06 A	512.2	H
866		2.38 A	554.3	H

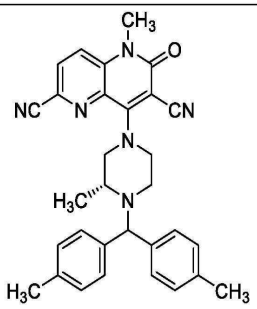
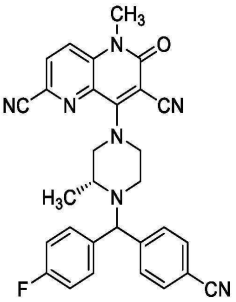
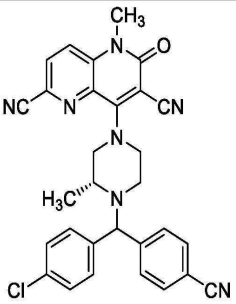
[2621]

867		2.39 A	554.2	H
868		2.17 A	538.2	H
869		2.19 A	538.2	H

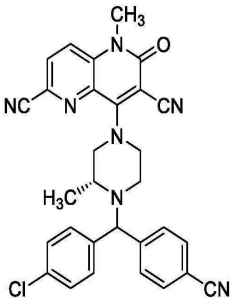
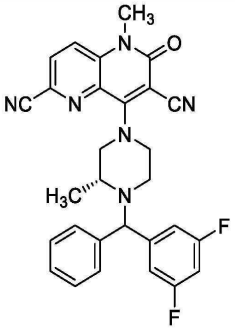
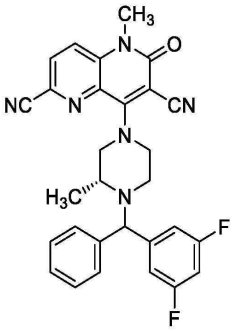
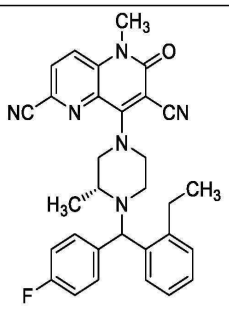
[2622]

[2623] 합성 순서 중 2-(1-브로모에틸)-1,3-디플루오로벤젠을 적절한 적절한 벤즈히드릴 클로라이드/브로마이드로 교체하여, 표 21의 실시예를 실시예 780 및 781에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2624] 표 21

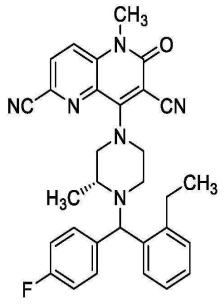
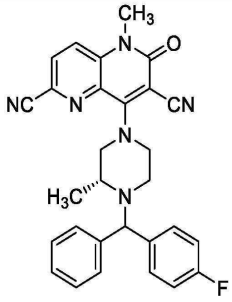
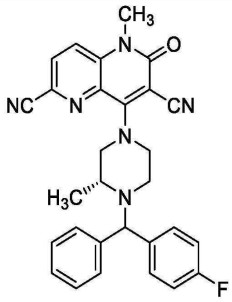
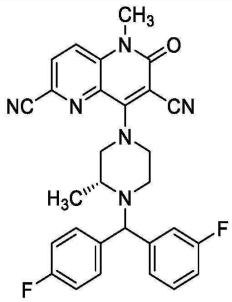
실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
870		2.49 A	503.3	H
871		2.1 A	518.3	H
872		2.24 A	534.3	H

[2625]

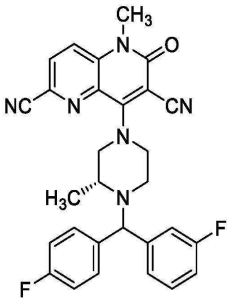
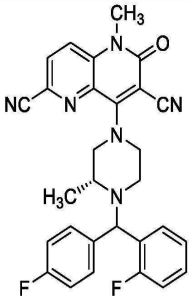
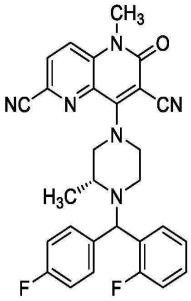
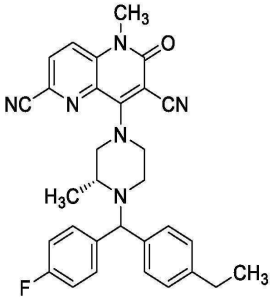
873		2.23 A	534.2	H
874		2.32 A	511.2	D
875		2.33 A	511.2	H
876		2.45 A	521.3	H

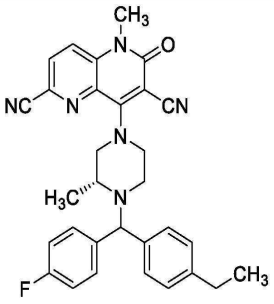
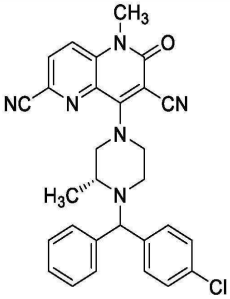
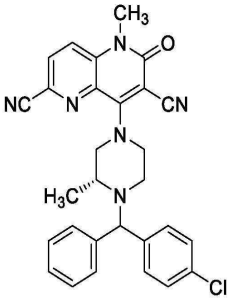
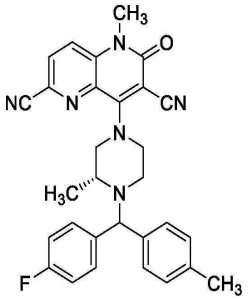
[2626]

[2627]

877		2.45 A	521.3	H
878		2.27 A	493.2	H
879		2.27 A	493.2	H
880		2.29 A	511.2	H

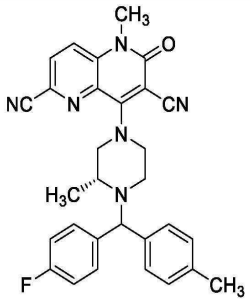
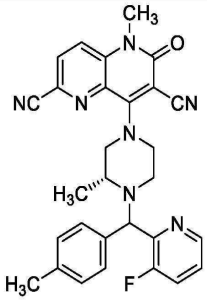
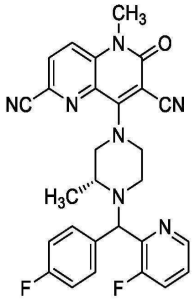
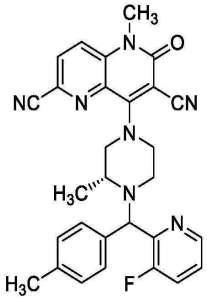
[2628]

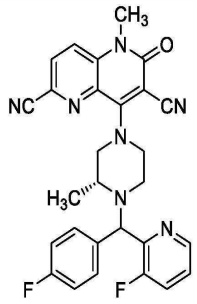
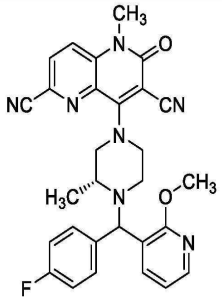
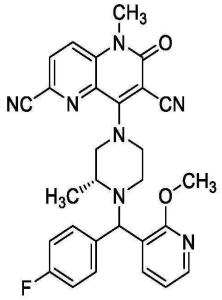
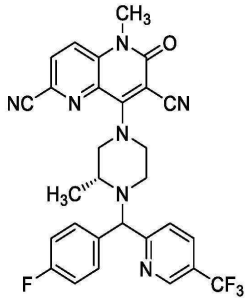
881		2.28 A	511.2	H
882		2.27 A	511.3	H
883		2.29 A	511.3	H
884		2.49 A	521.3	H

885		2.49 A	521.3	H
886		2.41 A	509.3	H
887		2.4 A	509.2	H
888		2.39 A	507.3	H

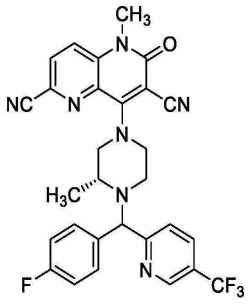
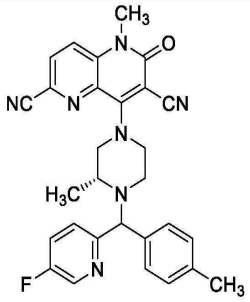
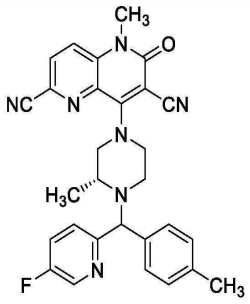
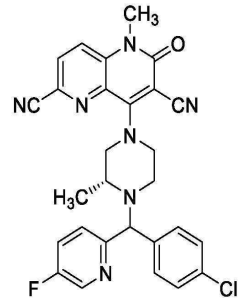
[2629]

[2630]

889		2.39 A	507.3	H
890		2.0 A	508.3	H
891		1.93 A	512.2	H
892		2.07 A	508.3	H

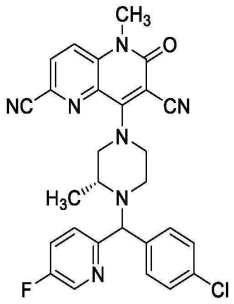
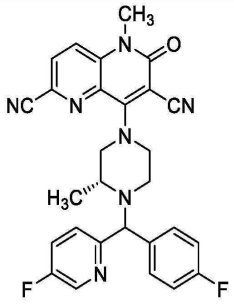
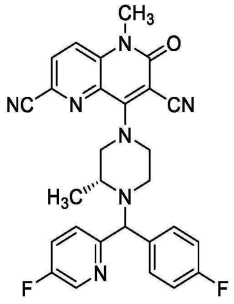
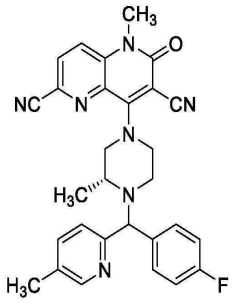
893		1.36 A	512.3	H
894		2.13 A	524.3	H
895		2.16 A	524.3	H
896		2.19 A	562.3	H

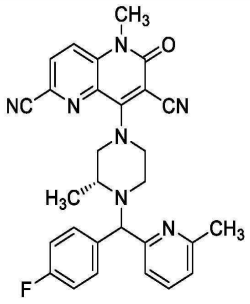
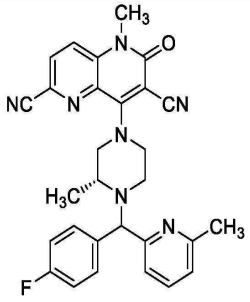
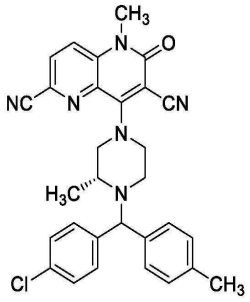
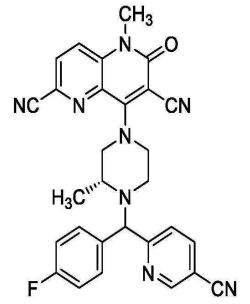
[2631]

897		2.22 A	562.2	H
898		2.07 A	508.3	H
899		2.11 A	508.3	H
900		2.12 A	528.2	H

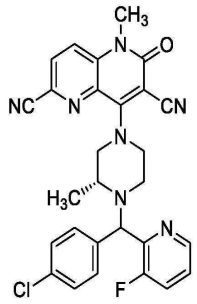
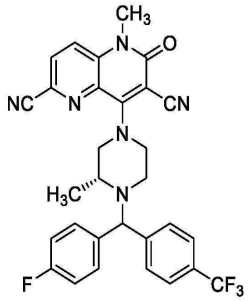
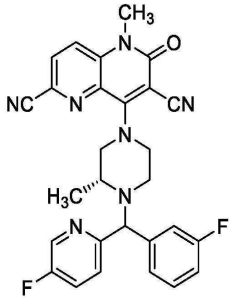
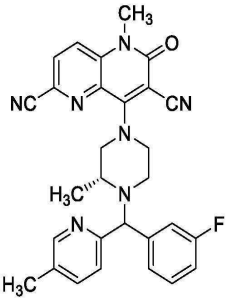
[2632]

[2633]

901		2.17 A	528.2	H
902		1.98 A	512.2	H
903		2.01 A	512.2	H
904		2.07 A	508.2	H

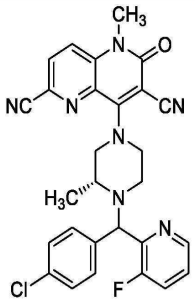
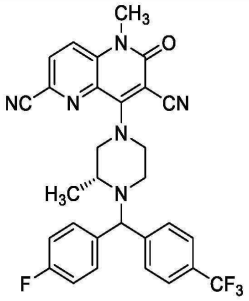
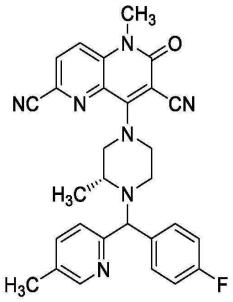
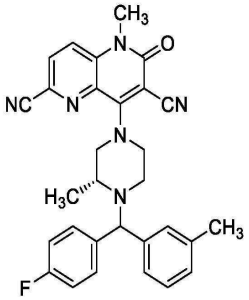
905		1.99 A	508.2	H
906		2.02 A	508.2	H
907		2.83 A	523.2	부분입체 이성질체 혼합물
908		1.90 A	519.2	H

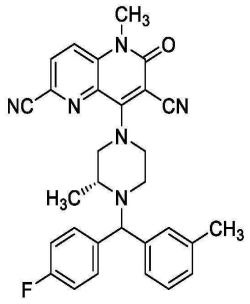
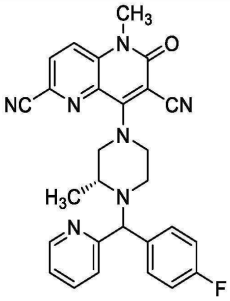
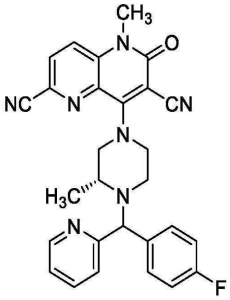
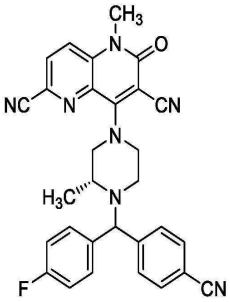
[2634]

909		2.08 A	528.2	H
910		2.54 A	561.2	H
911		1.99 A	512.2	H
912		1.98 A	508.2	H

[2635]

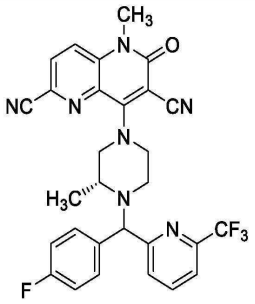
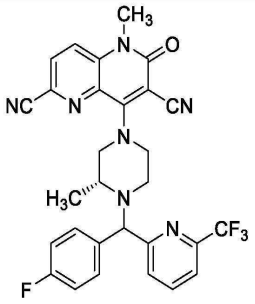
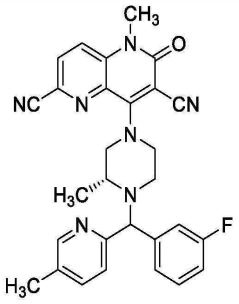
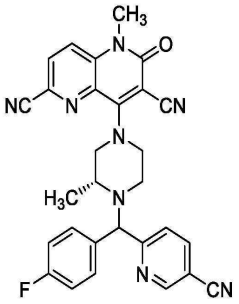
[2636]

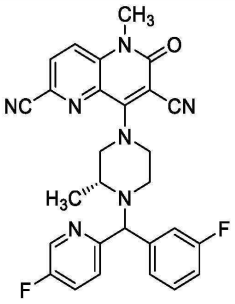
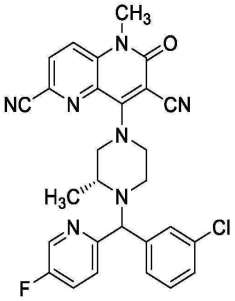
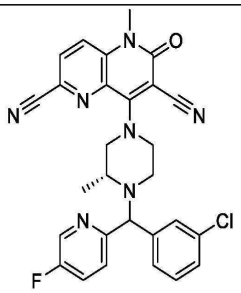
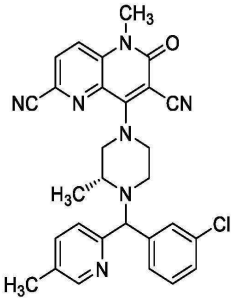
913		2.16 A	528.2	H
914		2.53 A	561.2	H
915		2.11 A	508.2	H
916		2.37 A	507.3	H

917		2.37 A	507.2	H
918		1.83 A	494.2	H
919		1.87 A	494.2	H
920		3.44 C	518.2	H

[2637]

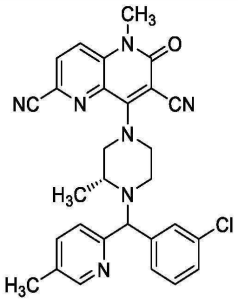
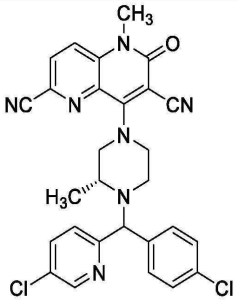
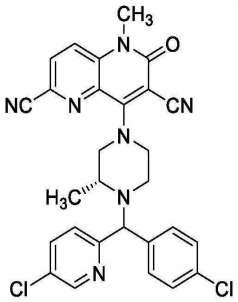
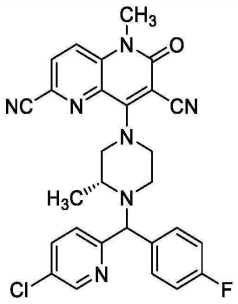
[2638]

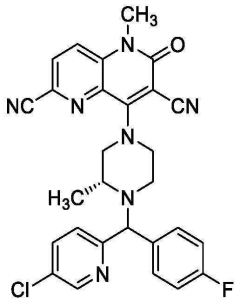
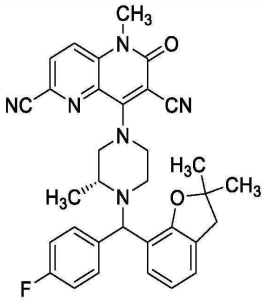
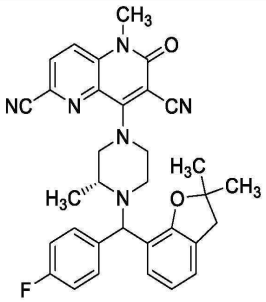
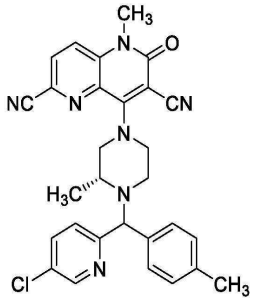
921		2.41 A	562.2	H
922		2.53 A	562.2	H
923		1.43 B	508.3	H
924		1.94 A	519.2	H

925		2.03 A	512.2	H
926		2.15 A	528.2	H
927		2.11 A	528.2	H
928		2.1 A	524.2	H

[2639]

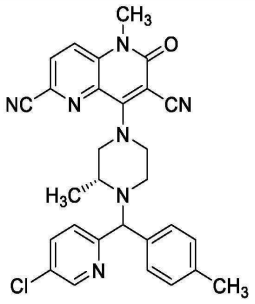
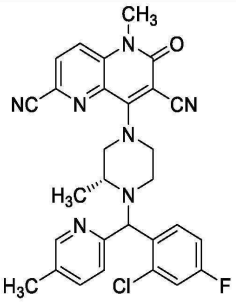
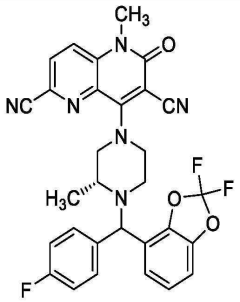
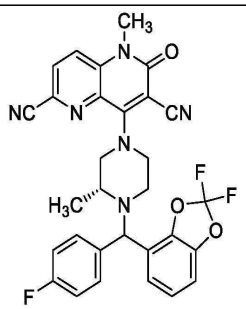
[2640]

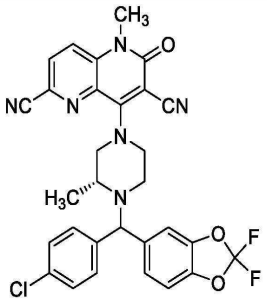
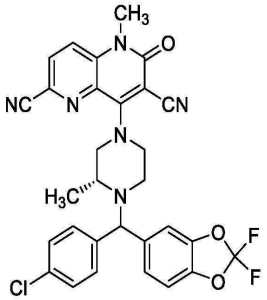
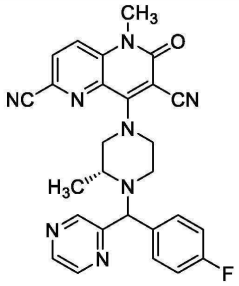
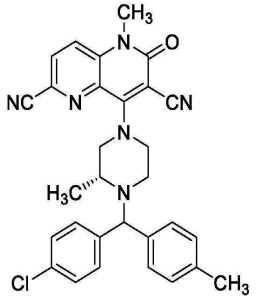
929		2.15 A	524.2	H
930		2.32 A	546.1	H
931		2.36 A	546.2	H
932		2.18 A	528.2	H

933		2.21 A	528.2	H
934		2.52 A	563.3	H
935		2.55 A	563.3	H
936		2.23 A	524.2	H

[2641]

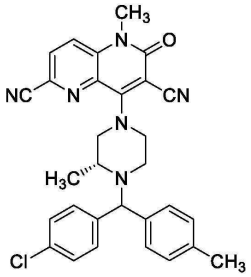
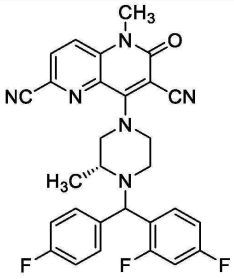
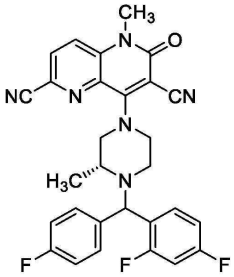
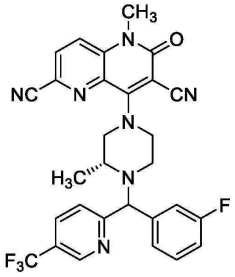
[2642]

937		2.20 A	524.2	H
938		2.16 A	542.2	H
939		2.41 A	573.2	H
940		2.42 A	573.2	H

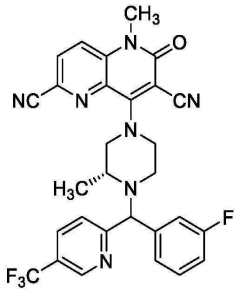
941		2.57 A	589.2	H
942		2.57 A	589.2	H
943		1.72 A	495.2	H
944		2.53 A	523.2	H

[2643]

[2644]

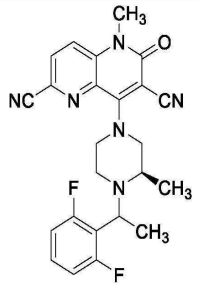
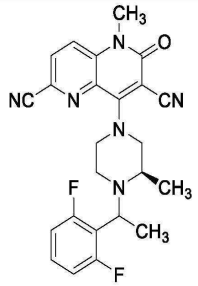
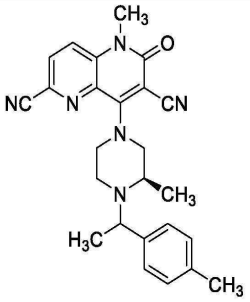
945		2.54 A	523.2	H
946		2.34 A	529.2	H
947		2.35 A	529.1	호모 키랄
948		2.19 A	562.5	H

[2645]

949		2.23 A	562.5	H

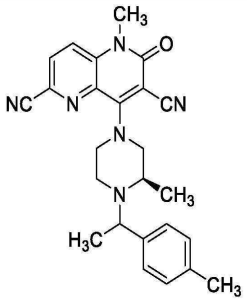
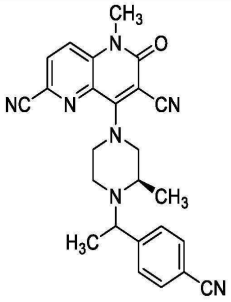
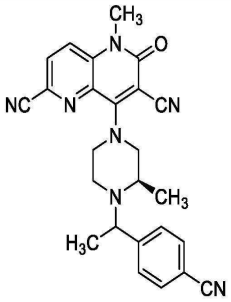
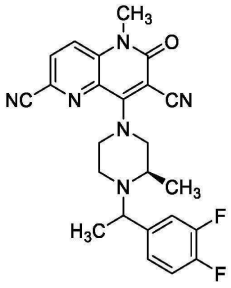
[2646] 합성 순서 중 2-(1-브로모에틸)-1,3-디플루오로벤젠을 적절한 α-메틸 벤질 클로라이드/ 브로마이드로 교체하여, 표 22의 실시예를 실시예 780 및 781에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2647] 표 22

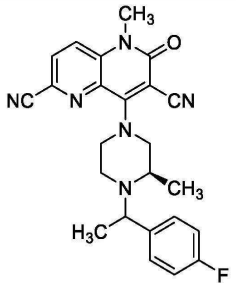
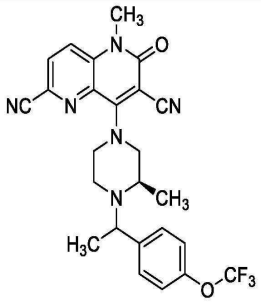
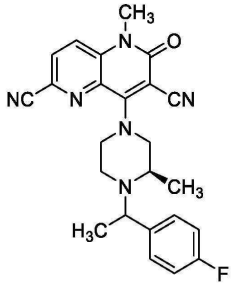
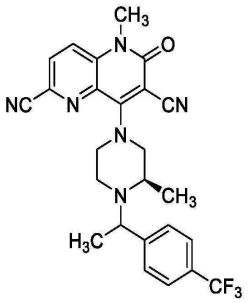
실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
950		2.09 A	449.2	H
951		2.17 A	449.2	H
952		2.13 A	427.3	H

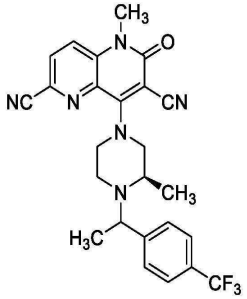
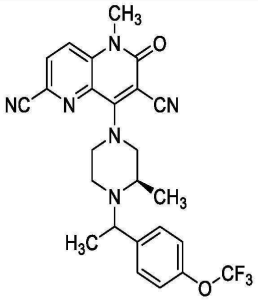
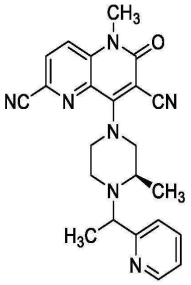
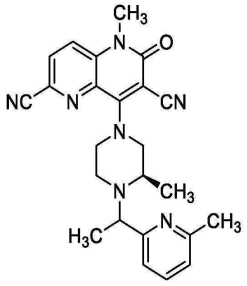
[2648]

[2649]

953		2.34 A	427.3	H
954		1.90 A	438.3	H
955		1.76 A	438.3	H
956		1.96 A	449.2	H

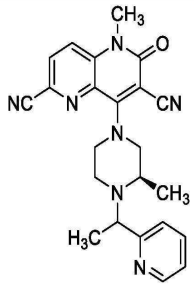
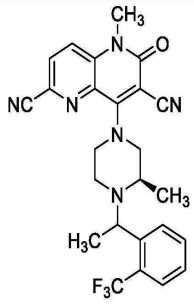
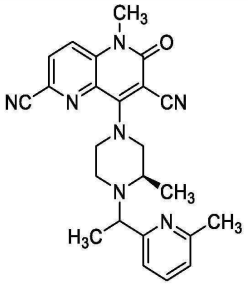
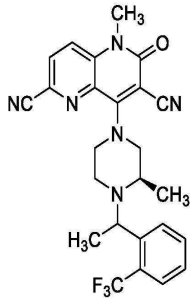
[2650]

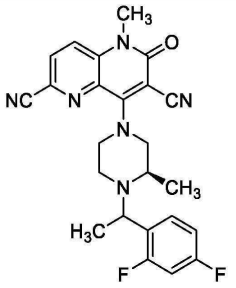
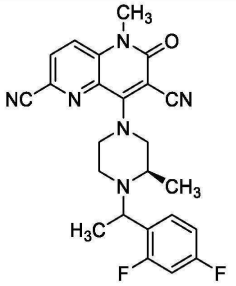
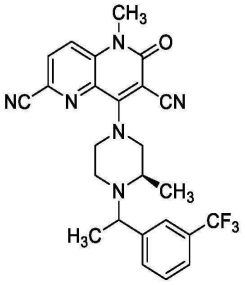
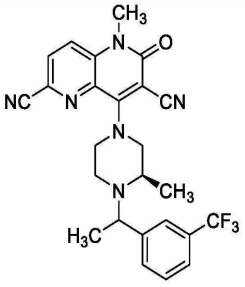
957		1.88 A	431.2	H
958		1.39 A	497.3	H
959		2.06 A	431.2	H
960		2.12 A	481.2	H

961		2.28 A	481.2	H
962		2.32 A	497.3	H
963		1.43 A	414.1	H
964		1.60 A	428.2	H

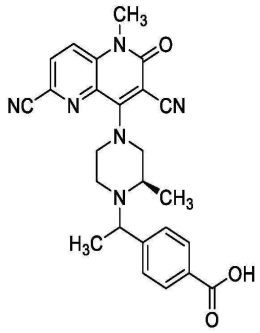
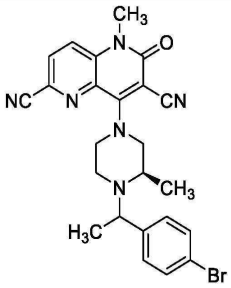
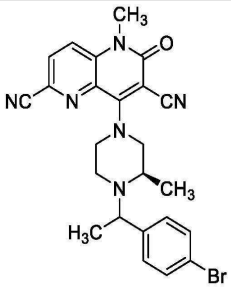
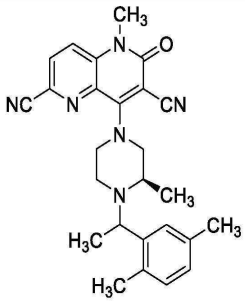
[2651]

[2652]

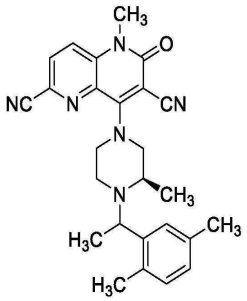
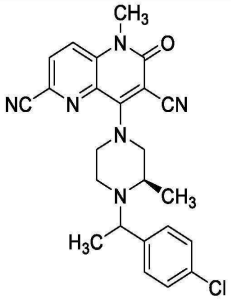
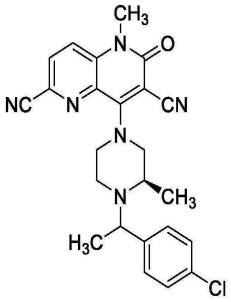
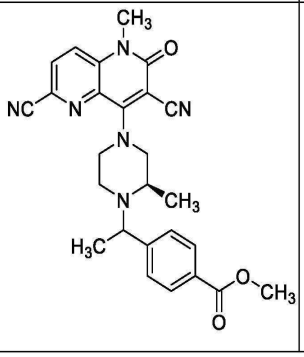
965		1.54 A	414.3	H
966		2.28 A	481.2	H
967		1.69 A	428.2	H
968		2.30 A	481.2	H

969		1.97 A	449.2	H
970		2.09 A	449.2	H
971		2.13 A	481.2	H
972		2.29 A	481.2	H

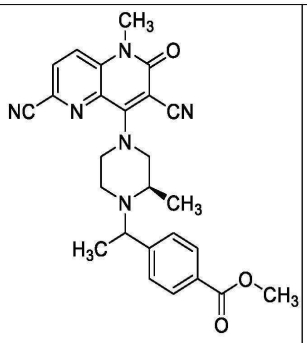
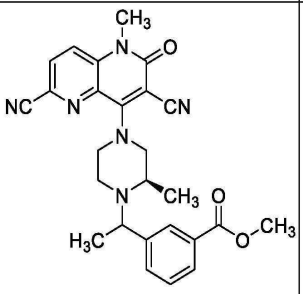
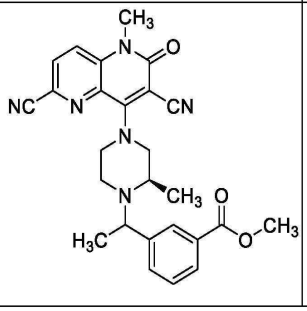
[2653]

973		0.93 A	457.2	H
974		2.06 A	491.1	H
975		2.25 A	491.1	H
976		2.29 A	441.2	H

[2654]

977		2.22 A	441.3	H
978		2.02 A	447.1	H
979		2.20 A	447.2	H
980		1.70 A	471.2	H

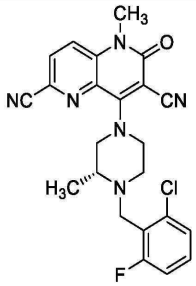
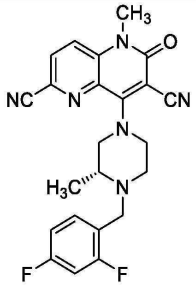
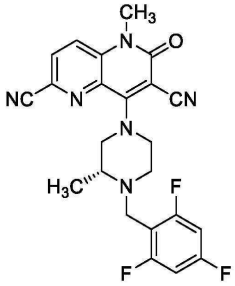
[2655]

981		1.96 A	471.2	H
982		1.70 A	471.2	H
983		1.95 A	471.2	H

[2656]

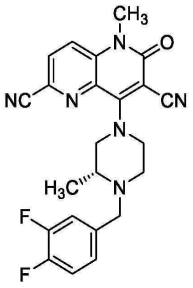
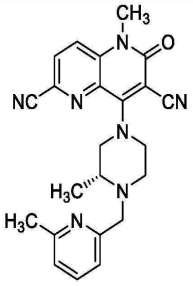
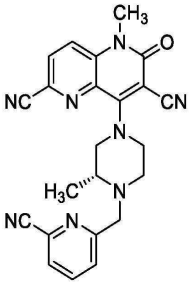
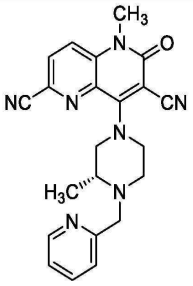
[2657] 합성 순서 중 2-(1-브로모에틸)-1,3-디플루오로벤젠을 적절한 벤질 클로라이드/브로마이드로 교체하여, 표 23의 실시예를 실시예 780 및 781에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

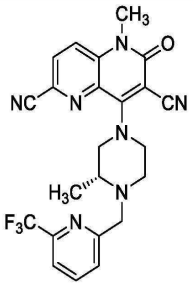
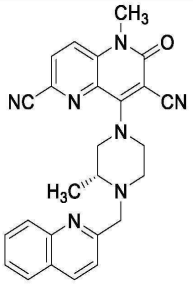
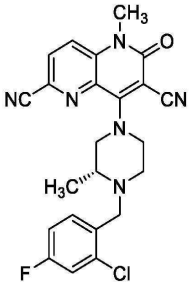
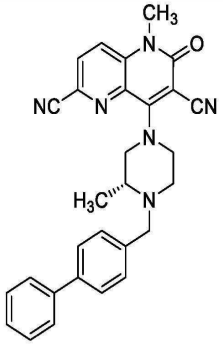
[2658] 표 23

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
984		1.30 A	451.1	H
985		1.88 A	435.2	H
986		1.90 A	453.2	H

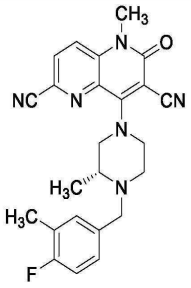
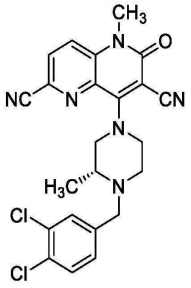
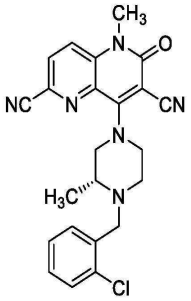
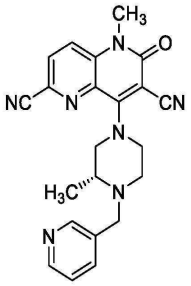
[2659]

[2660]

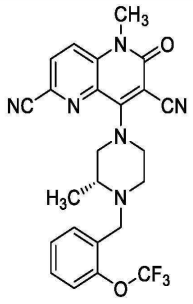
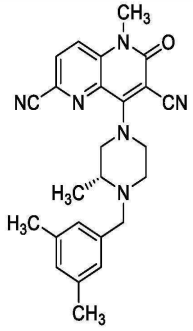
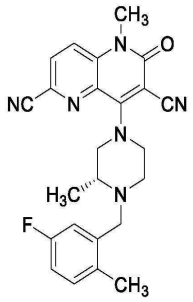
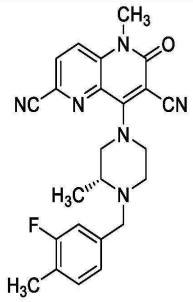
987		1.95 A	435.2	H
988		1.57 A	414.2	H
989		1.56 A	425.2	H
990		1.40 A	400.2	H

991		1.89 A	468.2	H
992		1.80 A	450.2	H
993		2.14 A	452.2	H
994		1.43 B	475.2	H

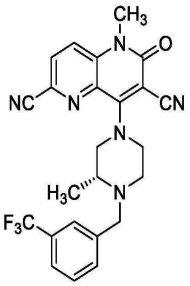
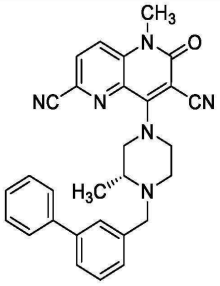
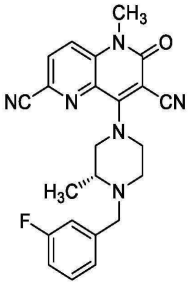
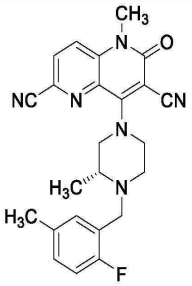
[2661]

995		1.97 A	431.2	H
996		2.27 A	467.1	H
997		2.07 A	433.2	H
998		1.30 A	400.2	H

[2662]

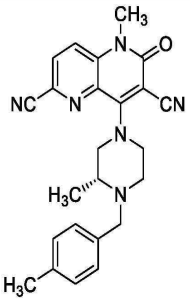
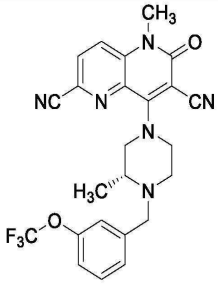
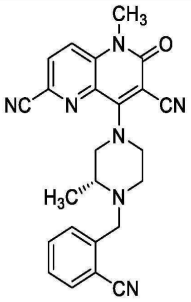
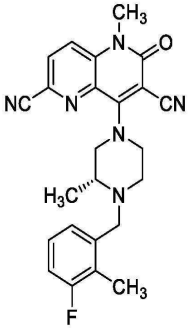
999		2.17 A	483.2	H
1000		2.07 A	427.2	H
1001		2.1 A	431.2	H
1002		2.01 A	431.2	H

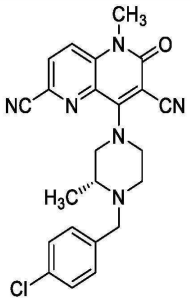
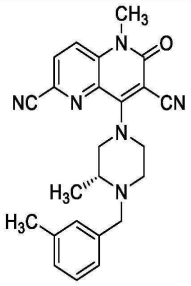
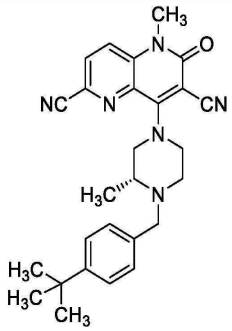
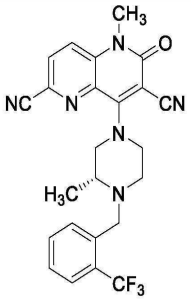
[2663]

1003		2.10 A	467.2	H
1004		2.19 A	475.2	H
1005		1.90 A	417.2	H
1006		1.95 A	431.2	H

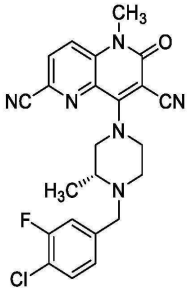
[2664]

[2665]

1007		1.96 A	413.2	H
1008		2.16 A	483.2	H
1009		1.76 A	424.2	H
1010		2.10 A	431.2	H

1011		2.04 A	433.2	H
1012		1.14 B	413.3	H
1013		2.32 A	455.3	H
1014		2.21 A	467.2	H

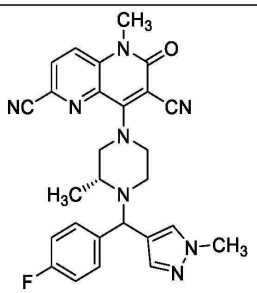
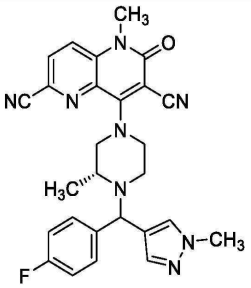
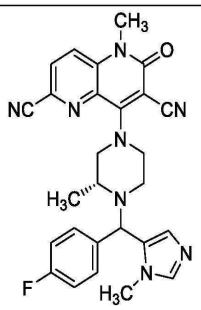
[2666]

1015		2.07 A	451.1	H

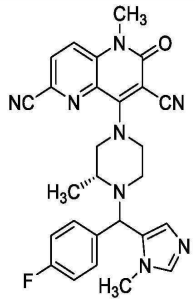
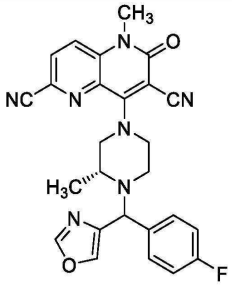
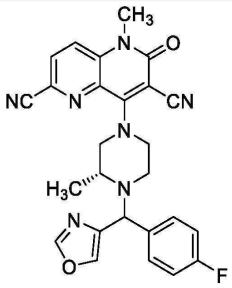
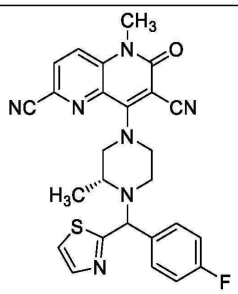
[2667]

[2668] 합성 순서 중 4-시클로프로필티아졸-2-카르브알데히드를 적절한 헤테로시클릭 알데히드 및 중간체 780F로 교체하여, 표 24의 실시예를 실시예 700 및 701에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

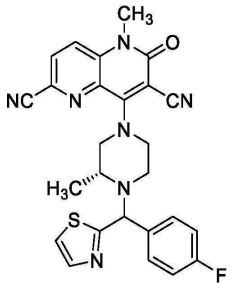
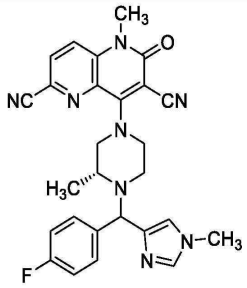
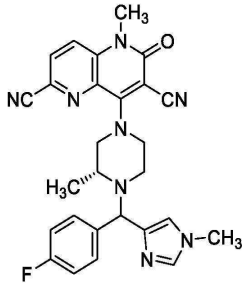
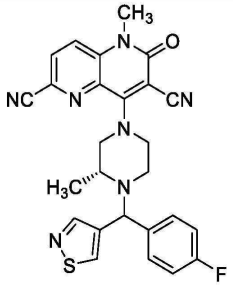
[2669] 표 24

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
1016		2.78 C	497.2	H
1017		2.91 C	497.2	H
1018		1.57 A	497.2	H

[2670]

1019		1.63 A	497.2	H
1022		1.72 A	484.2	H
1023		1.81 A	484.2	H
1024		1.85 A	500.1	H

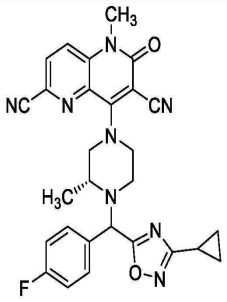
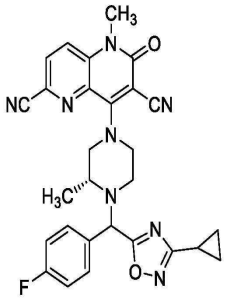
[2671]

1025		1.92 A	500.2	H
1026		1.72 A	497.2	H
1027		1.80 A	497.2	H
1028		1.95 A	500.1	H

[2672]

[2673] 합성 순서 중 (Z)-N'- 히드록시시클로프로판 카르복스이미드아미드 및 중간체 780F로 교체하여, 표 25의 실시예를 실시예 735 및 736에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

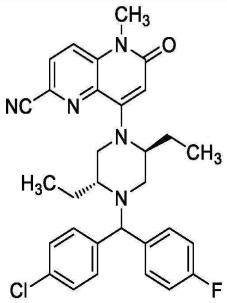
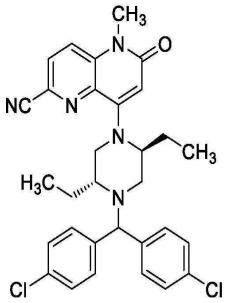
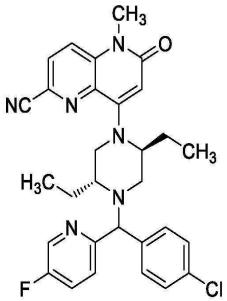
[2674] 표 25

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
1029		2.03 A	525.2	H
1030		2.12 A	525.2	H

[2675]

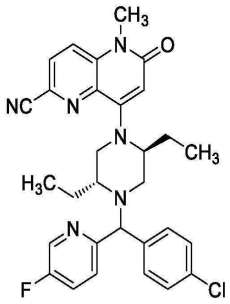
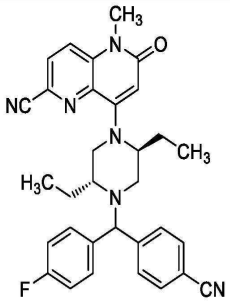
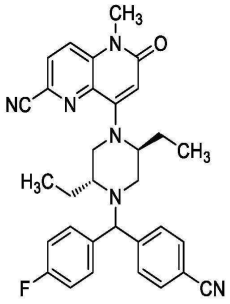
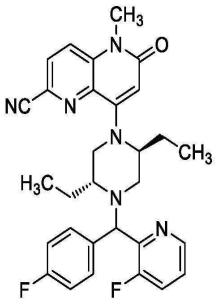
[2676] 표 26의 화합물을 실시예 302에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 상응하는 벤즈히드릴 클로라이드/브로마이드를 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2677] 표 26

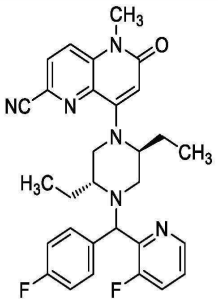
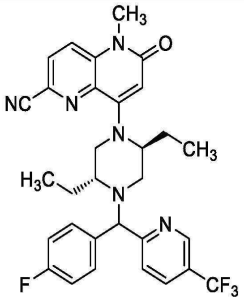
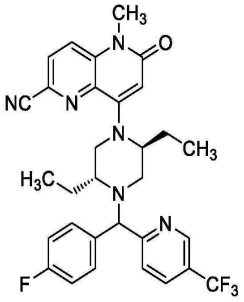
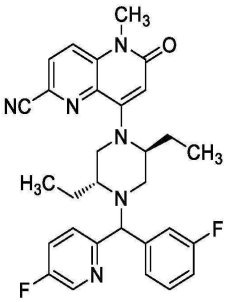
실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
1031		2.68 A	544.2	H
1032		1.93 C	560.2	H
1033		2.67 A	545.2	H

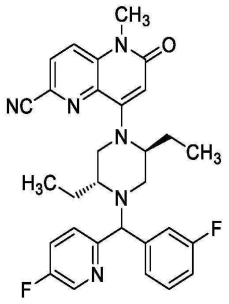
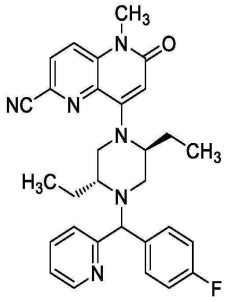
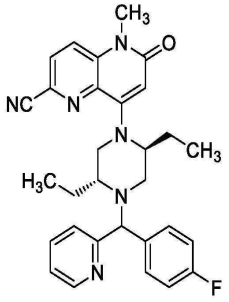
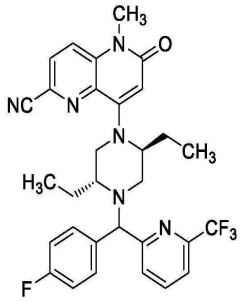
[2678]

[2679]

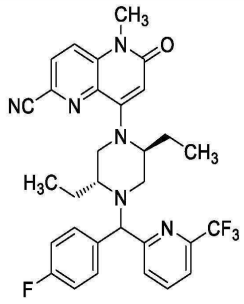
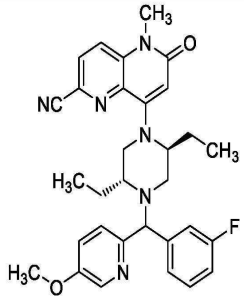
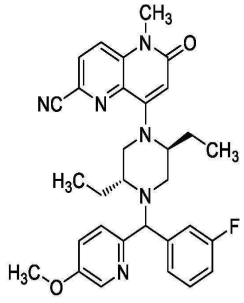
1034		2.69 A	545.2	H
1035		2.5 A	535.2	H
1036		2.49 A	535.2	H
1037		2.27 A	529.2	H

[2680]

1038		2.24 A	529.2	H
1039		2.46 A	579.2	H
1040		2.46 A	579.2	H
1041		2.27 A	529.2	H

1042		2.27 A	529.2	H
1043		2.15 A	511.2	H
1044		2.14 A	511.2	H
1045		2.43 A	579.2	H

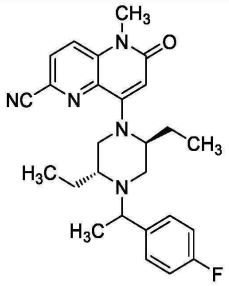
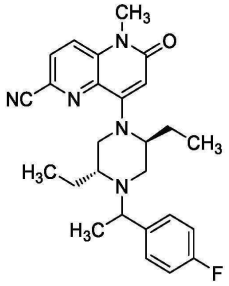
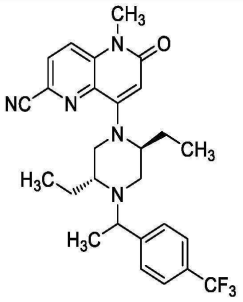
[2681]

1046		2.44 A	579.3	H
1047		2.16 A	541.3	H
1048		2.18 A	541.3	H

[2682]

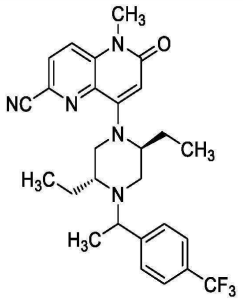
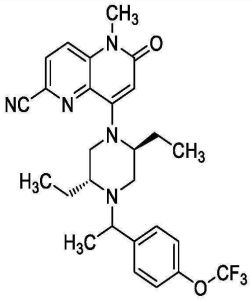
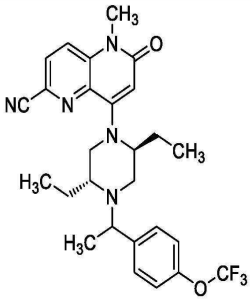
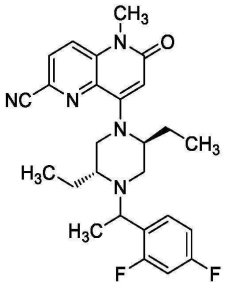
[2683] 표 27의 화합물을 실시예 308 및 309에 기재된 바와 같이 적절한 피페라진으로부터 상응하는 벤질 클로라이드/브로마이드를 사용하여 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

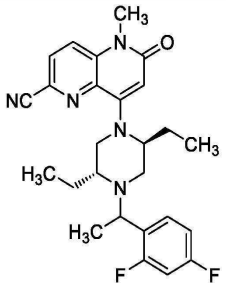
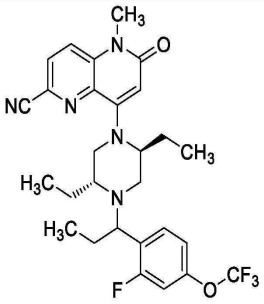
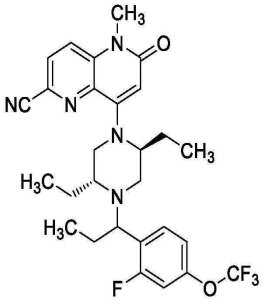
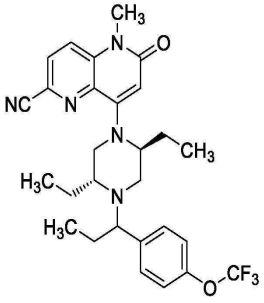
[2684] 표 27

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
1049		2.47 A	448.2	H
1050		2.47 A	448.2	H
1051		2.53 A	498.2	H

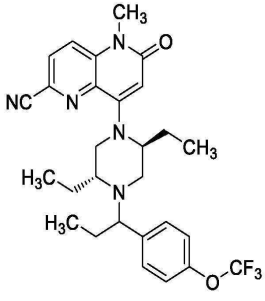
[2685]

[2686]

1052		2.54 A	498.2	H
1053		2.61 A	514.2	H
1054		2.62 A	514.2	H
1055		2.47 A	466.2	H

1056		2.48 A	466.2	H
1057		2.73 A	546.2	H
1058		2.75 A	546.2	H
1059		2.70 A	528.2	H

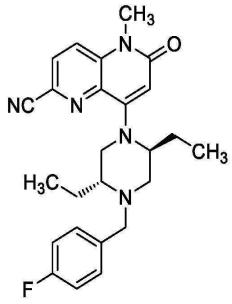
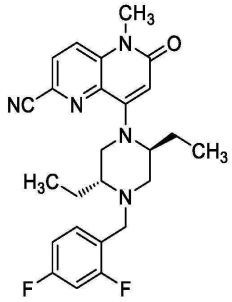
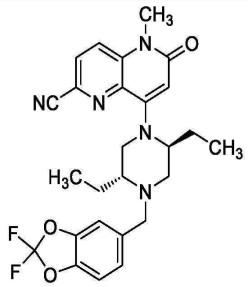
[2687]

1060		2.74 A	528.3	H

[2688]

[2689] 표 28의 화합물을 실시예 246에 기재된 절차와 같이 적절한 피페라진으로부터 상응하는 벤질 클로라이드/브로마이드를 사용하여 제조하였다. 조 물질을 정제용 HPLC로 정제하여 생성물을 수득하였다.

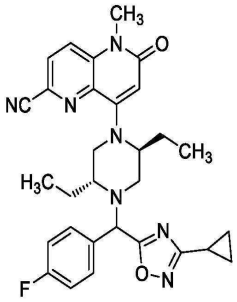
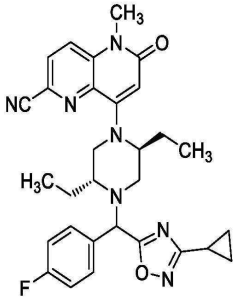
[2690] 표 28

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
1061		2.31 A	434.2	H
1062		2.35 A	452.2	H
1063		2.50 A	496.2	H

[2691]

[2692] 표 29의 실시예를 실시예 735 및 736에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

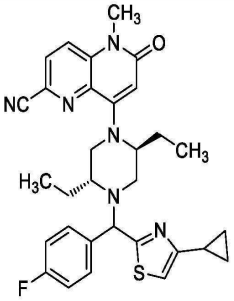
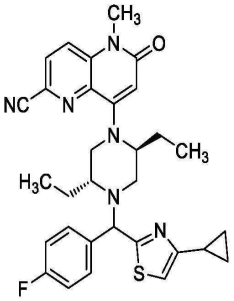
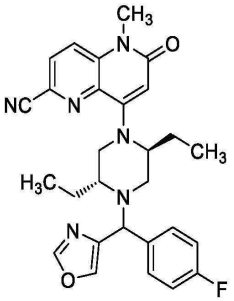
[2693] 표 29

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체화학
1064		2.38 A	542.2	H
1065		2.36 A	542.2	H

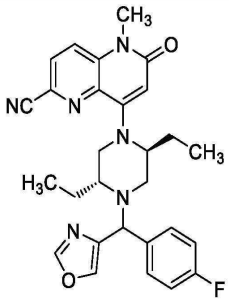
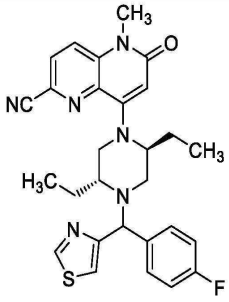
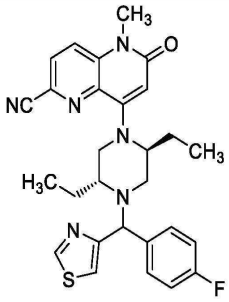
[2694]

[2695] 합성 순서 중 4-시클로프로필티아졸-2-카르브알데히드를 적절한 헤테로시클릭 알데히드 및 중간체 780F로 교체하여, 표 30의 실시예를 실시예 700 및 701에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2696] 표 30

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
1066		2.43 A	557.3	H
1067		2.47 A	557.3	H
1068		2.08 A	501.2	H

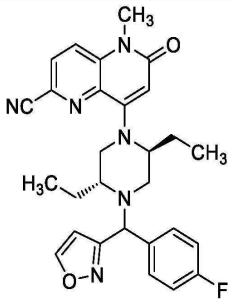
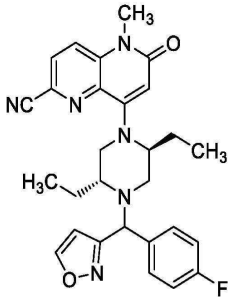
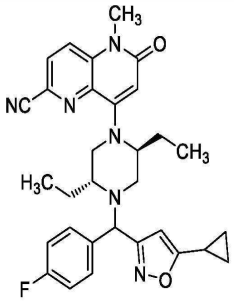
[2697]

1069		2.06 A	501.2	H
1070		2.14 A	517.2	H
1071		2.15 A	517.2	H

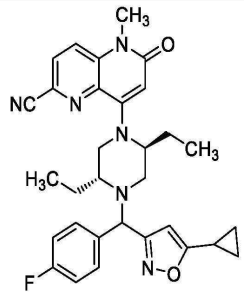
[2698]

[2699] 합성 순서 중 5-시클로프로필이속사졸-3-카르복실산을 적절한 이속사졸-3-카르복실산로 교체 및 중간체 780F를 사용하여, 표 31의 실시예를 실시예 729 및 730에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2700] 표 31

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
1072		2.16 A	501.2	H
1073		2.13 A	501.2	H
1074		2.34 A	541.3	H

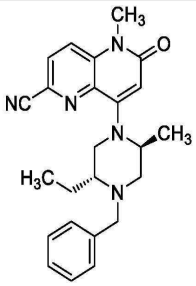
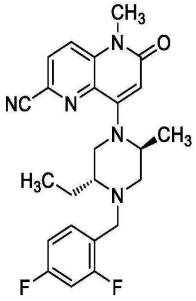
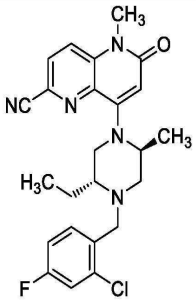
[2701]

1075		2.32 A	541.3	H

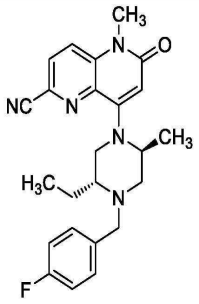
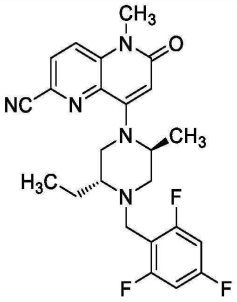
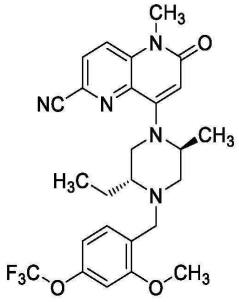
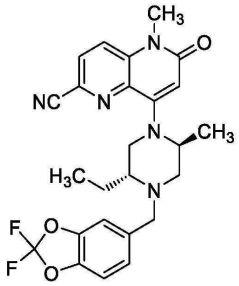
[2702]

[2703] 표 32의 화합물을 실시예 246에 기재된 바와 같이 적절한 피페라진으로부터 상응하는 벤질 클로라이드/브로마이드를 사용하여 제조하였다. 조 물질을 정제용 HPLC로 정제하여 생성물을 수득하였다.

[2704] 표 32

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	구조 화학
1076		2.16 A	402.1	H
1077		2.22 A	438.1	H
1078		2.40 A	454.1	H

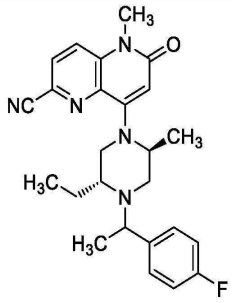
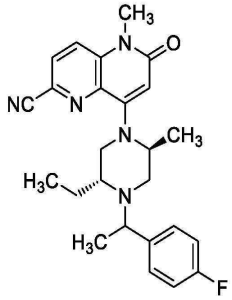
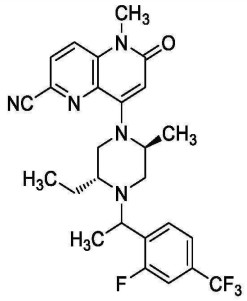
[2705]

1079		2.18 A	420.2	H
1080		2.22 A	456.2	H
1081		2.41 A	516.3	H
1082		2.38 A	482.2	H

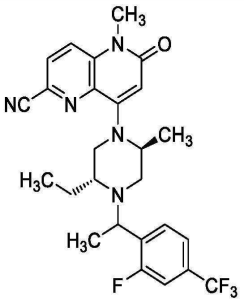
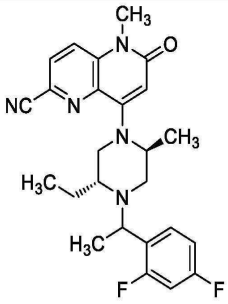
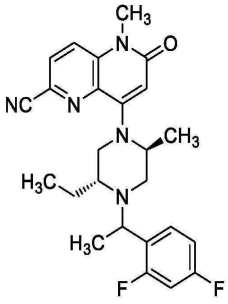
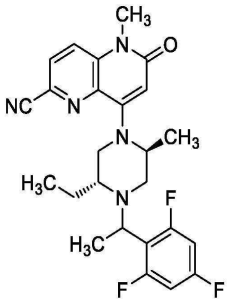
[2706]

[2707] 표 33의 화합물을 실시예 308 및 309에 기재된 바와 같이 적절한 피페라진으로부터 상응하는 α-메틸 벤질 클로라이드/브로마이드를 사용하여 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2708] 표 33

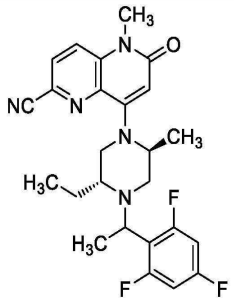
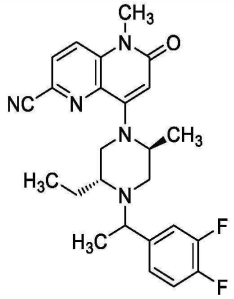
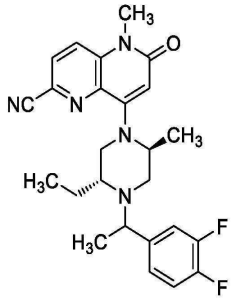
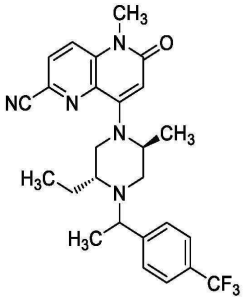
실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	구조 화학
1083		2.32 A	434.2	H
1084		2.38 A	434.2	H
1085		2.52 A	502.2	H

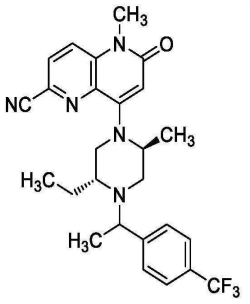
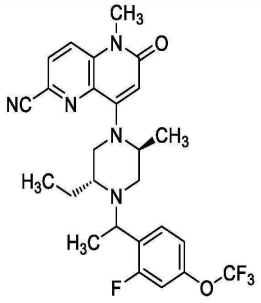
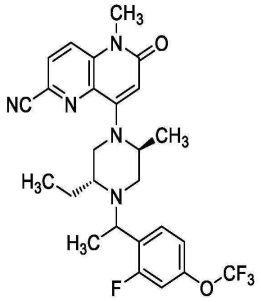
[2709]

1086		2.57 A	502.2	H
1087		2.34 A	452.3	H
1088		2.38 A	452.2	H
1089		2.35 A	470.2	H

[2710]

[2711]

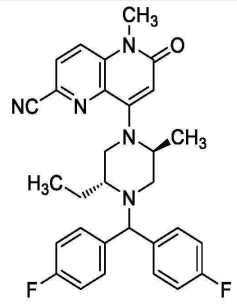
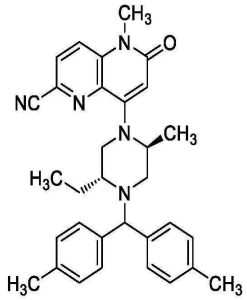
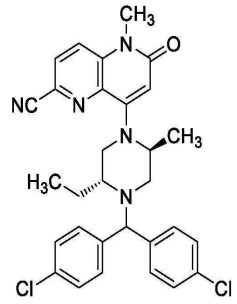
1090		2.38 A	470.2	H
1091		2.33 A	452.2	H
1092		2.38 A	452.2	H
1093		2.48 A	484.2	H

1094		2.52 A	484.3	H
1095		2.55 A	518.2	H
1096		2.59 A	518.2	H

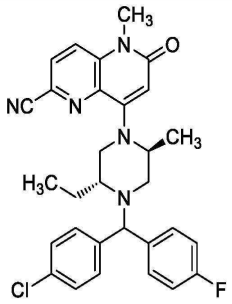
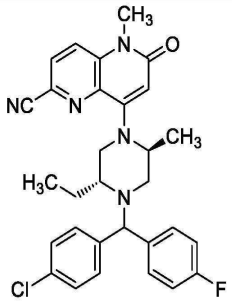
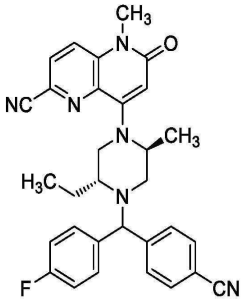
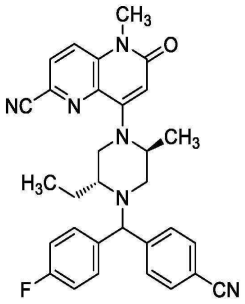
[2712]

[2713] 표 34의 화합물을 실시예 302에 기재된 바와 같이 적절한 피페라진으로부터 상응하는 벤즈히드릴 클로라이드/브로마이드를 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2714] 표 34

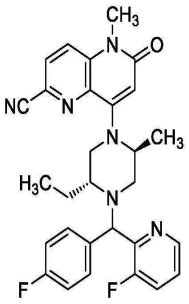
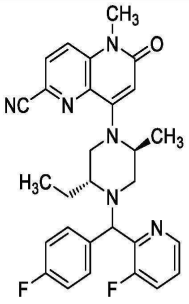
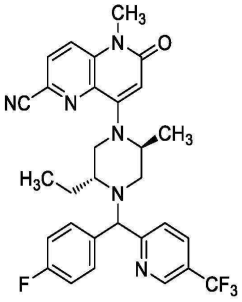
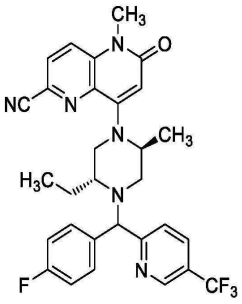
실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
1097		2.46 A	514.2	H
1098		2.67 A	506.3	H
1099		2.75 A	548.2	H

[2715]

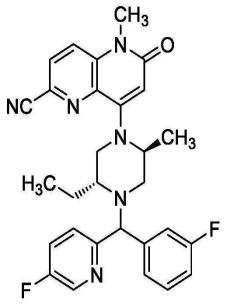
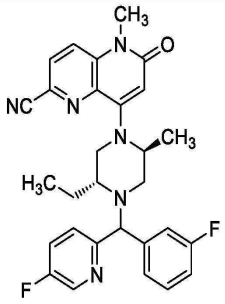
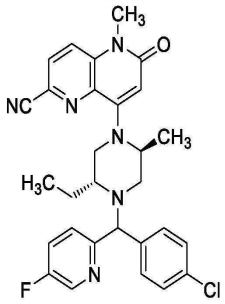
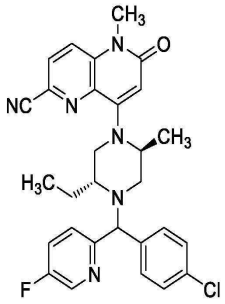
1100		2.58 A	530.2	H
1101		2.58 A	530.2	H
1102		2.29 A	521.2	H
1103		2.27 A	521.2	H

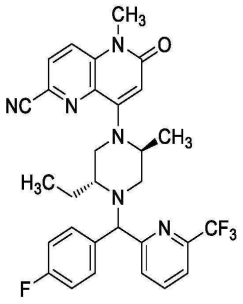
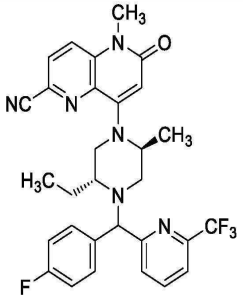
[2716]

[2717]

1104		2.51 A	515.2	H
1105		2.46 A	515.2	H
1106		2.39 A	565.2	H
1107		2.40 A	565.2	H

[2718]

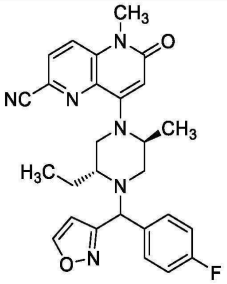
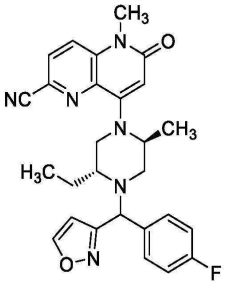
1108		2.2 A	515.2	H
1109		2.18 A	515.3	H
1110		2.34 A	531.2	H
1111		2.33 A	531.2	H

1112		2.37 A	565.2	H
1113		2.39 A	565.2	H

[2719]

[2720] 표 35의 실시예를 실시예 729 및 730에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

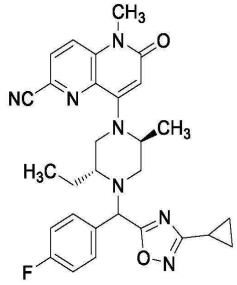
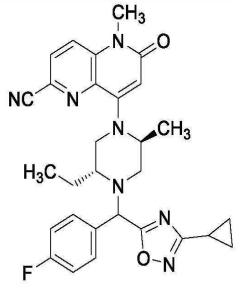
[2721] 표 35

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
1114		2.04 A	487.2	H
1115		2.05 A	487.2	H

[2722]

[2723] 표 36의 실시예를 실시예 735 및 736에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

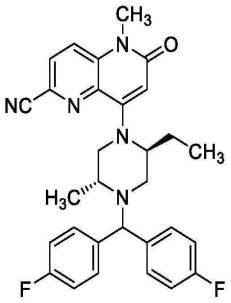
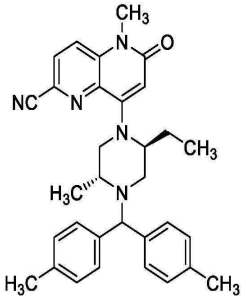
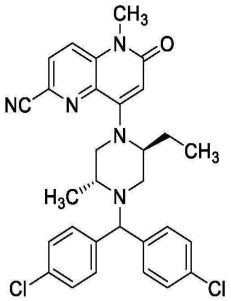
[2724] 표 36

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
1116		2.27 A	528.3	H
1117		2.59 A	528.2	H

[2725]

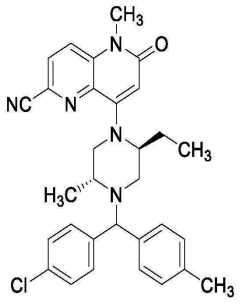
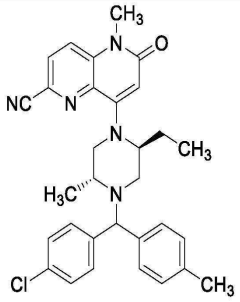
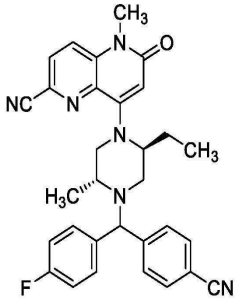
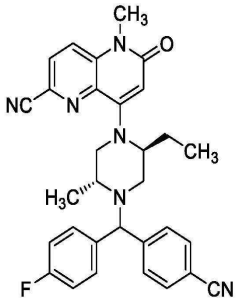
[2726] 표 37의 화합물을 실시예 302에 기재된 바와 같이 적절한 피페라진으로부터 상응하는 벤즈히드릴 클로라이드/브로마이드를 사용하여 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2727] 표 37

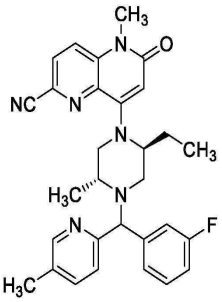
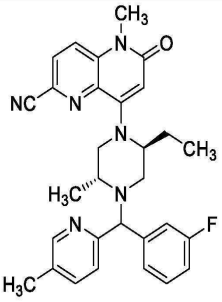
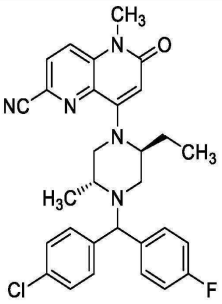
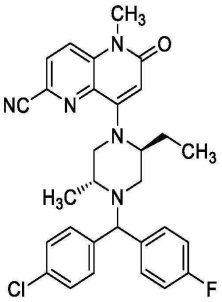
실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	구조 화학
1118		2.42 A	514.2	H
1119		2.64 A	506.3	H
1120		2.7 A	548.2	H

[2728]

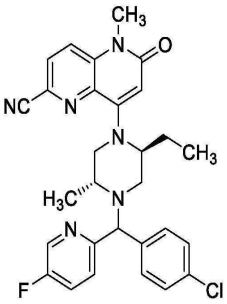
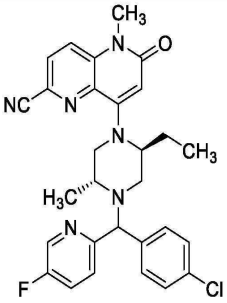
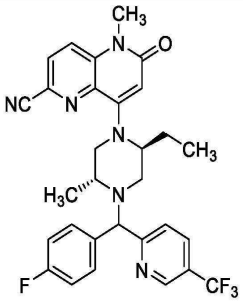
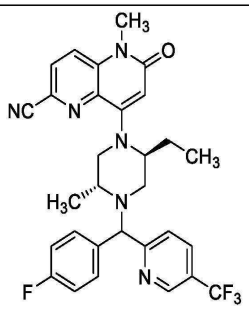
[2729]

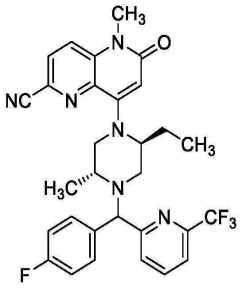
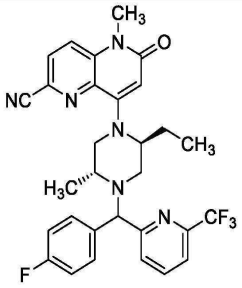
1121		2.69 A	527.2	H
1122		2.69 A	527.2	H
1123		2.28 A	521.2	H
1124		2.28 A	521.2	H

[2730]

1125		2.16 A	511.2	H
1126		2.44 A	511.2	H
1127		2.87 A	532.2	H
1128		2.87 A	532.2	H

[2731]

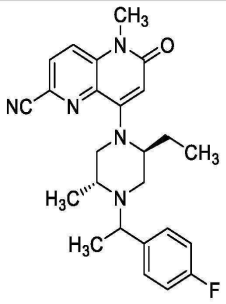
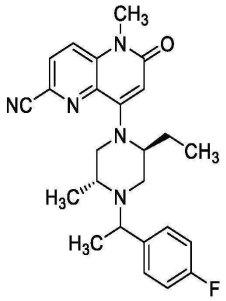
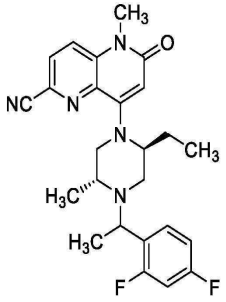
1129		2.3 A	531.2	H
1130		2.32 A	531.2	H
1131		2.34 A	565.2	H
1132		2.34 A	565.2	H

1133		2.37 A	565.2	H
1134		2.38 A	565.2	H

[2732]

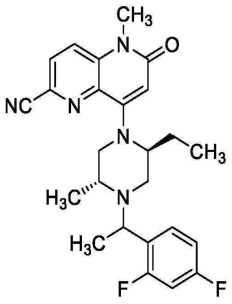
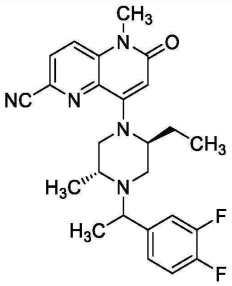
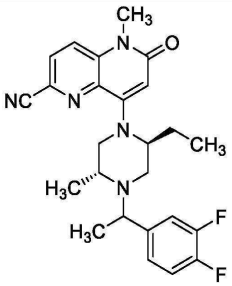
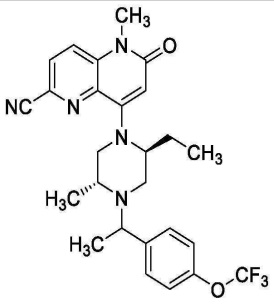
[2733] 표 38의 화합물을 실시예 308/309에 기재된 바와 같이 적절한 피페라진으로부터 상응하는 α-알킬 벤질 클로라이드/브로마이드를 사용하여 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

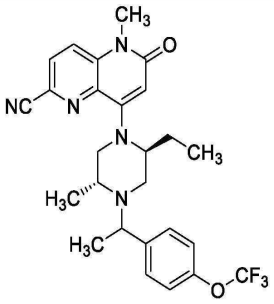
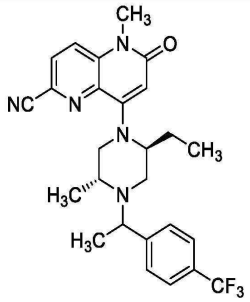
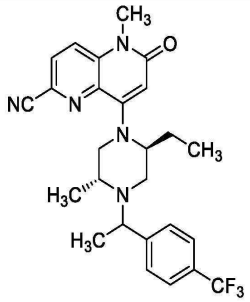
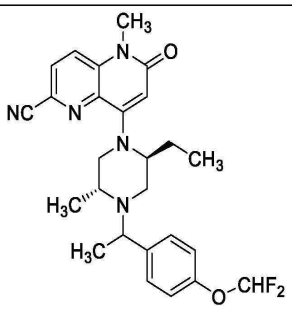
[2734] 표 38

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	구조 화학
1135		2.36 A	434.2	H
1136		2.34 A	434.2	H
1137		2.37 A	452.2	H

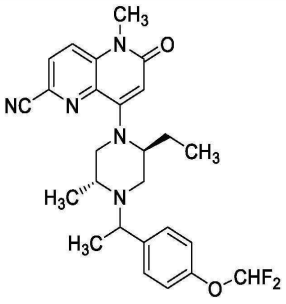
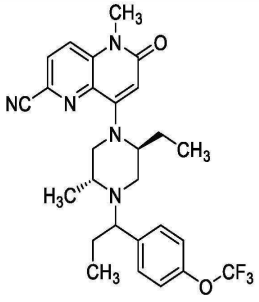
[2735]

[2736]

1138		2.35 A	452.2	H
1139		2.37 A	452.2	H
1140		2.35 A	452.2	H
1141		2.56 A	500.2	H

1142		2.55 A	500.2	H
1143		2.49 A	484.2	H
1144		2.49 A	484.2	H
1145		2.29 A	482.3	H

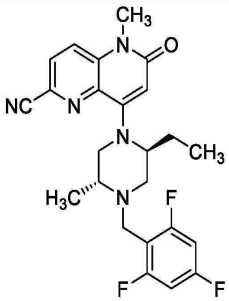
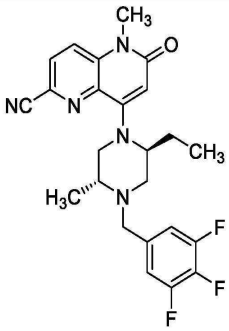
[2737]

1146		2.63 A	514.2	H
1147		2.63 A	514.2	H

[2738]

[2739] 표 39의 화합물을 실시예 246에 기재된 일반적 절차에 따라 알킬 클로라이드 또는 브로마이드를 포함하는 피페라진 질소의 알킬화에 의해 제조하였다. 조 물질을 정제용 HPLC로 정제하여 생성물을 수득하였다.

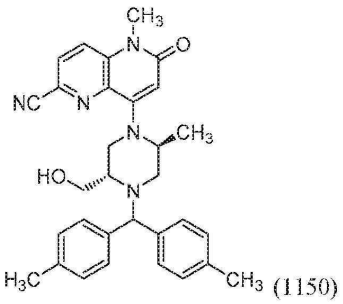
[2740] 표 39

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	구조 화학
1148		2.22 A	456.2	H
1149		2.31 A	456.1	H

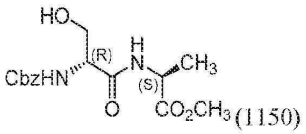
[2741]

[2742] 실시예 1150

[2743] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

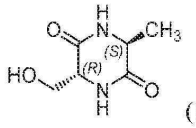
[2744] 
(1150)

[2745] 중간체 1150A: 메틸 ((벤질옥시)카르보닐)-D-세릴-L-알라니네이트

[2746] 
(1150)

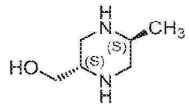
[2747] 디이소프로필에틸아민 (75 mL, 430 mmol)을 디클로로메탄 (36 mL) 중 메틸 L-알라니네이트 (20 g, 143 mmol), 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드 (33.0 g, 172 mmol), ((벤질옥시)카르보닐)-D-세린 (34.3 g, 143 mmol)의 냉각된 혼합물에 적가하였다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 질소 하에 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 40 ℃에서 제거한 후, 잔류물을 포화 탄산나트륨 (200 mL), 물 (200 mL)에 의해 희석하고, EtOAc (500 mL X 2)로 추출하였다. 합한 유기 상을 1.5 M 염산 (200 mL), 포화 염수 용액 (200 mL)으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공 하에 40 ℃에서 농축시켜 메틸((벤질옥시)카르보닐)-D-세릴-L-알라니네이트 (30 g, 64.6% 수율)를 무색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 325.1 (M+H); rt 0.90 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2748] 중간체 1150B: (3R,6S)-3-(히드록시메틸)-6-메틸피페라진-2,5-디온

[2749] 
(1150B)

[2750] MeOH (100 mL) 중 메틸 ((벤질옥시)카르보닐)-D-세릴-L-알라니네이트 (10 g, 30.8 mmol)의 교반 용액에 Pd-C (탄소 상 10%) (0.66 g, 6.17 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1 atm 수소 주머니 하에 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드로부터 여과하고, 과량의 MeOH (150 mL)로 세척하고, 여과물을 70 ℃에서 16 시간 동안 환류시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 (3R,6S)-3-(히드록시메틸)-6-메틸피페라진-2,5-디온 (4.5 g, 92% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.09 (s, 1 H), 7.91 (br s, 1 H), 5.13 (br s, 1 H), 3.92 (q, J=6.9 Hz, 1 H), 3.49-3.77 (m, 3 H), 1.23 (d, J=7.1 Hz, 3 H).

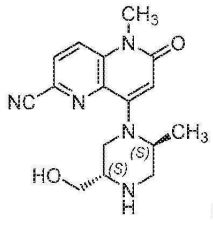
[2751] 중간체 1150C: ((2S,5S)-5-메틸피페라진-2-일)메탄올

[2752] 
(1150C)

[2753] (3R,6S)-3-(히드록시메틸)-6-메틸피페라진-2,5-디온 (5 g, 31.6 mmol)에 THF 중 보란의 용액 (1M, 237 mL, 237 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 70 ℃로 18 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시켰다. 메탄올 (65 mL)을 서서히 첨가하고, 이어서 5 M 염산 (16 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 70 ℃로 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 생성된 고체를 여과하고, 케이크를 THF (40 mL)로 세척하고, 건조시켜 ((2S,5S)-5-메틸피페라진-2-일)메탄올, 2 HCl (4.4 g, 68.5% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, D_2O) δ ppm 3.80-3.89 (m, 1 H), 3.53-3.73 (m, 5 H), 3.10-3.33 (m, 2 H), 1.35 (d, J=6.4 Hz, 3

H).

[2754] 중간체 1150D: 8-((2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1150D)

[2755]

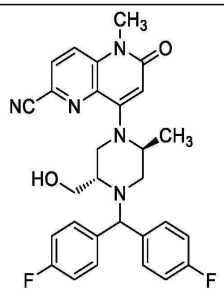
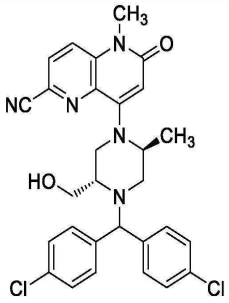
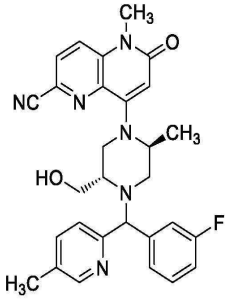
[2756] 아세토니트릴 (5 mL) 중 ((2S,5S)-5-메틸피페라진-2-일)메탄올, 2 HCl (500 mg, 2.46 mmol)의 교반 용액에 실온에서 순차적으로 DIPEA (2.58 mL, 14.77 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (820 mg, 2.46 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 6 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (15% MeOH (10% 수성 NH_3)/$CHCl_3$)에 의해 정제하여 8-((2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (250 mg, 32.4% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 314.3 (M+H); rt 0.54 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2757] 실시예 1150: 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-3-(히드록시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴.

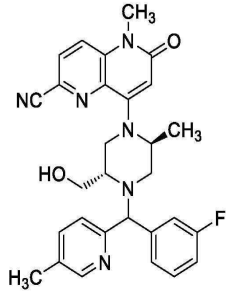
[2758] 아세토니트릴 (5 mL) 중 8-((2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (40 mg, 0.13 mmol), 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (25 mg, 0.075 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.09 mL, 0.51 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 5 분 후, 4,4'-(브로모메틸렌)비스(메틸벤젠) (70.3 mg, 0.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 6 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 생성물을 정제용 HPLC로 정제하였다. 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 15 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 15-46 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발로 건조시켜 8-((2S,5S)-4-(디-p-톨릴메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (2 mg, 3.09% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 508.3 (M+H); rt 2.296 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.08-8.01 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.07 (d,J=8.1 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.82-4.73 (m, 1H), 4.31 (t, J=4.4 Hz, 1H), 3.77-3.64 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.52 (s, 4H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.43-2.38 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.23 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[2759] 합성 순서 중 (4,4'-(브로모메틸렌)비스(메틸벤젠)을 적절한 벤즈히드릴 브로마이드로 교체하여, 표 40의 실시예를 실시예 1150에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

[2760] 표 40

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
1151		2.07 A	516.2	H
1152		2.35 A	549.1	H
1153		1.80 A	513.2	H

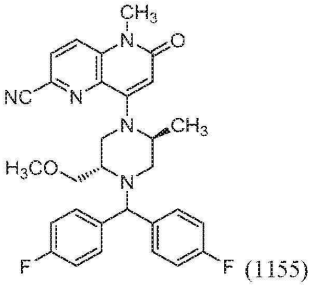
[2761]

1154		1.82 A	513.2	H

[2762]

[2763] 실시예 1155

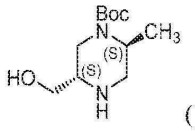
[2764] 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1155)

[2765]

[2766] 중간체 A85: tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트

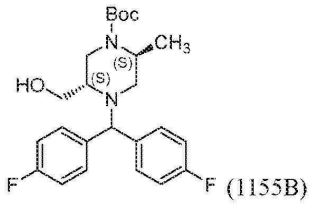


(1155A)

[2767]

[2768] MeOH (10 mL) 중 ((2S,5S)-5-메틸피페라진-2-일)메탄올, 2 HCl (2.1 g, 10.34 mmol)의 빙냉 교반 용액에 Et_3N (4.32 mL, 31.0 mmol)을 첨가하였다. 5 분 후, MeOH (14.5 mL) 중 Boc-무수물 (5.76 mL, 24.81 mmol)을 15 분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 1시간에 동안 교반 후 50 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 EtOH (40 mL)에 용해시켰다. 물 (40 mL) 중 NaOH (2.1 g, 52 mmol)의 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 100 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 1.5 N HCl (~300 mL)에 의해 pH 9로 중화시키고, 클로로포름 (3 x 100 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.0 g, 84% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 231.3 (M+H); rt 0.70 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV). ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ ppm 4.06-4.14 (m, 1 H), 3.76 (dd, J=13.8, 1.8 Hz, 1 H), 3.57-3.65 (m, 1 H), 3.52 (dd, J=10.8, 6.8 Hz, 1 H), 3.22 (dd, J=13.8, 4.3 Hz, 1 H), 3.03 (dd, J=13.1, 5.0 Hz, 1 H), 2.88-2.96 (m, 1 H), 2.52 (dd, J=13.1, 3.0 Hz, 1 H), 1.46 (s, 9 H), 1.23 (d, J=7.0 Hz, 3 H).

[2769] 중간체 1155B: tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트

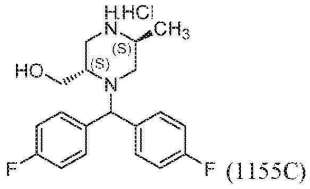


(1155B)

[2770]

[2771] 아세토니트릴 (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.5 g, 2.17 mmol)의 교반 용액에 실온에서 순차적으로 DIPEA (1.2 mL, 6.51 mmol), 및 4,4'-(브로모메틸렌)비스(플루오로벤젠) (0.62 g, 2.2 mmol)을 첨가하고, 이어서 80 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 24 g 실리카 겔 플래쉬 칼럼을 사용하여, DCM 중 0-7% MeOH로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (650 mg, 69.2% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 433.3 (M+H); rt 2.12 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

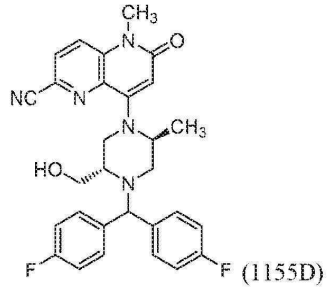
[2772] 중간체 1155C: ((2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-메틸피페라진-2-일) 메탄올 히드로클로라이드

[2773] 

(1155C)

[2774] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.7 mmol)의 교반 용액에 실온에서 HCl (디옥산) (1.73 mL 중 4N, 6.94 mmol)을 적가하였다. 3 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거하고, 아세토니트릴 (3X10 mL)에 의해 공증류하고, 조 물질을 디에틸 에테르 (10 mL)에 의해 연화처리하고, 건조시켜 ((2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-메틸피페라진-2-일)메탄올 히드로클로라이드 (235 mg, 92% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 333.2 (M+H); rt 1.19 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2775] 중간체 1155D: 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2776] 

(1155D)

[2777] 아세토니트릴 (5 mL) 중 ((2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-메틸피페라진-2-일)메탄올 히드로클로라이드 (230 mg, 0.624 mmol)의 교반 용액에 순차적으로 실온에서 DIPEA (0.33 mL, 1.9 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (208 mg, 0.624 mmol)를 첨가하고, 이어서 80 ℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 24 g 플래쉬 칼럼을 사용하여, 40-100% EtOAc/헥산에 이어서 $CHCl_3$ 중 0-10% MeOH로 용리시키면서 정제하여 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (160 mg, 49.8% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 516.6 (M+H); rt 0.79 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0x50mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

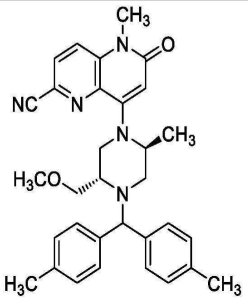
[2778] 실시예 1155: 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2779] THF (2 mL) 중 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (30 mg, 0.06 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 NaH (4.65 mg, 0.12 mmol, 60%)를 첨가하였다. 5 분 동안 교반한 후, 메틸 아이오다이드 (5.46 μL, 0.09 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉수로 켄칭하고, EtOAc (3 X 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 40 %B에서 3 분 유지, 15 분에 걸쳐 40-61 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (5.9

mg, 18.2% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 530.2 (M+H); rt 2.286 분; (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1)mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1H), 8.03-8.10 (m, 1H), 7.50-7.64 (m, 4H), 7.06-7.21 (m, 4H), 6.07 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.64 -4.75 (m, 1H), 3.64-3.76 (m, 3H), 3.49-3.55 (m, 4H) 3.05 (s, 3H) 3.00 (td, J=6.24, 1.47 Hz, 1H) 2.81-2.88 (m, 1H) 2.35-2.42 (m, 1H) 1.29 (d, J = 6.36 Hz, 3H).

[2780] 합성 순서 중 (4,4'-(브로모메틸렌)비스(플루오로벤젠)을 적절한 벤즈히드릴 브로마이드로 교체하여, 표 41의 실시예를 실시예 1155에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 피페라진으로부터 제조하였다.

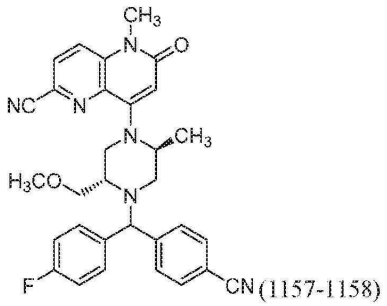
[2781] 표 41

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
1156		2.52 A	522.3	H

[2782]

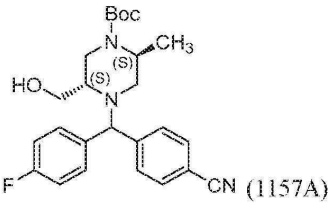
[2783] 실시예 1157 및 1158

[2784] 8-((2S,5S)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[2785]

[2786] 중간체 1157A: tert-부틸 (2S,5S)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트

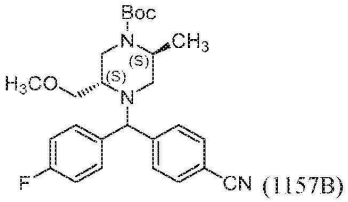


[2787]

[2788] 아세토니트릴 (10 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (250 mg, 1.09 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (1.9 mL, 11 mmol)를 첨가하였다. 5 분 후, 4-(브로모(4-플루오로페닐)메틸)벤조니트릴 (315 mg, 1.09 mmol)을 첨가하고, 이어서 80 ℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피 (DCM 중 0-10% MeOH; 12 g 칼럼)에 의해

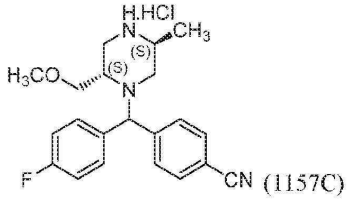
정제하여 tert-부틸 (2S,5S)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (250 mg, 52.4% 수율)를 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. LCMS: m/z, 438.3 (M-H); rt 1.96 및 2.04 분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴(5:95), 방법: %B: 0 분-20:2 분-100:2.3 분-100, 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2789] 중간체 1157B: tert-부틸 (2S,5S)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트

[2790] 

[2791] THF (2 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.46 mmol)의 용액에 0 ℃에서 NaH (32.8 mg, 1.37 mmol, 60%)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (0.09 mL, 1.4 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시켰다. 반응물을 빙냉수로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 5-10% MeOH; 12 g 칼럼)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5S)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (140 mg, 67.8% 수율)를 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. LCMS: m/z, 454.3 (M+H); rt 2.16 및 2.18 분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 방법: %B: 0 분-20:2 분-100:2.3 분-100, 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2792] 중간체 1157C: 4-((4-플루오로페닐)((2S,5S)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)메틸)벤조니트릴 히드로클로라이드

[2793] 

[2794] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200mg, 0.44 mmol)의 용액에 0 ℃에서 디옥산 중 4N HCl (1.1 mL, 4.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 4-((4-플루오로페닐)((2S,5S)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)메틸)벤조니트릴 (140 mg, 90% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 354.4 (M+H); rt 1.45 분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 방법: %B: 0 분-20:2 분-100:2.3 분-100, 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2795] 실시예 1157 및 1158: 8-((2S,5S)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2796] 아세토니트릴 (4 mL) 중 4-((4-플루오로페닐)((2S,5S)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)메틸)벤조니트릴 (140 mg, 0.4 mmol)의 용액에 순차적으로 실온에서 DIPEA (0.7 mL, 3.96 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (158 mg, 0.475 mmol)를 첨가하고, 이어서 80 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (헥산 중 75-90% EtOAc; 12 g 칼럼)에 의해 정제하여 8-((2S,5S)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로

페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴을 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. 부분입체이성질체 혼합물을 정제용 HPLC 방법에 의해 다음과 같은 칼럼으로 정제하였다: 칼럼: YMC EXRS (250mm x 20mm ID, 5μm); 이동상 A= 물 pH-9.5 중 10 mM 중탄산암모늄; 이동상 B= 아세토니트릴: MeOH (50: 50); 유량: 20 mL/분; 구배: 20 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 1 분 유지. 분획을 농축시켜 실시예 1157 (20 mg, 9.13% 수율) 및 실시예 1158 (20 mg, 9.13% 수율)를 수득하였다.

[2797] 실시예 1157: LCMS: 537.2 m/z, (M+H); rt 3.260 분 칼럼: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98); 유량: 1 mL/분; 구배: 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1 H), 8.05-8.09 (m, 1 H), 7.72-7.81 (m, 4 H), 7.59-7.65 (m, 2 H), 7.14-7.21 (m, 2 H), 6.07 (s, 1 H), 5.11 (s, 1 H), 4.67-4.76 (m, 1 H), 3.66-3.73 (m, 3 H), 3.56 (br d, J=3.0 Hz, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.05 (s, 3 H), 2.97-3.03 (m, 1 H), 2.86-2.93 (m, 1 H), 2.34-2.37 (m, 1 H), 1.30 (d, J=6.5 Hz, 3 H).

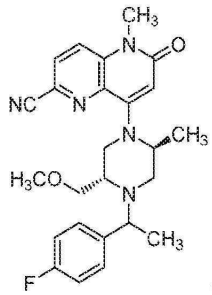
[2798] 실시예 1158: LCMS: 537.2 m/z, (M+H); rt 3.307 분 칼럼: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 X 3 mm-2.6 μm), 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2);

[2799] 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98); 유량: 1 mL/분; 구배: 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1 H), 8.05-8.10 (m, 1 H), 7.77-7.83 (m, 4 H), 7.57 (dd, J=8.8, 5.8 Hz, 2 H), 7.15 (t, J=8.8 Hz, 2 H), 6.06 (s, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 4.68 (br s, 1 H), 3.60-3.84 (m, 3 H), 3.54-3.58 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.06 (s, 3 H), 2.95-3.02 (m, 1 H), 2.83-2.89 (m, 1 H), 2.36-2.42 (m, 1 H), 1.30 (d, J=6.5 Hz, 3 H).

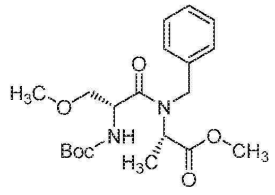
[2800] 실시예 1159 및 1160

[2801] 8-((2S,5S)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-

[2802] 1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2803]  (1159-1160)

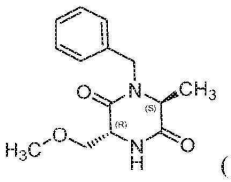
[2804] 중간체 1159A: 메틸 N-벤질-N-(N-(tert-부톡시카르보닐)-O-메틸-D-세릴)-L-알라니네이트

[2805]  (1159A)

[2806] DMF (10 mL) 중 메틸 벤질-L-알라니네이트 (1 g, 5.17 mmol)의 용액에 HATU (2.95 g, 7.76 mmol), DIPEA (2.71 mL, 15.52 mmol)에 이어서 N-(tert-부톡시카르보닐)-O-메틸-D-세린 (1.13 g, 5.17 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2x50mL)로 추출하고, 물 (30 mL), 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/석유 에테르; 24 g 칼럼)에 의해 정제하여 메틸 N-벤질-N-(N-(tert-부톡시카르보닐)-O-메틸-D-세릴)-L-알라니네이트 (1.6 g, 77% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 395.2 (M+H); rt 2.75 분. (LCMS

방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2807] 중간체 1159B: (3S,6R)-1-벤질-6-(메톡시메틸)-3-메틸피페라진-2,5-디온

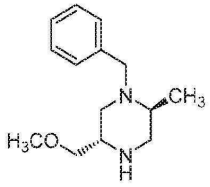


(1159B)

[2808]

[2809] 0 ℃에서 DCM (10 mL) 중 메틸 N-벤질-N-(N-(tert-부톡시카르보닐)-O-메틸-D-세릴)-L-알라니네이트 (1.3g, 3.30 mmol)의 용액에 TFA (3.81 mL, 49.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (0-10% MeOH/클로로포름; 24 g 칼럼)에 의해 정제하여 (3S,6R)-1-벤질-6-(메톡시메틸)-3-메틸피페라진-2,5-디온 (0.6 g, 68.0% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 263.2 (M+H); rt 1.34 분. (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2810] 중간체 1159C: (2S,5S)-1-벤질-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진

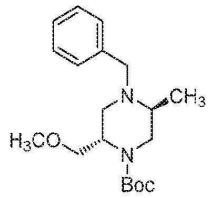


(1159C)

[2811]

[2812] 테트라히드로푸란 (7 mL) 중 (3S, 6R)-1-벤질-3-(메톡시메틸)-6-메틸피페라진-2,5-디온 (1.3 g, 4.96 mmol)의 교반 용액을 0 ℃로 냉각시키고, BH_3-THF (24.8 mL, 24.8 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 65 ℃에서 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시켰다. 반응물을 MeOH (5 mL) 및 HCl (11 N, 0.5 mL)로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (2S,5S)-1-벤질-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진 (0.8 g, 68.2% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 235.4 (M+H); rt 0.43 분. (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2813] 중간체 1159D: (2S,5S)-4-벤질-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트



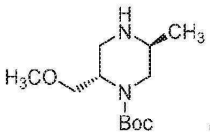
(1159D)

[2814]

[2815] DCM (15 mL) 중 (2S,5S)-1-벤질-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진 (0.8 g, 3.41mmol)의 용액에 TEA (0.714 mL, 5.12 mmol) 및 Boc-무수물 (0.793 mL,3.41 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 x 30 mL)로 추출하고, 빙냉수 (20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0-50% EtOAc; 24 g 실리카 칼럼)에 의해 정제하여 (2S,5S)-4-벤질-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.4 g, 35.0% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 335.2 (M+H); rt 3.75 분. (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM

포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27 ℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2816] 중간체 1159E: tert부틸(2S,5S)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트

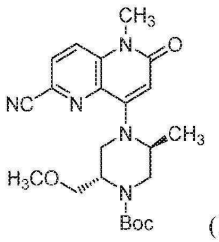


(1159E)

[2817]

[2818] MeOH (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-4-벤질-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.4 g, 1.2 mmol)의 교반 용액에 10% Pd-C (0.04 g, 0.36 mmol) 및 AcOH (0.07 mL, 1.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 kg 압력 하에 실온에서 수소화하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드로부터 여과하고, 과량의 메탄올 (20 mL)로 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸(2S,5S)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (250 mg, 85% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.94-4.11 (m, 1 H), 3.40-3.64 (m, 2 H), 3.20-3.29 (m, 3 H), 2.94-3.11 (m, 2 H), 2.65 (br d, J=13.6 Hz, 1 H), 1.95-1.92 (m, 2 H), 1.40 (d, J=1.5 Hz, 9 H), 0.92-1.10 (m, 3 H).

[2819] 중간체 1159F: tert-부틸(2S,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트

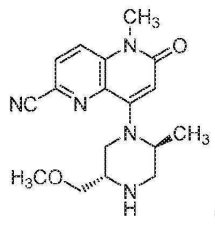


(1159F)

[2820]

[2821] 아세토니트릴 (2 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.25 g, 0.75 mmol)의 용액에 중탄산나트륨 (0.32 g, 3.75 mmol) 및 tert-부틸 (2S,5S)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.18 g, 0.75 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (석유 에테르 중 0-100% EtOAc; 24 g 칼럼)에 의해 정제하여 tert-부틸(2S,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 39.3% 수율)를 수득하였다. LCMS:428.2 m/z, (M+H); rt 2.66 분. (LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄:아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2822] 중간체 1159G: 8-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1159G)

[2823]

[2824] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.35 mmol)의 용액에 0 ℃에서 2,6-루티딘 (0.245 mL, 2.11 mmol) 및 TMS-OTf (0.45 mL, 2.46 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고 아세토니트릴 (2 x 10 mL)에 의해 공증류하여 8-((2S,5S)-5-

(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (120 mg, 89% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 328.2 (M+H); rt 0.52 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2825] 실시예 1159 및 1160: 8-((2S,5S)-4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

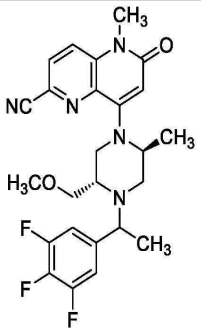
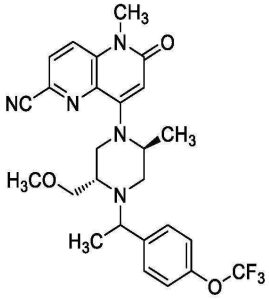
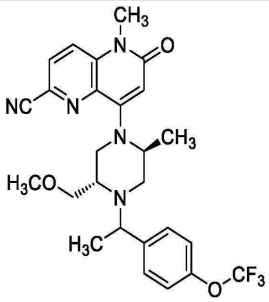
[2826] 아세토니트릴 (2 mL) 중 8-((2S,5S)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (70 mg, 0.214 mmol)의 용액에 1-(1-브로모에틸)-4-플루오로벤젠 (65.1 mg, 0.32 mmol) 및 중탄산나트륨 (35.9 mg, 0.43 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 EtOAc (2 X 25 mL)로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC로 정제하였다. 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 18 %B에서 2 분 유지, 25 분에 걸쳐 18-59 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 15mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 부분입체이성질체 혼합물을 정제용 HPLC 방법에 의해 다음과 같은 칼럼으로 정제하였다: 칼럼: 셀룰로스-4 (250 x 4.6 mm) 5 μm, 이동상: 아세토니트릴 중 0.1% DEA; 유량: 1.0 mL/분, 그리고 칼럼 분획을 농축시켜 실시예 1159 (3.9 mg, 4% 수율) 및 실시예 1160 (3.6 mg, 4% 수율)을 수득하였다.

[2827] 실시예 1159: LCMS: 450.2 m/z, (M+H); rt 2.11 분; 칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 XP (50 x 2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.14 (m, 1H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 5.9,8.6 Hz, 2H), 7.18 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.04 (s, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.71-3.61(m, 1H), 3.57-3.45 (m, 5H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.94 (dd, J = 3.7, 11.5 Hz, 1H), 2.82 -2.73 (m, 2H),1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.21 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[2828] 실시예 1160: LCMS: 450.2 m/z, (M+H); rt 2.13 분. 칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 XP (50 x 2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 유량: 1.1mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.12 (m, 1H), 8.10-8.02 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 5.6, 8.6 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.47 (br dd, J = 1.6, 3.3 Hz, 1H), 3.93-3.86 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.63 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.56-3.48 (m, 4H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.72 (dd, J =3.2, 11.7 Hz, 1H), 2.27-2.18 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[2829] 합성 순서 중 1-(1-브로모에틸)-4-플루오로벤젠을 적절한 벤질 브로마이드로 교체하여, 표 42의 실시예를 실시예 1159 및 1160에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

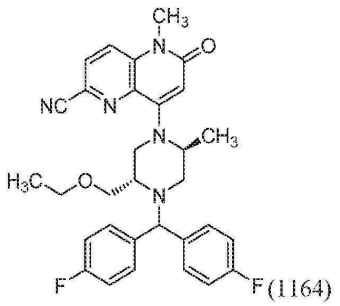
[2830] 표 42

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
1161		2.13 A	472.1	H
1162		2.34 A	516.2	H
1163		2.36 A	516.2	H

[2831]

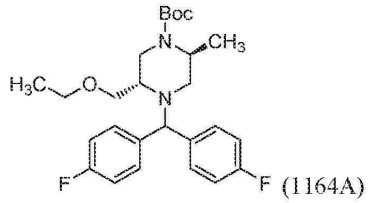
[2832] 실시예 1164

[2833] 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(에톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[2834]

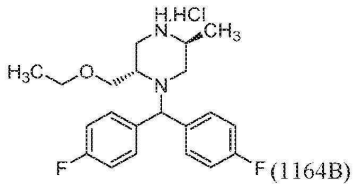
[2835] 중간체 1164A: tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(에톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트

[2836] 

(1164A)

[2837] THF (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.23 mmol)의 빙냉 교반 용액에 수소화나트륨 (11.1 mg, 0.46 mmol)을 아르곤 하에 첨가하고 10 분 동안 교반하였다. 아이오도에탄 (0.04 mL, 0.46 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 6 시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉수로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3X30 mL)로 추출하였다. 유기부를 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 12 g 플래쉬 칼럼을 사용하여 40-60% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-5-(에톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (45 mg, 42.3% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 461.6 (M+H); rt 1.68 분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴(5:95), 방법: %B: 0 분-20:2 분-100:2.3 분-100; 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2838] 중간체 1164B: (2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(에톡시메틸)-5-메틸피페라진 히드로클로라이드

[2839] 

(1164B)

[2840] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(에톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (40 mg, 0.09 mmol)의 교반 용액에 실온에서 HCl (디옥산 중 4 N) (0.217 mL, 0.87 mmol)을 적가하였다. 4 시간 동안 교반한 후, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 디에틸 에테르로 연화처리하여 (2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(에톡시메틸)-5-메틸피페라진 히드로클로라이드 (30 mg, 87% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 361.5 (M+H); rt 1.72 분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 방법: %B: 0 분-20:2 분-100:2.3 분-100; 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2841] 실시예 1164

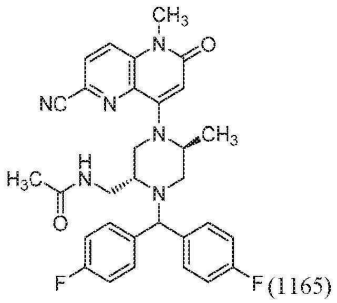
[2842] 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(에톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2843] 아세토니트릴 (1 mL) 중 (2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(에톡시메틸)-5-메틸피페라진 히드로클로라이드 (30 mg, 0.076 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (0.04 mL, 0.23 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (25.2 mg, 0.08 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC로 정제하였다. 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20 분에 걸쳐 15-50 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 15 mL/분. 분획 수집을 MS 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발으로부터 건조시켜 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(에톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (16 mg, 38.6% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 544.2 (M+H); rt 2.408 분. (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x2.1)mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11-8.19 (m, 1 H), 8.01-8.10 (m, 1 H), 7.45-7.64 (m, 4 H), 7.15 (dt, J=11.19, 8.83

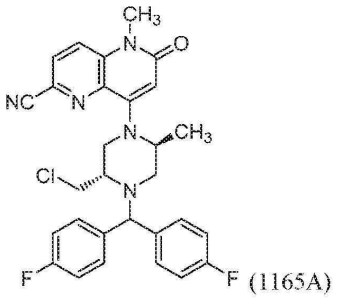
Hz, 4 H), 6.09 (s, 1 H), 5.00 (s, 1H), 4.64-4.76 (m, 1 H), 3.61-3.76 (m, 3 H), 3.47-3.60 (m, 4 H), 3.11-3.27 (m, 2 H), 2.95-3.04 (m, 1 H), 2.85 (dd, J=11.49, 3.42 Hz, 1 H), 2.35-2.42 (m, 1H), 1.30 (d, J=6.60 Hz, 3 H), 0.94 (t, J=6.97 Hz, 3 H).

[2844] 실시예 1165

[2845] N-(((2R,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-메틸피페라진-2-일)메틸)아세트아미드

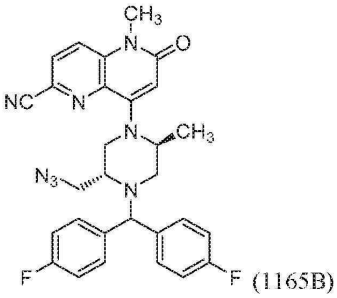
[2846] 
(1165)

[2847] 중간체 1165A: 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(클로로메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2848] 
(1165A)

[2849] DCM (5 mL) 중 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (170 mg, 0.33 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 0 ℃에서 순차적으로 트리에틸아민 (0.14 mL, 1 mmol), 메실-Cl (0.05 mL, 0.66 mmol) 및 촉매량의 DMAP를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (2 X 30 mL)으로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(클로로메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (150 mg, 85% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 534.2 (M+H); rt 2.08 분. (LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴(5:95), 방법: %B: 0 분-20:2 분-100:2.3 분-100; 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

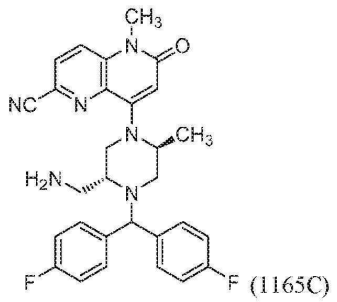
[2850] 중간체 1165B: 8-((2S,5S)-5-(아지도메틸)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2851] 
(1165B)

[2852] DMF (3 mL) 중 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(클로로메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (70 mg, 0.13 mmol)의 교반 용액에 실온에서 아지드화나트륨

(25.6 mg, 0.39 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc (3 X 30 mL)로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 12 g 플래쉬 칼럼을 사용하여 석유 에테르 중 25-100% EtOAc로 용리시키면서 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 8-((2S,5S)-5-(아지도메틸)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (60 mg, 85% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 541.2 (M+H); rt 2.07 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2853] 중간체 1165C: 8-((2S,5R)-5-(아미노메틸)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2854] 
(1165C)

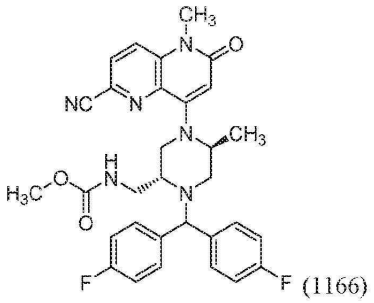
[2855] THF (2 mL)/물 (1 mL) 중 8-((2S,5S)-5-(아지도메틸)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (60 mg, 0.11 mmol)의 교반 용액에, 트리페닐포스핀 (87 mg, 0.33 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65 ℃에서 6 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하고, 톨루엔 (3 X 5 mL)에 의해 공증류하고, 건조시켜 8-((2S,5R)-5-(아미노메틸)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (50 mg, 88% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 515.4 (M+H); rt 1.49 분. (LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2856] 실시예 1165: N-(((2R,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-메틸피페라진-2-일)메틸)아세트아미드

[2857] 피리딘 (1 mL) 중 8-((2S,5R)-5-(아미노메틸)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (25 mg, 0.05 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 Ac_2O (0.02 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (3 X 20 mL)으로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC로 정제하였다. 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 아세토니트릴; 구배: 20 분에 걸쳐 15-50 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 15 mL/분. 분획 수집을 MS 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발으로부터 건조시켜 N-(((2R,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-메틸피페라진-2-일)메틸)아세트아미드 (2 mg, 7.10% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 557.3 (M+H); rt 1.98 분. (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x2.1)mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.10 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.54 (ddd, J = 5.9, 8.7, 15.0 Hz, 4H), 7.45 (br t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 5.6, 8.6 Hz, 4H), 6.03 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.91-4.73 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 5H), 3.41 (br s, 2H), 3.02-2.85 (m, 2H), 2.35 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[2858] 실시예 1166

[2859] 메틸 (((2R,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-메틸피페라진-2-일)메틸)카르바메이트



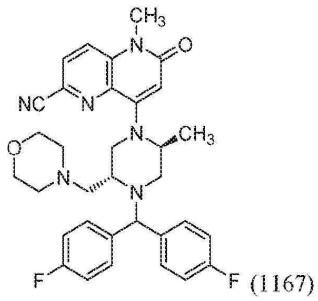
(1166)

[2860]

[2861] DCM (1 mL) 중 8-((2S,5R)-5-(아미노메틸)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (25 mg, 0.05 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 순차적으로 DIPEA (0.025 mL, 0.146 mmol), 메틸 클로로포르메이트 (8 μL, 0.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (3 X 20 mL)으로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC로 하기 조건에서 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 19 x 150 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 아세토니트릴; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발으로부터 건조시켜 메틸 (((2R,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-메틸피페라진-2-일)메틸)카르바메이트 (1 mg, 3.6% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 573.3 (M+H); rt 2.121 분. (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.09-8.00 (m, 1H), 7.63-7.44 (m, 4H), 7.22-7.07 (m, 4H), 6.85 (br d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.90-4.75 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 5H), 3.36 (br s, 5H), 3.04-2.91 (m, 2H), 2.35 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.18 (br d, J = 6.4 Hz, 3H).

[2862] 실시예 1167

[2863] 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸-5-(모르폴리노메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1167)

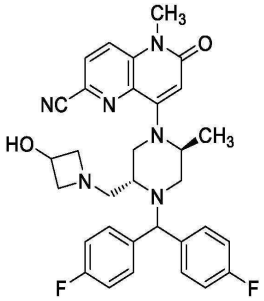
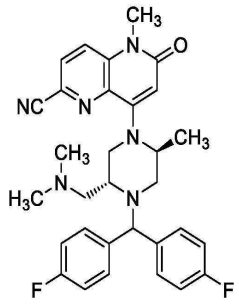
[2864]

[2865] 아세토니트릴 (3 mL) 중 8-((2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(클로로메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (70 mg, 0.13 mmol)의 교반 용액에 실온에서 순차적으로 탄산칼륨 (54.3 mg, 0.39 mmol), 아이오딘화칼륨 (37.0 mg, 0.22 mmol), 모르폴린 (0.02 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 ℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 시린지 필터로 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC로 하기 조건에서 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 함유; 구배: 20 %B에서 2 분 유지, 25 분에 걸쳐 20-60 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 MS 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발으로부터 건조시켜 8-((2S,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸-5-(모르폴리노메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프

티리딘-2-카르보니트릴 (16 mg, 20.88% 수율)으로부터 수득하였다. LCMS: m/z, 585.2 (M+H); rt 2.325 분. (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12-8.19 (m, 1 H) 8.01-8.09 (m, 1 H) 7.48-7.67 (m, 4 H) 7.15 (dt, J=11.86, 8.86 Hz, 4 H) 6.19 (s, 1 H) 4.94 (s, 1H) 4.64-4.75 (m, 1 H) 3.82-3.92 (m, 1 H) 3.60 (br dd, J=12.84, 2.08 Hz, 1 H) 3.51 (s, 3 H) 3.24-3.32 (m, 3 H) 2.95-3.07 (m, 1 H) 2.81 (dd, J=11.86,3.30 Hz, 1 H) 2.60 (br t, J=11.00 Hz, 1 H) 2.32-2.44 (m, 2 H) 1.92-2.02 (m, 2 H) 1.74-1.90 (m, 2 H) 1.35 (d, J=6.60 Hz, 3 H). 하나의 양성자 피크가 물 피크와 병합됨.

[2866] 합성 순서 중 모르폴린을 적절한 아민으로 교체하여, 표 43의 실시예를 실시예 1167에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다. 반응 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여 순수한 생성물을 수득하였다.

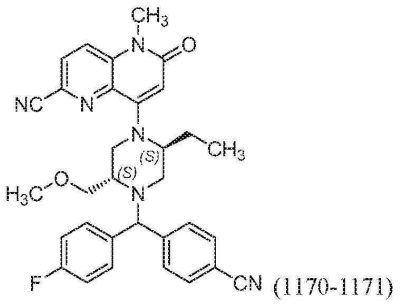
[2867] 표 43

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
1168		1.91 A	571.2	H
1169		2.15 A	543.2	H

[2868]

[2869] 실시예 1170 및 1171

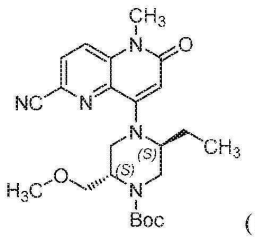
[2870] 8-((2S,5S)-4-((4-시아노페닐) (4-플루오로페닐) 메틸)-2-에틸-5-(메톡시메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1170-1171)

[2871]

[2872] 중간체 1170A: tert-부틸 (2S,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-에틸-2-(메톡시메틸) 피페라진-1-카르복실레이트

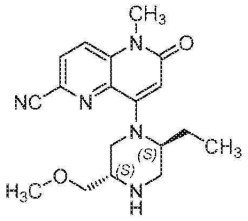


(1170A)

[2873]

[2874] 합성 순서 중 메틸 벤질-L-알라니네이트를 메틸 (S)-2-(벤질아미노)부타노에이트로 교체하여, 중간체 1170A를 중간체 1159F에 기재된 일반적 절차에 따라 합성하였다. LCMS: m/z, 386.2, (M+H-56); rt-1.67 분. LCMS 방법 칼럼 명칭: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm 완충제: 10 mM 아세트산암모늄 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95) 방법: %B:0 분-20:2 분 -100:2.2 분-100 유량: 0.7 mL/분.

[2875] 중간체 1170B: 8-((2S,5S)-2-에틸-5-(메톡시메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴. TFA 염



(1170B)

[2876]

[2877] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-에틸-2-(메톡시메틸) 피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.23 mmol)의 용액에 0 ℃에서 TFA (0.02 mL, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 8-((2S,5S)-2-에틸-5-(메톡시메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA 염 (60 mg, 78% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 342.2, (M+H); rt-0.77 분. LCMS 방법 칼럼 명칭: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm 완충제: 10 mM 아세트산암모늄 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95) 방법: %B:0 분-20:2 분 -100:2.2 분-100 유량: 0.7 mL/분.

[2878] 실시예 1170 및 1171: 8-((2S,5S)-4-((4-시아노페닐) (4-플루오로페닐) 메틸)-2-에틸-5-(메톡시메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2879] 아세토니트릴 (4 mL) 중 8-((2S,5S)-2-에틸-5-(메톡시메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA 염 (60 mg, 0.18 mmol)의 용액에 실온에서 중탄산나트륨 (14.8 mg, 0.18 mmol)을 첨가하였다. 5 분 후, 4-(브로모(4-플루오로페닐)메틸)벤조니트릴 (51.0 mg, 0.18 mmol)을 첨가하고, 이어서 85 ℃에서 14 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC로부터 정제하였다. 칼럼:X-브리지페닐 (250 x19) mm 5 μm 이동상 A- 물 중 10 mM 아세트산암모늄, pH:4.5 이동상 B- 아세토니트릴: 메탄올 (1:1) 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발으로부터 건조시켜 실시예 1170 (5.4 mg, 5.0% 수율) 및 실시예 1171 (4.8 mg, 4.76% 수율)을 수득하였다.

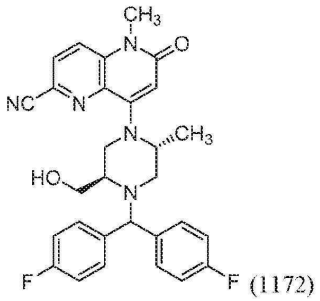
[2880] 실시예 1170: LCMS: m/z, 551.2 (M+H); rt 2.16 분. (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.63 (dd, J=8.7, 5.5 Hz, 2H), 7.17 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.44 (br. s., 1H), 3.76 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.68-3.61 (m, 2H), 3.60-3.53 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 4H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.42 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.16-2.06 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.76 (br. s., 1H), 0.67 (t, J=7.5 Hz, 3H).

[2881] 실시예 A1171: LCMS: m/z, 551.2 (M+H); rt 2.16 분. (LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토

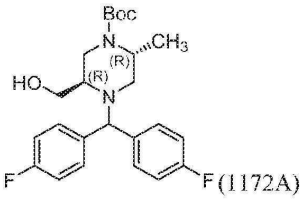
니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 4H), 7.57 (dd, J=8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.16 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.41 (br. s., 1H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.65-3.50 (m, 5H), 3.03 (s, 3H), 2.95 (br. s., 1H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.47 (d, J=12.5 Hz, 1H), 2.21-2.06 (m, 1H), 1.88-1.74 (m, 1H), 0.67 (t, J=7.3 Hz, 3H).

[2882] 실시예 1172

[2883] 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

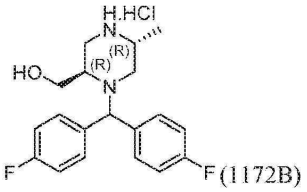
[2884] 
(1172)

[2885] 중간체 1172A: tert-부틸 (2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트카르복실레이트

[2886] 
(1172A)

[2887] 아세토니트릴 (5 mL) 중 tert-부틸 (2R,5R)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.43 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (0.76 mL, 4.34 mmol)를 첨가하였다. 5 분 후, 4,4'-(브로모메틸렌) 비스(플루오로벤젠) (148 mg, 0.52 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하고, 조 생성물을 콤비플래쉬로 12 g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 DCM 중 5-10% MeOH로 용리시키면서 정제하였다. 필요한 분획을 농축시켜 tert-부틸 (2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (130 mg, 69.2% 수율)를 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z,433.4 (M+H); rt 2.15 분. LCMS 방법 칼럼 명칭: 액퀴티 UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 μm 완충제:10 mM 아세트산암모늄 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95) 방법: %B: 0 분-20:2 분 -100: 2.2 분-100 유량: 0.7 mL/분.

[2888] 중간체 1172B: ((2R,5R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-메틸피페라진-2-일) 메탄올 히드로클로라이드

[2889] 
(1172B)

[2890] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 (2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.23 mmol)의 용액에 0 ℃에서 디옥산 중 4 N HCl (0.58 mL, 2.31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 고체 물질을 건조시켜 ((2R,5R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-메틸피페라진-2-일)메탄올 히드로클로라이드 (70 mg, 91% 수율)를 점착성 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 333.2 (M+H); rt 1.44 분. LCMS 방법 칼럼 명칭: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm 완충제: 10 mM 아세트산암모늄 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5)

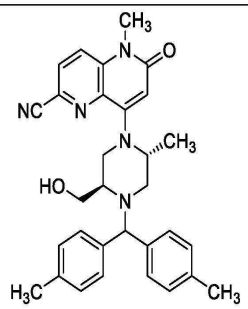
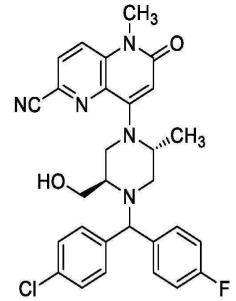
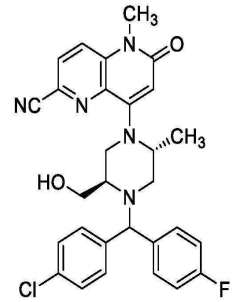
이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95) 방법: %B: 0 분-20:2 분 -100: 2.2 분-100 유량: 0.7 mL/분.

[2891] 실시예 1172: 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2892] 아세토니트릴 (2 mL) 중 ((2R,5R)-1-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-5-메틸피페라진-2-일) 메탄올 히드로클로라이드 (59.8 mg, 0.18 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (0.08 mL, 0.54 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고, 아세토니트릴 (2 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (50 mg, 0.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 HPLC로 정제하였다. 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15 %B에서 2 분 유지, 25 분에 걸쳐 15-55 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집은 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발으로부터 건조시켜 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (3.2 mg, 4.00% 수율)을 수득하였다; LCMS: m/z, 516.3 (M+H); rt 2.10 분. LCMS 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 XP(50 x 2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.59 (dd, J=5.6, 8.8 Hz, 2H), 7.53 (dd, J=5.6, 8.6 Hz, 2H), 7.20-7.05 (m, 4H),6.13 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.85-4.74 (m, 1H), 4.36 (t, J=4.6 Hz, 1H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.55-3.47 (m, 3H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.35 (br dd, J=1.7, 13.4 Hz, 1H), 1.24 (d, J=6.6 Hz, 3H).

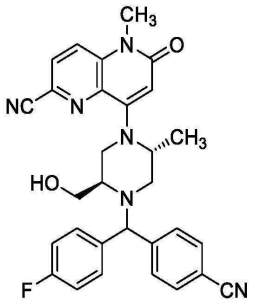
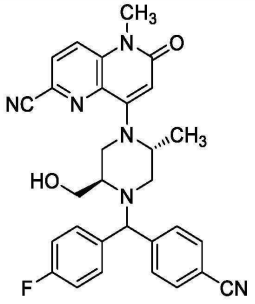
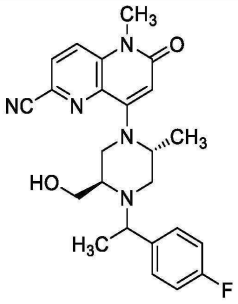
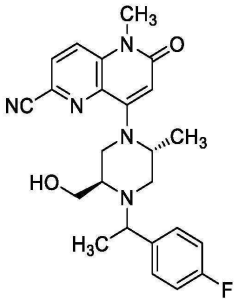
[2893] 합성 순서 중 4,4'-(브로모메틸렌)비스(플루오로벤젠)를 적절한 벤즈히드릴 브로마이드 또는 벤질 브로마이드로 교체하여, 표 44의 실시예를 실시예 1172에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다. 합성에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

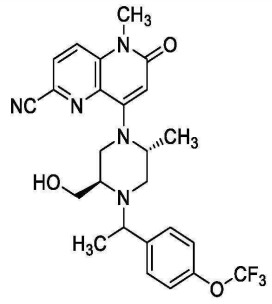
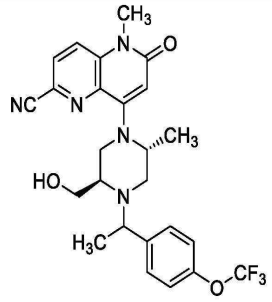
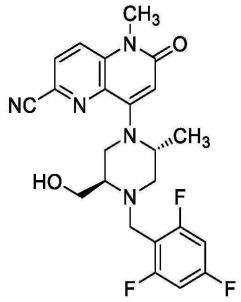
[2894] 표 44

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
1173		2.27 A	508.3	H
1174		2.20 A	533.2	H
1175		2.22 A	533.1	H

[2895]

[2896]

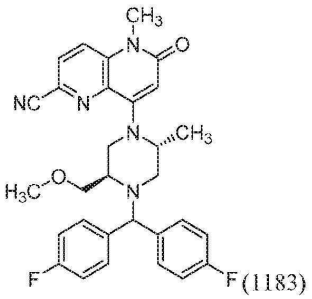
1176		1.91 A	523.2	H
1177		1.85 A	523.2	H
1178		1.79 A	436.1	H
1179		1.80 A	436.1	H

1180		2.07 A	502.1	H
1181		2.09 A	502.2	H
1182		1.73 A	458.2	H

[2897]

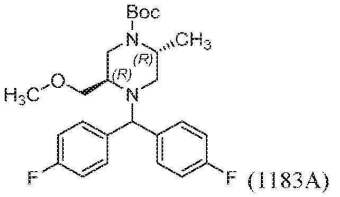
[2898] 실시예 1183

[2899] 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[2900]

[2901] 중간체 1183A: tert-부틸 (2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트

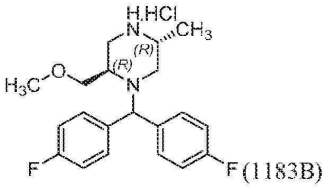


[2902]

[2903] THF (4 mL) 중 tert-부틸 (2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.35 mmol)의 용액에 0 ℃에서 NaH (20.8 mg, 0.87 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (0.07 mL, 1.04 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에 도달하도록

하고, 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시켰다. 반응물을 빙냉수로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 77% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 447.4 (M+H); rt 2.33 분. LCMS 방법 칼럼 명칭: 액퀴티 UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 μm 완충제: 10 mM 아세트산암모늄 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95) 방법: %B:0 분-20:2 분 -100:2.2 분-100 유량: 0.7 mL/분.

[2904] 중간체 1183B: (2R,5R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진 히드로클로라이드

[2905] 

(1183B)

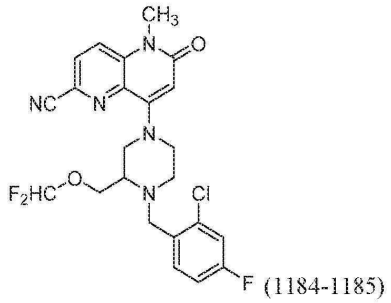
[2906] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 (2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.23 mmol)의 용액에 0 ℃에서 디옥산 중 4 M HCl (1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하도록 하고, 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 (2R,5R)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진 히드로클로라이드 (65 mg, 84% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 347.3 (M+H); rt 1.49 분. LCMS 방법 칼럼 명칭: 액퀴티 UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 μm 완충제: 10 mM 아세트산암모늄 이동상 A: 완충제: 아세토니트릴 (95:5) 이동상 B: 완충제: 아세토니트릴 (5:95) 방법: %B:0 분-20:2 분 -100:2.2 분-100 유량: 0.7 mL/분.

[2907] 실시예 1183: 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2908] 아세토니트릴 (4 mL) 중 (2R,5R)-1-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진 히드로클로라이드 (50 mg, 0.14 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (0.03 mL, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 5 분 후, 6-시아노-,1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (48.1 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 18 %B에서 2 분 유지, 25 분에 걸쳐 18-67 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발으로부터 건조시켜 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (14.4 mg, 18.8% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 530.2 (M+H); rt 2.31 분. 칼럼: 워터스 엑스브리지 BEH C18 XP (50 x 2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 온도: 50 ℃; 구배: 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 유량: 1.1 mL/분. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10-8.18 (m, 1 H), 8.01-8.08 (m, 1 H), 7.46-7.68 (m, 4 H), 7.14 (dt, J=11.74, 8.80 Hz, 4 H), 6.05 (s, 1 H), 4.98 (s, 1H), 4.60-4.75 (m, 1 H), 3.63-3.79 (m, 3 H), 3.45-3.57 (m, 4 H), 3.04 (s, 4 H), 2.83 (br dd, J=11.74, 3.18 Hz, 1 H), 2.37 (br d, J=11.25 Hz, 1 H), 1.28 (d, J=6.36 Hz, 3 H).

[2909] 실시예 1184 및 1185

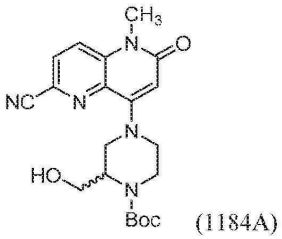
[2910] 8-(4-(2-클로로-4-플루오로벤질)-3-((디플루오로메톡시)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1184-1185)

[2911]

[2912] 중간체 1184A: tert-부틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트

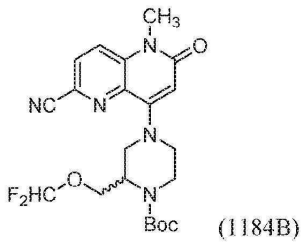


(1184A)

[2913]

[2914] 아세토니트릴 (15 mL) 중 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (3.47 g, 10.4 mmol)의 용액에 tert-부틸 2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (1.5 g, 6.94 mmol)에 이어서 DIPEA (3.63 mL, 20.81 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (150 mL X 2)에 의해 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 플러싱하고, Na_2SO_4상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (5-10% 메탄올/클로로포름; 40 g 실리카 겔 칼럼)에 의해 정제하여 tert-부틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (2.415 g, 6.05 mmol, 87% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z = 400.1 (M+H); rt 1.18 분. (LCMS 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2915] 중간체 1184B: tert-부틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-((디플루오로메톡시)메틸)피페라진-1-카르복실레이트



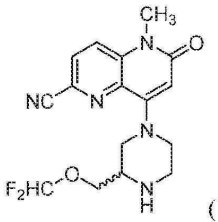
(1184B)

[2916]

[2917] CH_2Cl_2 (3 mL)/물 (3 mL) 중 tert-부틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-(히드록시메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.27 g, 0.68 mmol)의 용액에 아세트산칼륨 (0.27 g, 2.7 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고, (브로모디플루오로메틸)트리메틸실란 (1.05 mL, 6.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10 시간 동안 교반하였다. 10 시간 후, 반응 혼합물을 CH_2Cl_2 (20 mL)로 희석하고, 물 (10 mL)로 처리하고, CH_2Cl_2 (3 x 15 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켜 tert-부틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-((디플루오로메톡시)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (175 mg, 0.389 mmol, 57.6% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z = 450.1 (M+H); rt 1.50 분. (LCMS 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μ

m, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2918] 중간체 1184C: 8-(3-((디플루오로메톡시)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 HCl



(1184C)

[2919]

[2920] 에틸 아세테이트 (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2-((디플루오로메톡시)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (170 mg, 0.38 mmol)의 용액에 디옥산 중 4 N HCl (0.1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 헥산으로 연화처리하여 8-(3-((디플루오로메톡시) 메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, HCl (134 mg, 0.35 mmol, 92% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 350.1 (M+H); rt 0.88 분. (LCMS 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2921] 실시예 1184 및 1185: 8-(4-(2-클로로-4-플루오로벤질)-3-((디플루오로메톡시)메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[2922] 아세토니트릴 (3 mL) 중 8-(3-((디플루오로메톡시)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, HCl (80 mg, 0.21 mmol)의 용액에 DIPEA (0.11 mL, 0.62 mmol)에 이어서 1-(브로모메틸)-2-클로로-4-플루오로벤젠 (93 mg, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)로 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 플러싱하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 화합물을 정제용 HPLC (방법 정보: 칼럼: 키랄팩-ADH (250*4.6) 5 μm; 이동상-A:n-헥산 중 0.1% 암모니아 :70; 이동상-B: IPA 중 0.1% 암모니아:30; 유량:1mL/분)에 의해 정제하여 실시예 1184 (4.4 mg, 4.3%) 및 실시예 1185 (6.0 mg, 5.9%)를 수득하였다.

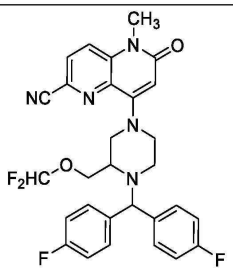
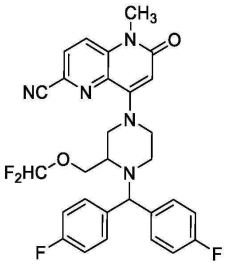
[2923] 실시예 1184: LCMS: m/z, 492.1 (M+H); rt 2.21 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22-8.15 (m, 1H), 8.13-8.05 (m, 1H), 7.61 (dd, J=6.5, 8.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.24 (dt, J=2.7, 8.4 Hz, 1H), 6.91-6.45 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.31 (dd, J=5.0, 10.6 Hz, 1H), 4.14 (dd, J=5.9, 10.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.70 (d, J=14.4 Hz, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.92-2.82 (m, 1H), 2.55 (s, 1H).

[2924] 실시예 1185: LCMS: m/z, 492.2 (M+H); rt 2.21 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21-8.16 (m, 1H), 8.13-8.05 (m, 1H), 7.61 (dd, J=6.4, 8.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=2.6, 8.9 Hz, 1H), 7.24 (dt, J=2.7, 8.6 Hz, 1H), 6.92-6.50 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.31 (dd, J=5.0, 10.6 Hz, 1H), 4.14 (dd, J=5.9, 10.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.70 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.30-3.23 (m, 1H), 3.11-3.03 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 1H), 2.55 (s, 1H).

[2925] 합성 순서 중 1-(브로모메틸)-2-클로로-4-플루오로벤젠을 적절한 벤즈히드릴 브로마이드 또는 벤질 브로마이드

로 교체하여, 표 45의 실시예를 실시예 1184 및 1185에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다. 합성에서 부분 입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

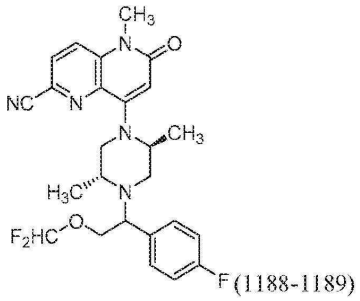
[2926] 표 45

실시예 번호	구조	LCMS RT 및 방법	M+H	입체 화학
1186		2.29 A	552.2	H
1187		2.29 A	552.2	H

[2927]

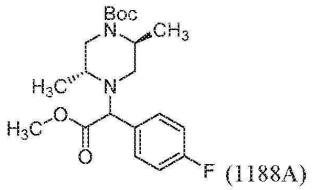
[2928] 실시예 1188 및 1189

[2929] 8-((2S,5R)-4-(2-(디플루오로메톡시)-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[2930] (1188-1189)

[2931] 중간체 1188A: tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

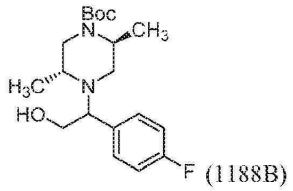


[2932] (1188A)

[2933] 아세토니트릴 (15 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.5 g, 7. mmol)의 교반 용액에 DIPEA (3.7 mL, 21 mmol) 및 메틸 2-브로모-2-(4-플루오로페닐)아세테이트 (1.9 g, 7.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃로 10 분에 걸쳐 가열하고 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 점착성 고체를 수득하였다. 조 화합물을 플래쉬 크로마토그래피 (24 g 실리카 겔 칼럼 사용; 5% -10% 에틸아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시-

2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (2.35 g, 6.18 mmol, 88% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 379.3 (M-H); rt 1.13 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

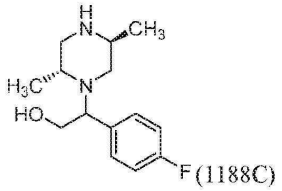
[2934] 중간체 1188B: tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트.

[2935] 

(1188B)

[2936] 에탄올 (10 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.9 g, 2.37 mmol)의 교반 용액에 $NaBH_4$ (0.45 g, 11.83 mmol) 및 염화칼슘 (1.3 g, 11.83 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 24 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 염수로 세척하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.75 g, 90% 수율)를 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z, 353.5 (M+H); rt 1.84 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

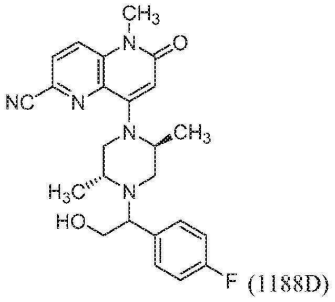
[2937] 중간체 1188C: 2-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)에탄-1-올, HCl

[2938] 

(1188C)

[2939] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.85 mmol)의 교반 용액에 디옥산 중 HCl (2 mL, 65.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 갈색 고체로서 수득하였다. 조 화합물을 DCM 및 헥산 (1:4)에 의해 연화처리하여 고체 잔류물을 수득하였다. 고체 물질을 여과하여 2-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)에탄-1-올, HCl (0.2 g, 71% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS: m/z, 253.4 (M+H); rt 0.45 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

[2940] 중간체 1188D: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴.



(1188D)

[2941]

[2942] 아세토니트릴 (8 mL) 중 2-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)에탄-1-올, HCl (208 mg, 0.72 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.31 mL, 1.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 분 동안 교반하고, 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (200 mg, 0.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃로 5 분에 걸쳐 가열하고 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트 층으로부터 여과하고, 고진공 펌프 하에 농축시켜 갈색 검을 수득하였다. 조 화합물을 플래쉬 크로마토그래피 (24 g 실리카 겔 칼럼 사용; 88% -95% 에틸아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (200 mg, 0.46 mmol, 77% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 436.2 (M+H); rt 1.12-1.15 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV).

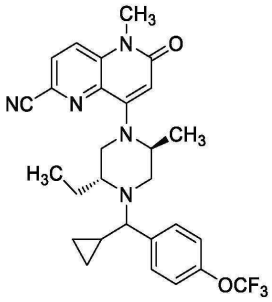
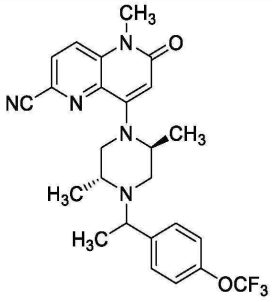
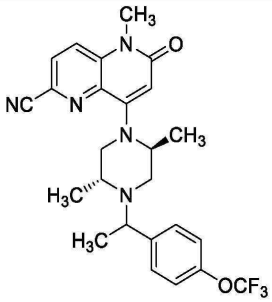
[2943] 실시예 1188 및 1189: 8-((2S,5R)-4-(2-(디플루오로메톡시)-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴.

[2944] DCM (3 mL)/물 (3 mL) 중 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (100 mg, 0.23 mmol)의 교반 용액에 (브로모디플루오로메틸) 트리메틸실란 (466 mg, 2.30 mmol) 및 KOAc (90 mg, 0.918 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (5 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 갈색 오일을 수득하였다. 조 물질을 정제용 HPLC (칼럼: 셀룰로스 4 (250 x 21.2) mm, 5 μm; 이동상: 아세토니트릴 중 0.1% DEA; 유량: 20 mL/분; 등용매)에 의해 정제하여 8-((2S,5R)-4-(2-(디플루오로메톡시)-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴을 수득하였다.

[2945] 실시예 1188: (1.0 mg, 1.94 μmol, 0.84% 수율). LCMS: m/z, 486.2 (M+H); rt 2.147 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11-8.17 (m, 1 H), 8.04-8.09 (m, 1 H), 7.43-7.53 (m, 2 H), 7.21 (t, J=8.80 Hz, 2 H), 6.63 (s, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 4.32-4.44 (m, 1H), 4.13(dd, J=10.39, 5.26 Hz, 1 H), 3.98-4.08 (m, 1 H), 3.90 (t, J=5.38 Hz, 1 H), 3.68-3.77 (m, 1H), 2.09-2.15 (m, 1 H), 3.52 (s, 4 H), 1.21 (d, J=6.36 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=6.36 Hz, 3 H).

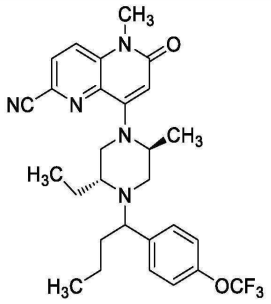
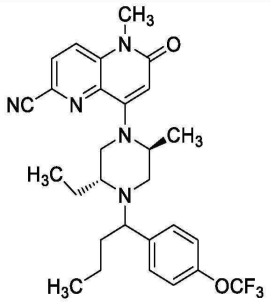
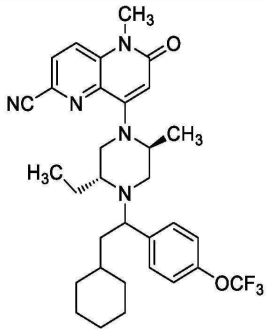
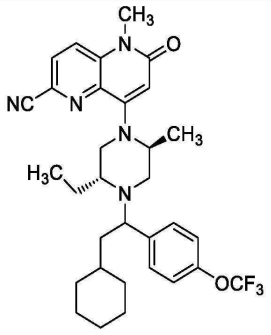
[2946] 실시예 1189: (1.0 mg, 2.06 μmol, 0.9% 수율). LCMS: m/z, 486.1 (M+H); rt 2.161 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1 H), 8.02-8.08 (m, 1 H), 7.42-7.49 (m, 2 H), 7.11-7.22 (m, 2 H), 6.56-6.67 (m, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 4.31-4.43 (m, 1 H), 4.14-4.22 (m, 1 H), 4.05 (dd, J=10.39, 6.24 Hz, 1 H), 3.82 (t, J=5.14 Hz, 1 H), 3.67-3.76 (m, 1 H), 3.52 (s, 4 H), 3.32 (m, 1H), 2.77-2.82 (m, 1 H), 2.09-2.15 (m, 1 H), 1.19 (d, J=6.11 Hz, 3 H), 1.09 (d, J=6.36 Hz, 3 H).

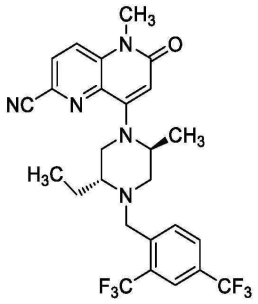
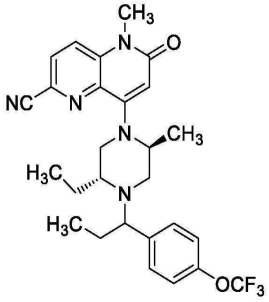
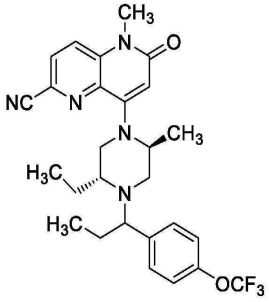
[2947] 표 46 중 실시예를 실시예 1188-1189에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다.

실시예 번호	구조	QC 방법 ID	관찰치 MS 이온	입체 화학	RT	방법
1190		2	526.1	D	1.81	A
1191		2	499.9	H	1.58	B
1192		1	499.9	H	2.53	B

[2948]

[2949]

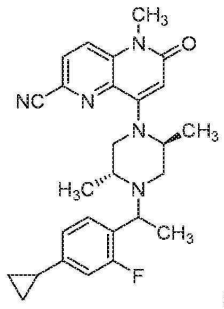
1193		1	444.1	H	2.78	A
1194		1	444.1	H	2.72	A
1195		2	582.2	H	2.09	A
1196		1	582.2	H	2.96	A

1197		1	538.3	H	2.71	A
1198		1	514.3	H	2.79	A
1199		1	514.3	H	2.68	A

[2950]

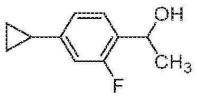
[2951] 실시예 1200 및 1201

[2952] 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[2953] (1200-1201)

[2954] 중간체 1200A: 1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)에탄-1-올

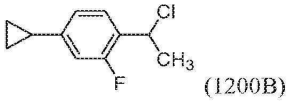


[2955] (1200A)

[2956] 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 4-시클로프로필-2-플루오로벤즈알데히드 (0.65 g, 3.96 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 5 분에 걸쳐 0 ℃에서 메틸마그네슘 클로라이드 (1.98 mL, 5.94 mmol, THF 중 3M)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄 용액 (80 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400

MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.4-7.29 (m, 1H), 6.96-6.88 (m, 1H), 6.85-6.74 (m, 1H), 5.17 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.98-4.84 (m, 1H), 1.94-1.83 (m, 1H), 1.28 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 0.97-0.86 (m, 2H), 0.68-0.58 (m, 2H).

[2957] 중간체 1200B: 1-(1-클로로에틸)-4-시클로프로필-2-플루오로벤젠

[2958] 
(1200B)

[2959] DCM (4 mL) 중 1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)에탄-1-올 (0.6 g, 3.33 mmol)의 교반 용액에 실온에서 $SOCl_2$ (0.97 mL, 13.32 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 40 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 1-(1-클로로에틸)-4-시클로프로필-2-플루오로벤젠 (0.59 g, 91% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.59-7.37 (m, 1H), 7.06-6.85 (m, 2H), 5.50-5.42 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.81 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04-0.92 (m, 2H), 0.78-0.65 (m, 2H).

[2960] 실시예 1200 및 1201: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

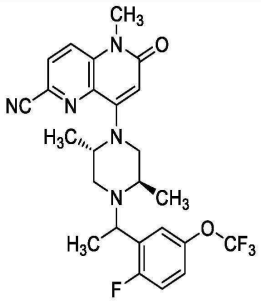
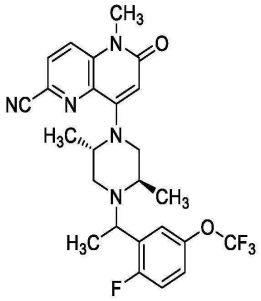
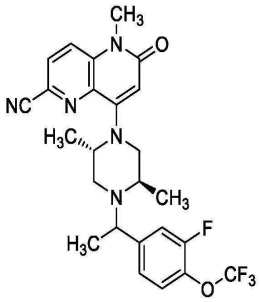
[2961] 아세토니트릴 (8 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 히드로클로라이드 염 (100 mg, 0.30 mmol)의 교반 현탁액에 실온에서 DIPEA (0.16 mL, 0.9 mmol) 및 1-(1-클로로에틸)-4-시클로프로필-2-플루오로벤젠 (71.4 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 16 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (정제용 HPLC 방법 정보: 칼럼 셀룰로스 5 [250 X 30mm], 5 마이크로미터; 이동상: MeOH 중 0.1% DEA;등용매)에 의해 정제하여 실시예 1200 및 실시예 1201을 수득하였다.

[2962] 실시예 1200: (28.6 mg, 20% 수율). LCMS: m/z = 460.3 (M+H); 체류 시간 2.46 분 [LCMS 방법 정보: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM NH_4OAc; B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM NH_4OAc; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50 x 2.1)mm, 2.7 μm; 시간 (분): 0-3 %B: 0-100). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18-8.12 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 6.95 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 1.7, 12.0 Hz, ^{1}H), 5.99 (s, 1H), 4.63 (br d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.97 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.35 (br d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.98, (dd, J = 3.4, 11.5 Hz, 1H), 2.80 (br dd, J = 3.1, 5.7 Hz, 1H), 2.71 (dd, J = 2.3, 11.6 Hz, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.26 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.23 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.00 (d, J = 6.6 Hz, ^{3}H), 0.98-0.91 (m, 2H), 0.73-0.65 (m, 2H).

[2963] 실시예 1200: (30.4 mg, 21% 수율). LCMS: m/z = 460.3 (M+H); 체류 시간 2.47 분 [LCMS 방법: A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM NH_4OAc; B: 5% 물: 95% 아세토니트릴;10 mM NH_4OAc; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 칼럼: 아센티스 익스프레스 C18 (50 x 2.1) mm, 2.7 μm; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.13 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 1.7, 12.0 Hz, ^{1}H), 6.01 (s, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 3.93-3.74 (m, 3H), 3.57-3.43 (m, 3H), 3.17 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 3.2, 11.5 Hz, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 1H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97-0.91 (m, 2H), 0.73-0.66 (m, 2H).

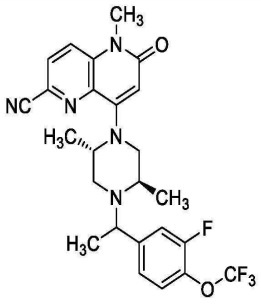
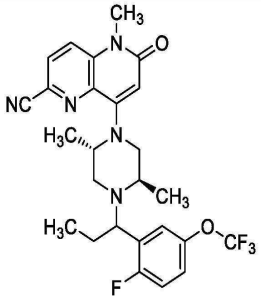
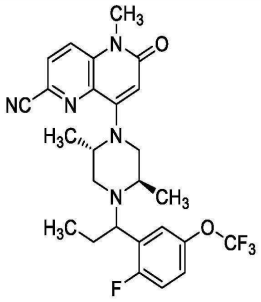
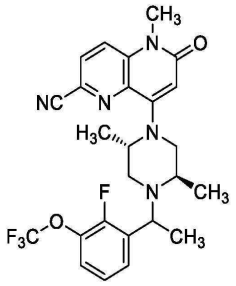
[2964] 표 47의 실시예를 실시예 1200 및 1201에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 알데히드를 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

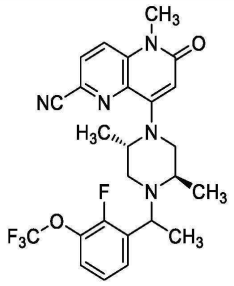
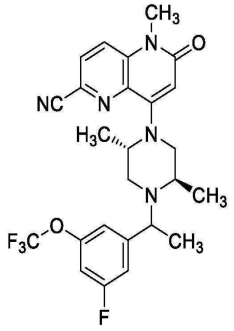
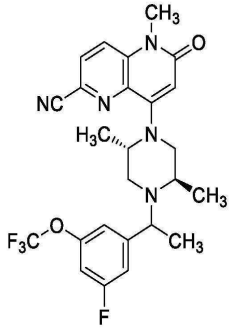
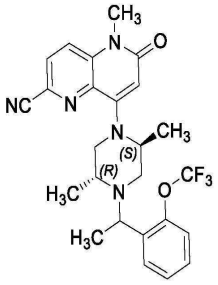
[2965] 표 47

실시예 번호	구조	M+H	입체 화학	LCMS RT 및 방법
1202		504.2	H	2.49 A
1203		504.2	H	2.50 A
1204		504.2	H	2.50 A

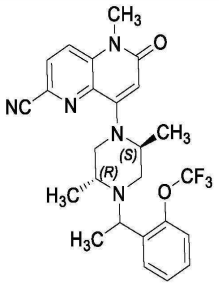
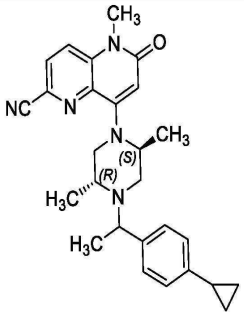
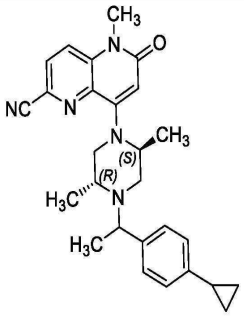
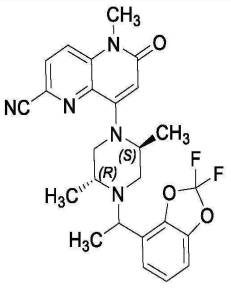
[2966]

[2967]

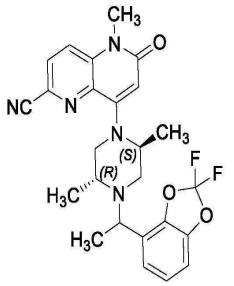
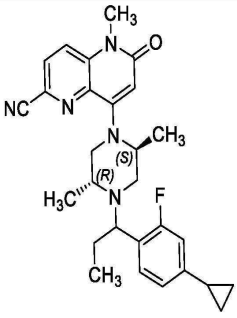
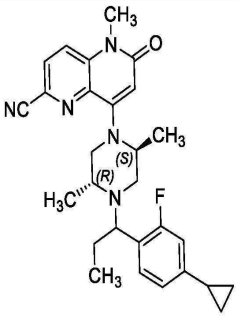
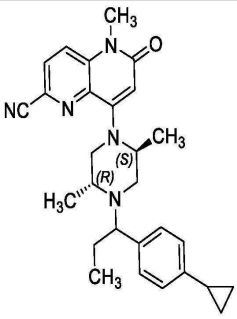
1205		504.2	H	2.46 A
1206		518.2	H	2.52 A
1207		518.2	H	2.55 A
1208		504.2	H	2.44 A

1209		504.2	H	2.45 A
1210		504.2	H	2.49 A
1211		504.1	H	2.49 A
1212		486.2	H	2.5 A

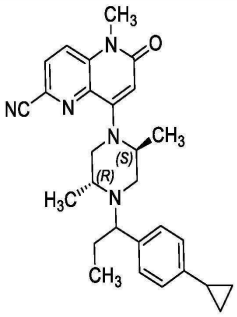
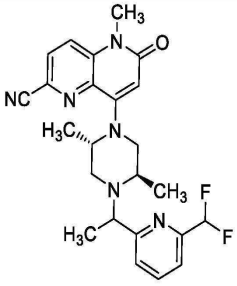
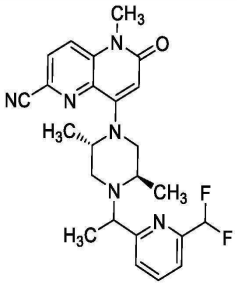
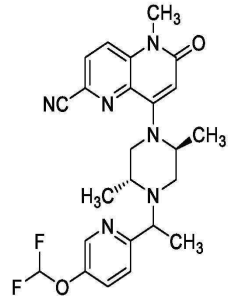
[2968]

1213		486.2	H	2.48 A
1214		442.2	H	2.46 A
1215		442.2	H	2.49 A
1216		482.2	H	2.41 A

[2969]

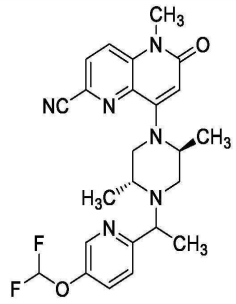
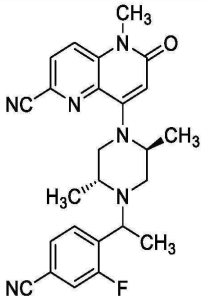
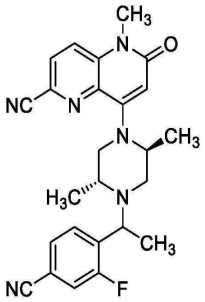
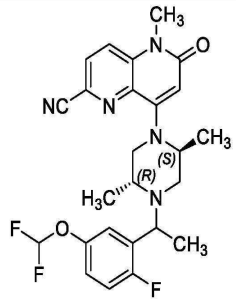
1217		482.2	H	2.36 A
1218		474.3	H	2.57 A
1219		474.3	H	2.59 A
1220		456.3	H	2.55 A

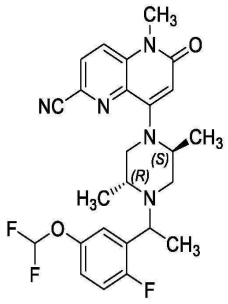
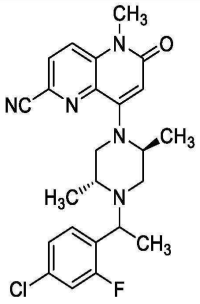
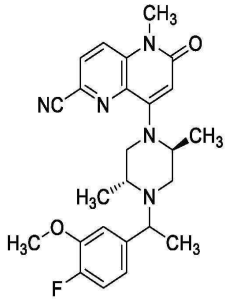
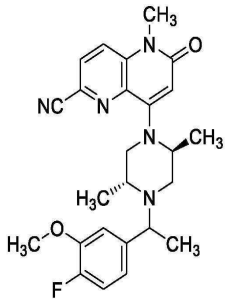
[2970]

1221		456.3	H	2.59 A
1222		453.2	H	1.96 A
1223		453.2	H	1.95 A
1224		469.2	H	1.84 A

[2971]

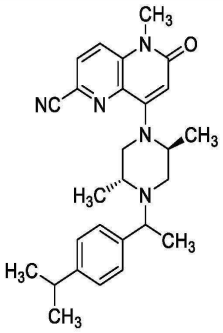
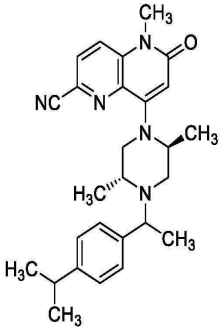
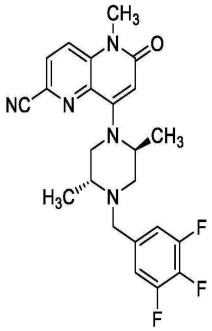
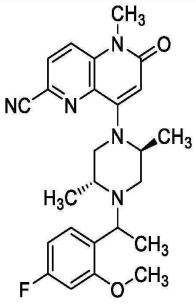
[2972]

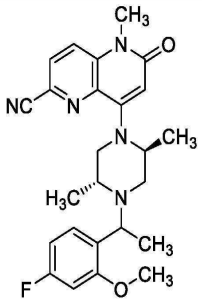
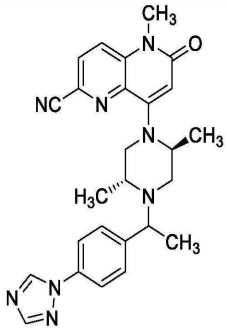
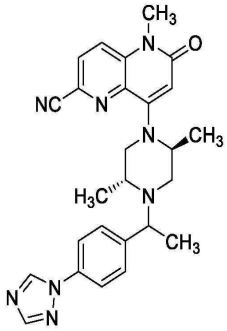
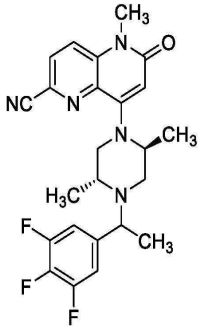
1225		469.2	H	1.85 A
1226		445.1	H	2.08 A
1227		445.2	H	2.05 A
1228		486.3	H	2.26 A

1229		486.3	H	2.25 A
1230		454.1	H	2.41 A
1231		450.2	H	2.14 A
1232		450.2	H	2.16 A

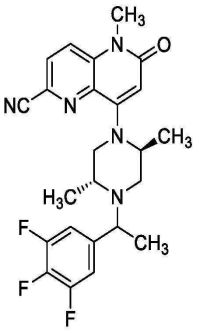
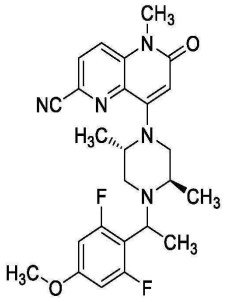
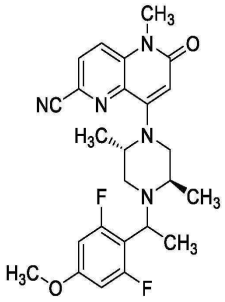
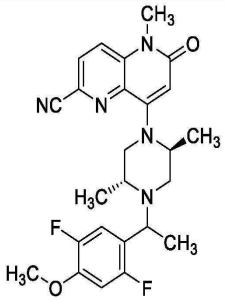
[2973]

[2974]

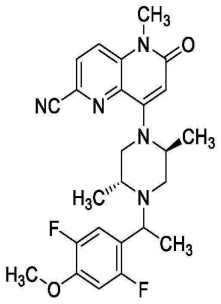
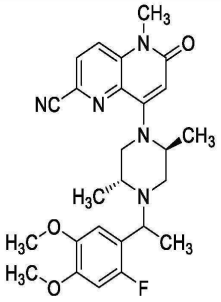
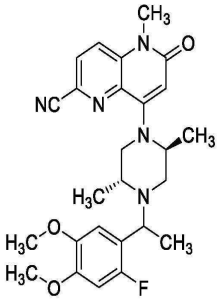
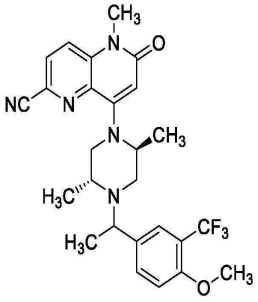
1233		444.3	H	2.53 A
1234		444.3	H	2.56 A
1235		442.1	H	2.21 A
1236		450.2	H	2.21 A

1237		450.2	H	2.17 A
1238		469.2	H	1.76 A
1239		469.1	H	1.78 A
1240		456.1	H	2.32 A

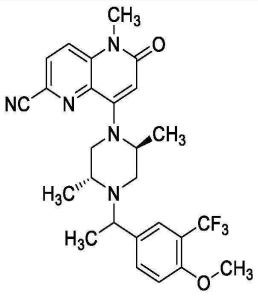
[2975]

1241		456.1	H	2.35 A
1242		468.3	H	2.22 A
1243		468.3	H	2.23 A
1244		468.3	H	2.17 A

[2976]

1245		468.3	H	2.18 A
1246		480.3	H	2.02 A
1247		480.3	H	2.01 A
1249		500.3	H	2.28 A

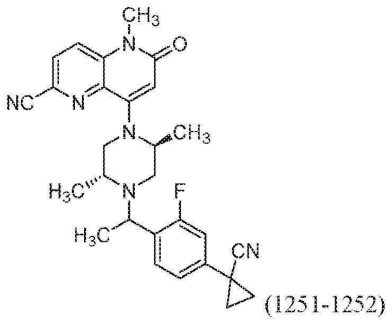
[2977]

1250		500.3	H	2.31 A

[2978]

[2979] 실시예 1251 및 1252

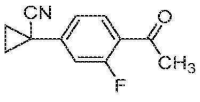
[2980] 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-시아노시클로프로필)-2-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1251-1252)

[2981]

[2982] 중간체 1251A: 1-(4-아세틸-3-플루오로페닐)시클로프로판-1-카르보니트릴

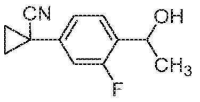


(1251A)

[2983]

[2984] 1,4-디옥산 (5 mL) 중 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)시클로프로판-1-카르보니트릴 (0.15 g, 0.63 mmol)의 교반 용액에 실온에서 트리부틸(1-에톡시비닐)스탄난 (0.25 mL, 0.75 mmol) 및 $Pd(PPh_3)_4$ (36.1 mg, 0.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소로 탈기하고 90 ℃로 16 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하고, 휘발성 물질을 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (24g, 실행 용매: 석유 에테르 중 0-50% EtOAc)에 의해 정제하여 1-(4-아세틸-3-플루오로페닐)시클로프로판-1-카르보니트릴 (80 mg, 63% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79-7.89 (m, 1H), 7.45-7.05 (m, 2H), 2.57 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 2H).

[2985] 중간체 1251B: 1-(3-플루오로-4-(1-히드록시에틸)페닐)시클로프로판-1-카르보니트릴

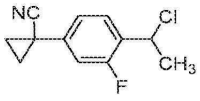


(1251B)

[2986]

[2987] 메탄올 (5 mL) 중 1-(4-아세틸-3-플루오로페닐)시클로프로판-1-카르보니트릴 (120 mg, 0.59 mmol)의 용액에 실온에서 $NaBH_4$ (45 mg, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (5 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에서 증발시켜 1-(3-플루오로-4-(1-히드록시에틸)페닐)시클로프로판-1-카르보니트릴 (100 mg, 83% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.44-7.54 (m, 1H), 7.09 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 5.18 (br dd, J = 3.8, 5.9 Hz, 1H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.50 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 2H).

[2988] 중간체 1251C: 1-(4-(1-클로로에틸)-3-플루오로페닐)시클로프로판-1-카르보니트릴



(1251C)

[2989]

[2990] 디클로로메탄 (1.0 mL) 중 1-(3-플루오로-4-(1-히드록시에틸)페닐)시클로프로판-1-카르보니트릴 (80 mg, 0.39 mmol)의 용액에 0 ℃에서 $SOCl_2$ (0.14 mL, 1.95 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.36-7.46 (m, 1H), 6.79-6.65 (m, 1H), 6.60 (dd, J = 2.5, 12.0 Hz, 1H), 5.38 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.75-0.60 (m, 2H), 0.42-0.25 (m, 2H).

[2991] 실시예 1251 및 1252: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(1-시아노시클로프로필)-2-플루오로페닐) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

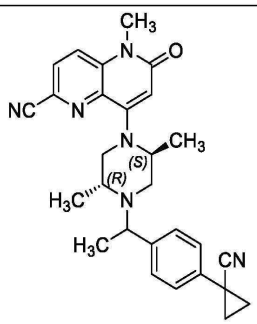
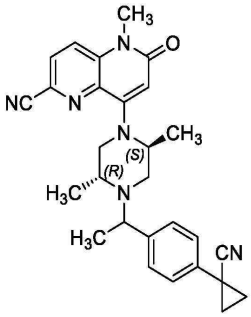
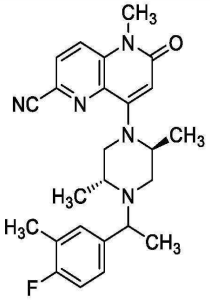
[2992] 아세토니트릴 (2.0 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (100 mg, 0.3 mmol) 히드로클로라이드의 교반 현탁액에 실온에서 DIPEA (0.16 mL, 0.9 mmol) 및 1-(4-(1-클로로에틸)-3-플루오로페닐)시클로프로판-1-카르보니트릴 (80 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 4 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하고, 에틸 아세테이트 (40 mL)에 용해시키고, 물 (5 mL x 2)로 세척하였다. 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (방법 정보: 칼럼 셀룰로스 5 [(250 X 4.6mm), 5 마이크로미터; 이동상 A: 아세토니트릴 중 0.1% DEA; 이동상 B: 메탄올 중 0.1% DEA]로 정제하여 실시예 1251 및 1252를 수득하였다.

[2993] 실시예 1251: (7 mg, 5% 수율). LCMS: m/z = 485.2 (M+H); 체류 시간 1.25 분 [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 0.1% TFA: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 0.1% TFA: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.14 (m, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 1H), 7.27 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.0, 11.5 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.71-4.58 (m, 1H), 4.03 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.46-3.40 (m, 1H), 3.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 3.5, 11.1 Hz, 1H), 2.82-2.70 (m, 2H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.61-1.56 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.24 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.02 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[2994] 실시예 1252: (8.9 mg, 6% 수율). LCMS: m/z = 485.2 (M+H); 체류 시간 1.26 분 [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 0.1% TFA: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 0.1% TFA: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.13 (m, 1H), 8.11-8.01 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 2.0, 8.1 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 2.0, 11.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.94-3.75 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 5H), 3.17 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.60-1.53 (m, 2H), 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.12 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

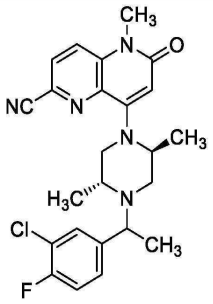
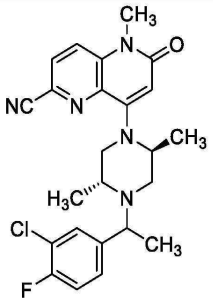
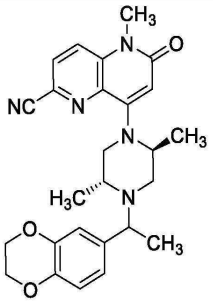
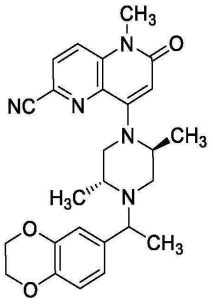
[2995] 표 48의 실시예를 실시예 1251 및 1252에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 브로마이드를 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

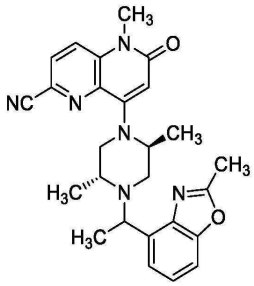
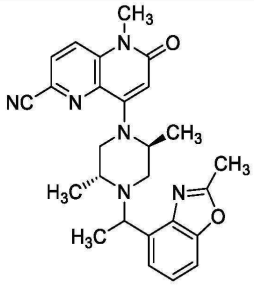
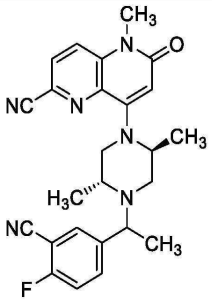
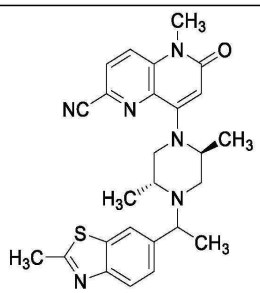
[2996] 표 48

실시예 번호	구조	M+H	입체 화학	LCMS RT 및 방법
1253		467.2	H	2.09 A
1254		467.2	H	1.23 B
1255		434.2	H	2.42 A

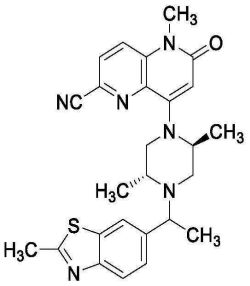
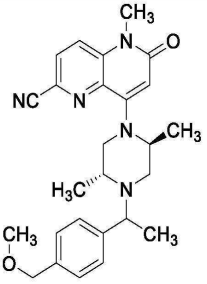
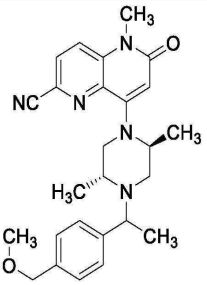
[2997]

[2998]

1256		454.1	H	2.35 A
1257		454.1	H	2.38 A
1258		460.3	H	2.00 A
1259		460.1	H	2.04 A

1260		457.3	H	1.99 A
1261		457.3	H	1.99 A
1262		445.3	H	2.05 A
1263		473.3	H	2.01 A

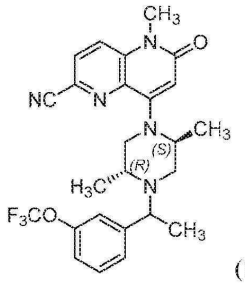
[2999]

1264		473.3	H	2.04 A
1265		446.3	H	2.07 A
1266		446.3	H	2.1 A

[3000]

[3001] 실시예 1267 및 1268

[3002] 8-((2S,5R)-2,5-디메틸-4-(1-(3-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1267-1268)

[3003]

[3004] 아세토니트릴 (2 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (100 mg, 0.3 mmol)의 현탁액에 실온에서 DIPEA (0.16 mL, 0.90 mmol) 및 1-(1-브로모에틸)-3-(트리플루오로메톡시)벤젠 (97 mg, 0.36 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (방법 정보: 칼럼 셀룰로스-2 [(250 X 4.6mm), 5 마이크로미터; 이동상: 메탄올 중 0.1% DEA]로 정제하여 실시예 1267 및 1268을 수득하였다.

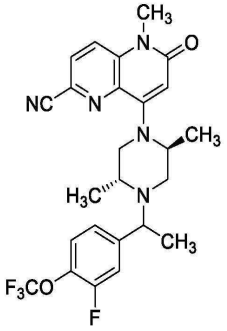
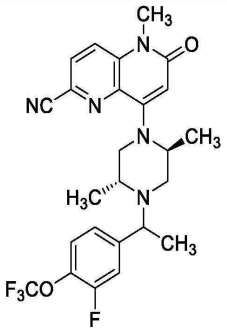
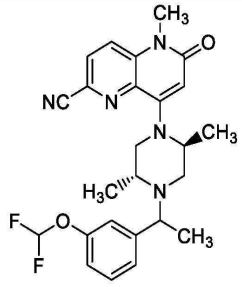
[3005] 실시예 1267: 순수한 분획을 증발 건조시켜 실시예 1267 (6.3 mg, 4% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 486.2 (M+H); 체류 시간 1.44 분 [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 0.1% TFA: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 0.1% TFA: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.14 (m, 1H),

8.11-8.04 (m, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.66 (br dd, J = 2.8, 3.8 Hz, 1H), 3.78 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.47-3.36 (m, 2H), 3.01 (dd, J = 3.5, 11.4 Hz, 1H), 2.80-2.70 (m, 2H), 1.23-1.29 (m, 6 H), 1.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

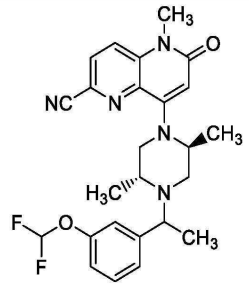
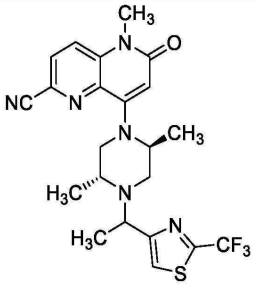
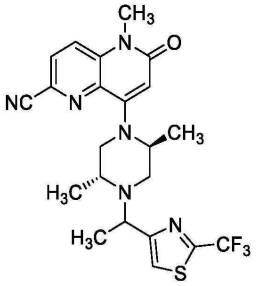
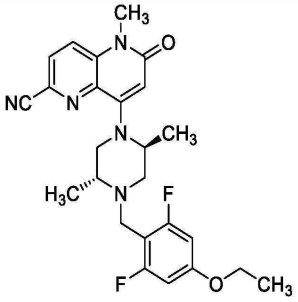
[3006] 실시예 1268: (14 mg, 9% 수율). LCMS: m/z = 486.2 (M+H); 체류 시간 1.44 분 [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 0.1% TFA: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 0.1% TFA: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.12 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 5H), 2.78 (dd, J = 3.7, 12.0 Hz, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.29 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.10 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[3007] 표 49의 실시예를 실시예 1267 및 1268에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 벤질 브로마이드/클로라이드를 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

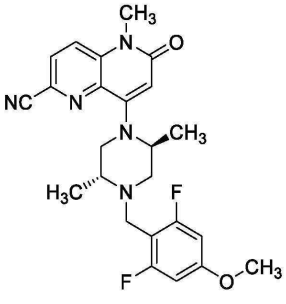
[3008] 표 49

실시예 번호	구조	M+H	입체 화학	LCMS RT 및 방법
1269		504.2	H	2.51 A
1270		504.2	H	2.46 A
1271		468.2	H	2.20 A

[3009]

1272		468.2	H	2.22 A
1273		477.2	H	2.03 A
1274		477.1	H	2.09 A
1275		468.3	H	2.21 A

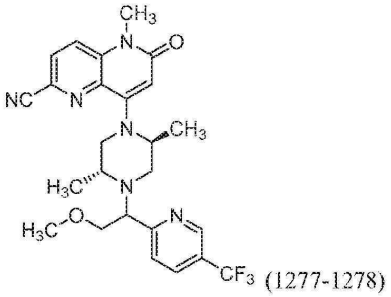
[3010]

1276		454.2	H	2.05 A

[3011]

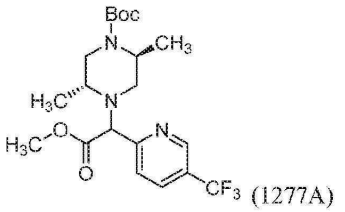
[3012] 실시예 1277 및 1278

[3013] 8-((2S,5R)-4-(2-메톡시-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[3014] (1277-1278)

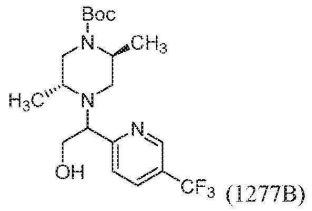
[3015] 중간체 1277A: tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-메톡시-2-옥소-1-(5-(트리플루오로메틸) 피리딘-2-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



[3016] (1277A)

[3017] 아세토니트릴 (8 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.35 g, 1.63 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (0.9 mL, 4.9 mmol) 및 메틸 2-브로모-2-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아세테이트 (0.54 g, 1.79 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (24 g; 6% -10% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-메톡시-2-옥소-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.52 g, 74% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z = 432.2 (M+H); 체류 시간 2.19 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm), 1.7 μm; 이동상 A: 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1% TFA; 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

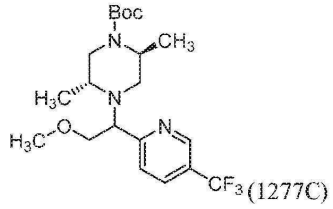
[3018] 중간체 1277B: tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-히드록시-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



[3019] (1277B)

[3020] 에탄올 (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-메톡시-2-옥소-1-(5-(트리플루오로메틸) 피리딘-2-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.15 g, 0.35 mmol)의 용액에 실온에서 $NaBH_4$ (0.07 g, 1.74 mmol) 및 염화칼슘 (0.19 g, 1.74 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (10 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. LCMS: m/z = 404.2 (M+H); 체류 시간 1.84 분 [LCMS 방법: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 1.5 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3021] 중간체 1277C: tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-메톡시-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

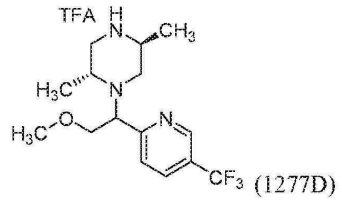


(1277C)

[3022]

[3023] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-히드록시-1-(5-(트리플루오로메틸) 피리딘-2-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.25 g, 0.62 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 NaH (50 mg, 1.24 mmol, 60% w/w)를 첨가하였다. 30 분 후, 메틸 아이오다이드 (0.06 mL, 0.93 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (50 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하고, 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (12 g 실리카 겔 칼럼; 42%-48% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-메톡시-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (110 mg, 42% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z = 418.2 (M+H); 체류 시간 2.25 분 [LCMS 방법: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 1.5 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3024] 중간체 1277D: (2R,5S)-1-(2-메톡시-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진.TFA



(1277D)

[3025]

[3026] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-메톡시-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (110 mg, 0.26 mmol)의 용액에 TFA (0.2 mL, 2.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물 (2R,5S)-1-(2-메톡시-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진.TFA (100 mg, 88% 수율)를 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 318.2 (M+H); 체류 시간 0.87 분 [LCMS 방법: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 1.5 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3027] 실시예 1277 및 1278: 8-((2S,5R)-4-(2-메톡시-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3028] 아세토니트릴 (8 mL) 중 (2R,5S)-1-(2-메톡시-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일) 에틸)-2,5-디메틸피페라진, TFA (0.10 g, 0.24 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (0.13 mL, 0.72 mmol), 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.08 g, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (방법 정보: 칼럼 셀룰로스-2 (250 X 4.6mm), 5 마이크로미터, 이동상: 아세토니트릴 중 0.1% DEA, 등용매)에 의해 정제하여 실시예 1277 및 1278을 수득하였다.

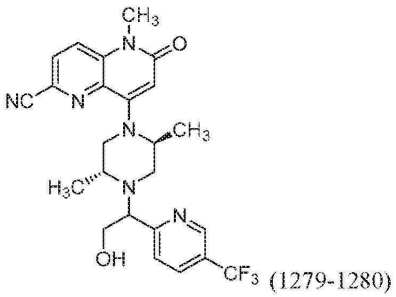
[3029] 실시예 1277: (3.5 mg, 3% 수율). LCMS: m/z = 501.3 (M+H); 체류 시간 1.99 분 [LCMS 방법: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 1.5 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.50-4.33 (m, 1H), 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.69-3.81 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.35 (br s, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.17 (br dd, J = 3.4, 11.7 Hz, 1H), 2.76-2.63 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.4 Hz,

3H), 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[3030] 실시예 1278: (11.9 mg, 10% 수율). LCMS: m/z = 501.2 (M+H); 체류 시간 1.96 분 [LCMS 방법: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 1.5 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.90 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 8.10-8.01 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.35 (br dd, J = 2.1, 3.3 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.73 (dd, J = 5.0, 10.1 Hz, 1H), 3.66-3.43 (m, 5H), 3.21 (s, 3H), 3.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 3.7, 11.7 Hz, 1H), 2.13 (dd, J = 2.3, 11.6 Hz, 1H), 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[3031] 실시예 1279 및 1280

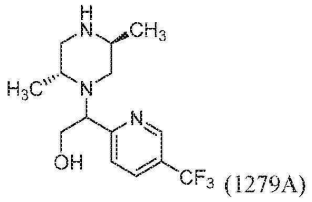
[3032] 8-((2S,5R)-4-(2-히드록시-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1279-1280)

[3033]

[3034] 중간체 1279A: 2-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(5-(트리플루오로메틸) 피리딘-2-일)에탄-1-올



(1279A)

[3035]

[3036] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-히드록시-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.29 mmol)의 용액에 실온에서 TFA (0.2 mL, 2.6 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 2-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄-1-올 (100 mg, 63% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 304.2 (M+H); 체류 시간 0.53 분 [LCMS 방법: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 1.5 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3037] 실시예 1279 및 1280: 8-((2S,5R)-4-(2-히드록시-1-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3038] 아세토니트릴 (8 mL) 중 2-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)에탄-1-올, TFA (0.1 g, 0.24 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (0.13 mL, 0.72 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.08 g, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (방법 정보: 칼럼 셀룰로스-2 (250 X 4.6mm), 5 마이크로미터; 이동상: 0.1% DEA MeOH; 등용매)에 의해 정제하여 실시예 1279 및 1280을 수득하였다.

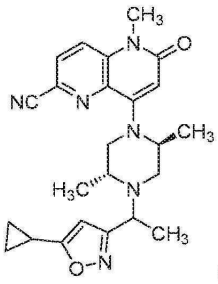
[3039] 실시예 1279: (9.1 mg, 8% 수율). LCMS: m/z = 487.2 (M+H); 체류 시간 1.65 분 [LCMS 방법: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM

포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 1.5 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.94 (s, 1H), 8.24-8.12 (m, 2H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.65 (br t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.53-4.38 (m, 1H), 4.04-3.94 (m, 1H), 3.90-3.73 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.26 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.57-2.53 (m, 1H), 1.27-1.14 (m, 3H), 1.12-1.03 (m, 3H).

[3040] 실시예 1280: (11.1 mg, 9.3% 수율). LCMS: m/z = 487.2 (M+H); 체류 시간 1.65 분 [LCMS 방법: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 1.5 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.89 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.25-8.12 (m, 2H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.70-4.59 (m, ^{1}H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.98-3.89 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.65 (br s, 1H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.92 (dd, J = 3.7, 12.0 Hz, 1H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[3041] 실시예 1281 및 1282

[3042] 8-((2S,5R)-4-(1-(5-시클로프로필이속사졸-3-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



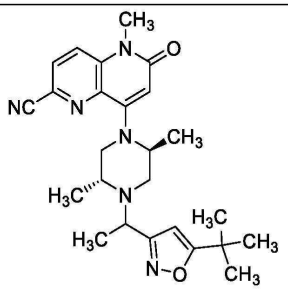
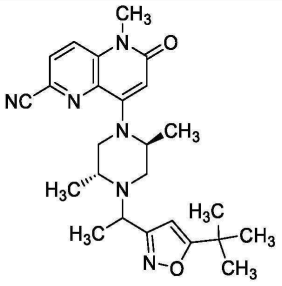
[3043] (1281-1282)

[3044] 아세토니트릴 (5 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (130 mg, 0.44 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (0.38 mL, 2.19 mmol), 1-(5-시클로프로필이속사졸-3-일)에탄-1-올 (94 mg, 0.61 mmol) 및 (시아노메틸) 트리메틸 포스포늄 아이오다이드 (212 mg, 0.87 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 반응기에서 110 ℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (방법 정보: 칼럼: DAD:1-엑스브리지 C18 (150 X4.6) mm 5 마이크로미터 DAD:2-선파이어 C18 (150 X4.6)mm 5 마이크로미터; 이동상: A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄 B: ACN; 유량:2.0mL/분)에 의해 정제하였다. 분획을 증발시키고 키랄 정제용 HPLC 정제 (키랄 정제용 방법: 칼럼: DAD-1-셀룰로스-2 (250 X 4.6mm), 5 마이크로미터; DAD-2-셀룰로스-4 (250 X 4.6mm), 5 마이크로미터; 이동상 A: ACN 중 0.1%DEA; 이동상 B: MeOH 중 0.1% DEA)하여 실시예 1281을 수득하였다: (5.0 mg, 3% 수율). LCMS: m/z = 433.2 (M+H); 체류 시간 1.80 분 [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.13 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.34-4.06 (m, 1H), 3.96 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.03 (dd, J = 3.4, 11.5 Hz, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.45 (br d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.09-0.99 (m, 5H), 0.94-0.87 (m, 2H); 및 실시예 1282 (4.4 mg, 2% 수율). LCMS: m/z = 433.2 (M+H); 체류 시간 1.18 분 (칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 0.1% TFA: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 0.1% TFA: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.14 (m, 1H), 8.11-8.03 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.37-4.27 (m,

1H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.69-3.63 (m, 1H), 3.55-3.48 (m, 4H), 3.42-3.36 (m, 1H), 2.79 (dd, J = 3.5, 11.6 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 3.1, 11.6 Hz, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.08-1.12 (m, 6 H), 1.07-1.02 (m, 2H), 0.93-0.81 (m, 2H).

[3045] 표 50의 실시예를 실시예 1281 및 1282에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 알콜을 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

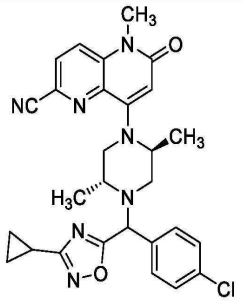
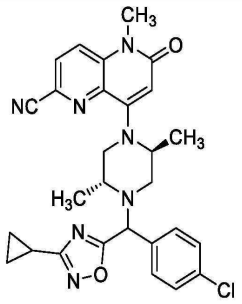
[3046] 표 50

실시예 번호	구조	M+H	입체 화학	LCMS RT 및 방법
1283		449.3	H	1.41 A
1284		449.3	H	1.38 A

[3047]

[3048] 표 51의 실시예를 실시예 735 및 736에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 보론산을 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

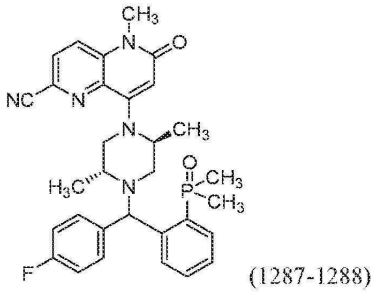
[3049] 표 51

실시예 번호	구조	M+H	입체 화학	LCMS RT 및 방법
1285		530.2	H	2.31 A
1286		530.3	H	2.3 A

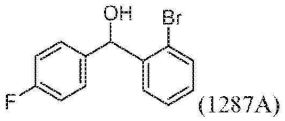
[3050]

[3051] 실시예 1287 및 1288

[3052] 8-((2S,5R)-4-((2-(디메틸포스포릴)페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3053] 
(1287-1288)

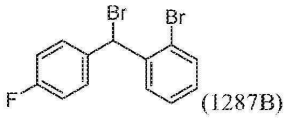
[3054] 중간체 1287A: (2-브로모페닐)(4-플루오로페닐)메탄올

[3055] 
(1287A)

[3056] 건조 테트라히드로푸란 (20 mL) 중 2-브로모벤즈알데히드 (2.0 g, 10.81 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 (4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 (10 mL, 10 mmol, THF 중 1M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (20 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 물 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 24 g 실리카 겔 크로마토그래피로 0-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르를 용리액으로서 사용하여 정제하여 (2-브로모페닐)(4-플루오로페닐) 메탄올 (2.1 g, 89% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.50-7.62 (m, 2H), 7.34-7.46 (m, 3H), 7.14-7.24 (m, 1H),

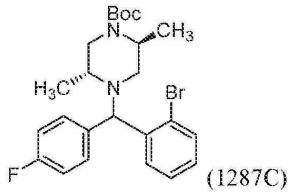
6.92-7.07 (m, 2H), 6.20 (s, 1H).

[3057] 중간체 1287B: 1-브로모-2-(브로모(4-플루오로페닐)메틸)벤젠

[3058] 
(1287B)

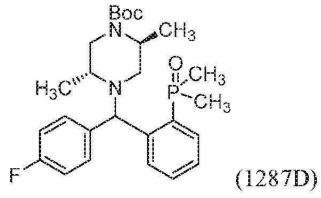
[3059] DCM (10 mL) 중 (2-브로모페닐)(4-플루오로페닐)메탄올 (500 mg, 1.78 mmol)의 교반 용액에 BBr_3 (3.56 mL, 3.56 mmol, DCM 중 1 M)을 실온에서 적가하였다. 반응 혼합물을 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (20 mL)으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM (100 mL)로 추출하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 1-브로모-2-(브로모(4-플루오로페닐)메틸) 벤젠 (580 mg, 95% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 263.1 (M-Br); 체류 시간 2.13 분. LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3060] 중간체 1287C: tert-부틸 (2S,5R)-4-((2-브로모페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[3061] 
(1287C)

[3062] 건조 아세토니트릴 (3.0 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 2.33 mmol)의 용액에 실온에서 1-브로모-2-(브로모(4-플루오로페닐)메틸)벤젠 (883 mg, 2.57 mmol) 및 DIPEA (1.22 mL, 7.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 24 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 0-100% 에틸 아세테이트/석유 에테르를 용리액으로서 사용하여 콤비 플래쉬 12 g 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-((2-브로모페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.45 g, 40% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.75-7.89 (m, 1H), 7.25-7.60 (m, 4H), 6.91-7.17 (m, 3H), 5.02 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.51-3.72 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.57-2.71 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 1H), 1.37-1.65 (m, 9H), 1.14-1.33 (m, 3H), 0.82-1.05 (m, 3H).

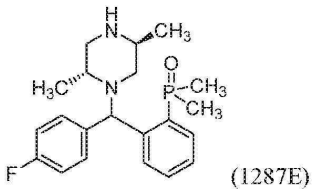
[3063] 중간체 1287D: tert-부틸 (2S,5R)-4-((2-(디메틸포스포릴)페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[3064] 
(1287D)

[3065] DMF (2 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-((2-브로모페닐)(4-플루오로페닐) 메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (75 mg, 0.16 mmol), 디메틸포스핀 옥시드 (15 mg, 0.19 mmol), 크산트포스 (6 mg, 9.43 μmol) 및 삼염기성 인산칼륨 (33 mg, 0.19 mmol)의 교반 현탁액을 아르곤으로 10 분 동안 퍼징하고, 이어서 아세트산팔라듐 (II) (2 mg, 7.85 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 120 ℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시키고, 0-50% 에틸 아세테이트/석유 에테르를 용리액으로서 사용하여 12 g 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-((2-(디메틸포스포릴)페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 67% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 475.5 (M+H); 체류 시간

1.94 및 1.98 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3066] 중간체 1287E: (2-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸) 페닐)디메틸포스핀 옥시드, TFA

[3067] 
(1287E)

[3068] DCM (2 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-((2-(디메틸포스포릴)페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (50 mg, 0.11 mmol)의 교반 용액에 TFA (0.11 mL, 1.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 (2-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)페닐) 디메틸포스핀 옥시드의 TFA 염을 갈색 반고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 375.4 (M+H); 체류 시간 1.03 분. LC-MS 방법: 칼럼-액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (2:98); 구배: 2 분에 걸쳐 20% -100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지 유량 0.7 mL/분, 검출: 220 nm에서 UV.

[3069] 실시예 1287 및 1288: 8-((2S,5R)-4-((2-(디메틸포스포릴)페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

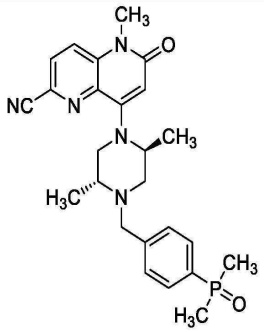
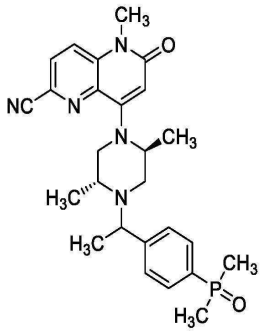
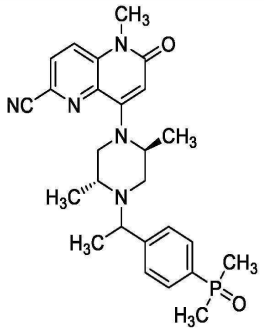
[3070] 건조 아세토니트릴 (3 mL) 중 (2-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐) 메틸)페닐)디메틸포스핀 옥시드, TFA (88 mg, 0.18 mmol)의 현탁액에 아르곤 하에 실온에서 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (60 mg, 0.18 mmol) 및 중탄산나트륨 (45 mg, 0.54 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃로 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 정제용 키랄 HPLC (키랄 HPLC 방법: 칼럼: 룩스 칼럼 C4 (250 x 21.2) 5 μm, 이동상: MeOH 중 0.1% DEA, 유량: 23 mL/분)에 의해 정제하여 실시예 1287 및 1288을 수득하였다.

[3071] 실시예 1287 (2 mg, 2% 수율); LCMS: m/z, 558.3 (M+H); 체류 시간 1.85 분; [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL / 분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.01 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 6.0, 8.4 Hz, 2H), 7.59-7.42 (m, 2H), 7.36-7.24 (m, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.59 (br s, 1H), 3.73-3.45 (m, 5H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.96 (br dd, J = 3.3, 11.4 Hz, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 1.83-1.61(m, 6H), 1.33-1.15 (m, 3H), 1.11-0.95 (m, 3H).

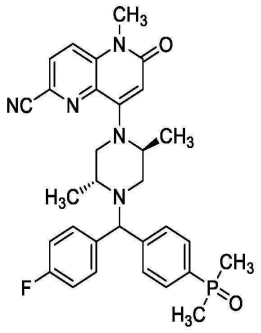
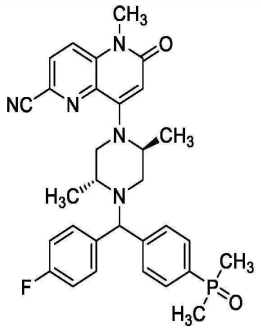
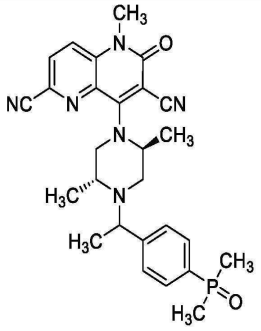
[3072] 실시예 1288: (2 mg, 1.8% 수율); LCMS: m/z, 558.2 (M+H); 체류 시간 1.89 분; [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%)]; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41-8.09 (m, 1H), 8.09-7.99 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 5.9, 8.3 Hz, 2H), 7.63-7.50 (m, 2H), 7.38-7.26 (m, 1H), 7.07-7.17 (m, 2H), 6.52 (br s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.77-4.55 (m, 1H), 3.72-3.46 (m, 5H), 3.17-3.07 (m, 1H), 3.02-2.86 (m, 1H), 2.82 (dd, J = 3.3, 11.4 Hz, 1H), 2.27 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.85-1.71 (m, 3H), 1.61-1.47 (m, 3H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.24-1.06 (m, 3H).

[3073] 표 52의 화합물을 실시예 1287 및 1288에 기재된 바와 같이 상응하는 브로마이드를 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

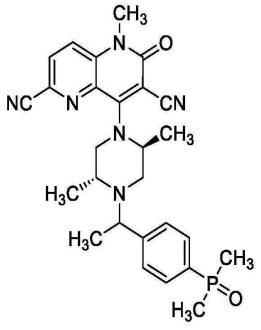
[3074] 표 52

실시예 번호	구조	M+H	입체 화학	LCMS RT 및 방법
1289		464.2	H	1.27 A
1290		478.2	H	1.47 A
1291		478.2	H	1.49 A

[3075]

1292		558.2	H	1.73 A
1293		558.3	H	1.32 B
1294		503.2	H	1.48 A

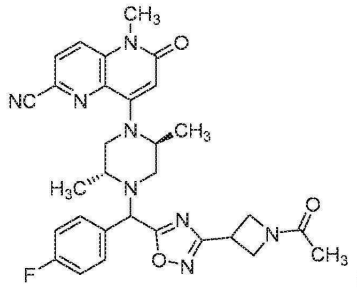
[3076]

1295		503.2	H	1.50 A

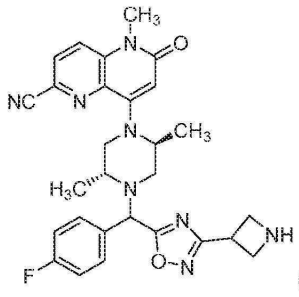
[3077]

[3078] 실시예 1296 및 1297

[3079] 8-((2S,5R)-4-((3-(1-아세틸아제티딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3080] 
(1296-1297)

[3081] 중간체 1296A: 8-((2S,5R)-4-((3-(아제티딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA

[3082] 
(1296A)

[3083] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 3-(5-(((2R,5S)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)아제티딘-1-카르복실레이트 (0.15 g, 0.24 mmol)의 교반 용액에 TFA (0.18 mL, 2.39 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 화합물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하여 8-((2S,5R)-4-((3-(아제티딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA (150 mg, 99% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 529.3 (M+H); 체류 시간 1.56 분.

[3084] 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-7.95 (m, 2H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.37-7.19 (m, 2H), 6.04 (br d, J = 15.4 Hz, 1H), 5.38-5.26 (m, 1H), 3.82-3.73 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 6H), 3.17 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.01-2.77 (m, 2H), 1.28-0.80 (m, 10H).

[3085] 실시예 1296 및 1297: 8-((2S,5R)-4-((3-(1-아세틸아제티딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일) (4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3086] DCM (5 mL) 중 8-((2S,5R)-4-((3-(아제티딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.07 g, 0.13 mmol)의 용액에 0 ℃에서 트리에틸아민 (0.07 mL, 0.53 mmol) 및 아세틸 클로라이드 (0.02 mL, 0.27 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (5 mL)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 DCM (100 mL) 중에 용해시키고, 물 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 12 g 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 상에서 DCM 중 10% MeOH로 용리시켜 정제하였다. 목적 분획을 감압 하에 농축시켜 8-((2S,5R)-4-((3-(1-아세틸아제티딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 이어서 키랄 HPLC (키랄 분리 방법: 칼럼: 셀룰로스-2 (250 x 4.6 mm), 5 μm; 이동상: 아세토니트릴 중 0.1% DEA: 메탄올 (90:10))에 의해 정제하여 실시예 1296 및 1297을 수득하였다.

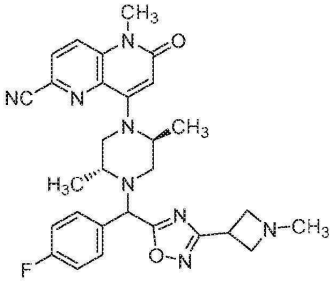
[3087] 실시예 1296: (4.7 mg, 6% 수율); LCMS: m/z, 571.3m/z, (M+H); 체류 시간 1.74 분; [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1mm) 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-

3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18-8.10 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 7.21-7.31 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.55-4.34 (m, 2H), 4.29-4.15 (m, 2H), 4.11-3.99 (m, 1H), 3.98-3.91 (m, 1H), 3.67-3.47 (m, 5H), 2.98-2.82 (m, 2H), 1.83-1.72 (m, 3H), 1.17 (m, 6H).

[3088] 실시예 1297: (4.2 mg, 5.3% 수율); LCMS: m/z, 571.2 (M+H); 체류 시간 1.73 분; [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴;10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴;10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.18-8.12 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.22-7.32 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.35 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.64-4.54 (m, 1H), 4.42-4.54 (m, 1H), 4.27-4.15 (m, 2H), 4.05-3.87 (m, 2H), 3.62-3.46 (m, 5H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.00 (br dd, J = 1.8, 2.8 Hz, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H), 1.76 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[3089] 실시예 1298 및 1299

[3090] 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(3-(1-메틸아제티딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3091] 
(1298-1299)

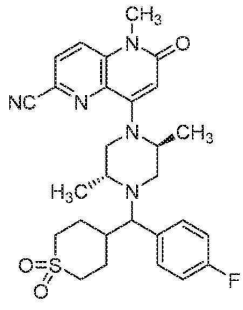
[3092] THF (1 mL) 및 MeOH (1 mL) 중 8-((2S,5R)-4-((3-(아제티딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.05 g, 0.1 mmol)의 교반 용액에 포름알데히드 (4.3 mg, 0.14 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로히드라이드 (0.01 g, 0.19 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$ 용액 (5 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM (100 mL) 중에 용해시키고, 물 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 8-((2S,5R)-4-((3-(1-아세틸아제티딘-3-일)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 이어서 키랄 HPLC (키랄 분리 방법: 칼럼: 셀룰로스-4 (250 x 4.6 mm) 5 μm; 이동상: 아세토니트릴 중 0.1% DEA: 이소프로판올 (90:10), 등용매) 에 의해 정제하여 실시예 1298 및 1299를 수득하였다.

[3093] 실시예 1298 (3.6 mg, 7% 수율); LCMS: m/z 543.2 (M+H); 체류 시간 1.74 분; [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1mm) 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴;10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.15-8.13 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.69-7.66(m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.63-4.51 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.58-3.48 (m, 6H), 3.30-3.13 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.34-1.22 (m, 6H).

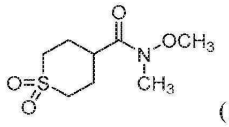
[3094] 실시예 1299 (2.1 mg, 4% 수율); LCMS: m/z, 543.3 (M+H); 체류 시간 1.73 분; [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-8.13 (m, 1H), 8.07-8.05 (m, 1H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.37-4.49 (m, 1H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 7H), 3.30-3.22 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.32-2.09 (m, 4H), 1.23-1.13 (m, 6H).

[3095] 실시예 1300 및 1301

[3096] 8-((2S,5R)-4-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

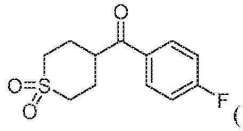
[3097] 
(1300-1301)

[3098] 중간체 1300A: N-메톡시-N-메틸테트라히드로-2H-티오피란-4-카르복스아미드 1,1-디옥시드

[3099] 
(1300A)

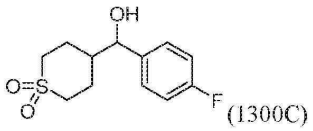
[3100] DCM (15 mL) 중 테트라히드로-2H-티오피란-4-카르복실산 1,1-디옥시드 (1.0 g, 5.61 mmol)의 교반 용액에 실온에서 1,1'-카르보닐디이미다졸 (0.91 g, 5.61 mmol)을 첨가하였다. 1시간 후, N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (0.82 g, 8.42 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM (2 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물 (50 mL), 염수 (50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 N-메톡시-N-메틸테트라히드로-2H-티오피란-4-카르복스아미드 1,1-디옥시드 (1.2 g, 97% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.70 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.10-3.06 (m, 6H), 2.07-1.92 (m, 4H).

[3101] 중간체 1300B: (1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)(4-플루오로페닐) 메타논

[3102] 
(1300B)

[3103] 테트라히드로푸란 (7 mL) 중 N-메톡시-N-메틸테트라히드로-2H-티오피란-4-카르복스아미드 1,1-디옥시드 (0.700 g, 3.16 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 (4-플루오로페닐)마그네슘 브로마이드 (11.9 mL, 9.49 mmol, THF 중 0.8 M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 40 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 증발 건조시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 12 g 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 0-30% 에틸 아세테이트/석유 에테르를 용리액으로서 사용하여 정제하여 (1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)(4-플루오로페닐)메타논 (620 mg, 76% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 274.0 (M+NH4); 체류 시간 1.02 분; LCMS 방법: 칼럼-루나 3.0 C18 (2) 100 Å; LC 칼럼 (20 X 4.0 mm) 머큐리 MS TM; 이동상 A: 물 중 10 mM NH_4OAc: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM NH_4OAc: 아세토니트릴 (2:98); 구배: 2.5 분에 걸쳐 15-100 %B, 유량 1.5 mL/분, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지 유량 2.0 mL/분, 이어서 0.1 분에 걸쳐 100-15 %B; 15 %B에서 0.1 분 유지, 유량 1.5 mL/분.

[3104] 중간체 1300C: 4-((4-플루오로페닐)(히드록시)메틸)테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드

[3105] 
(1300C)

[3106] MeOH (6 mL) 중 (1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)(4-플루오로페닐) 메타논 (620 mg, 2.42 mmol)의 용액에 실온에서 수소화붕소나트륨 (275 mg, 7.26 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 에틸 아세테이트 (20 mL)로 2회 추출하고, 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 4-((4-플루오로페닐)(히드록시)메틸)테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (550 mg, 88% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 276.2 (M+NH4); 체류 시간 1.00 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3107] 실시예 1300 및 1301: 8-((2S,5R)-4-((1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

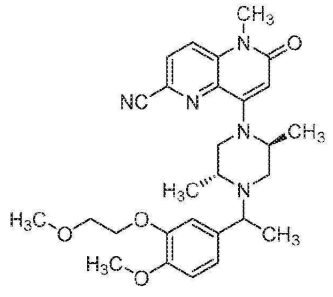
[3108] 아세토니트릴 (2 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (170 mg, 0.57 mmol)의 교반 용액에 4-((4-플루오로페닐)(히드록시)메틸)테트라히드로-2H-티오피란 1,1-디옥시드 (222 mg, 0.86 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (278 mg, 1.14 mmol), 및 DIPEA (0.5 mL, 2.86 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 110 ℃에서 2 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 이어서 키랄 HPLC (키랄 HPLC 방법: 칼럼: 셀룰로스 4 (250 mm x 30 mm), 5 μm, 이동상: (아세토니트릴: MeOH = 70:30) 중 0.1% DEA)에 의해 정제하여 실시예 1300 및 1301을 수득하였다.

[3109] 실시예 1300 (4.1 mg, 1.3% 수율); LCMS: m/z, 538.3 (M+H); 체류 시간 1.8 분; [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1mm) 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴;10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16-8.14 (m, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 5.7, 8.7 Hz, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.66 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.48 (dd, J = 3.4, 12.5 Hz, 1H), 3.20-3.12 (m, 4H), 3.10 - 2.96 (m, 4H), 2.48 (br dd, J = 1.7, 3.7 Hz, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.50-1.35 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 4H) 0.98 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

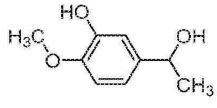
[3110] 실시예 1301 (1 mg, 0.33% 수율); LCMS: m/z, 538.3 (M+H); 체류 시간 1.82 분; [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴;10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도:50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16-8.14 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 5.7, 8.7 Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.10 - 3.90 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 6H), 3.33-3.10 (m, 2H), 2.98 (br d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.67-2.52 (m, 1H), 2.33-2.32 (m, ^{1}H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.37-1.13 (m, 1H), 1.23-1.08 (m, 7H).

[3111] 실시예 1302 및 1303

[3112] 8-((2S,5R)-4-(1-(4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

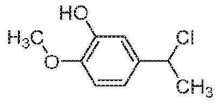
[3113] 
(1302-1303)

[3114] 중간체 1302A: 5-(1-히드록시에틸)-2-메톡시페놀

[3115] 
(1302A)

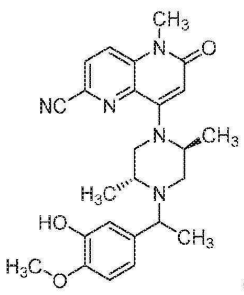
[3116] THF (30 mL) 중 3-히드록시-4-메톡시벤즈알데히드 (2 g, 13.15 mmol)의 용액에 0 ℃에서 5 분에 걸쳐 메틸마그네슘 클로라이드 (9.6 mL, 28.9 mmol, THF 중 3M)를 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (20 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, 유기 층을 물 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 24 g 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 석유 에테르 중 0-100% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하여 5-(1-히드록시에틸)-2-메톡시페놀 (2.2 g, 정량적 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 167.1 (M-H); 체류 시간 0.58 분, [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3117] 중간체 1302B: 5-(1-클로로에틸)-2-메톡시페놀

[3118] 
(1302B)

[3119] DCM (3 mL) 중 5-(1-히드록시에틸)-2-메톡시페놀 (340 mg, 2.02 mmol)의 교반 용액에 실온에서 티오닐 클로라이드 (0.44 mL, 6.06 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하고, 증발 건조시켜 5-(1-클로로에틸)-2-메톡시페놀 (375 mg, 99% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 151.0 (M-Cl); 체류 시간 0.95 분; [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3120] 중간체 1302C: 8-((2S,5R)-4-(1-(3-히드록시-4-메톡시페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3121] 
(1302C)

[3122] 건조 아세토니트릴 (3 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (200 mg, 0.67 mmol)의 용액에 실온에서 5-(1-클로로에틸)-2-메톡시페놀 (251 mg, 1.35

mmol), DIPEA (0.35 mL, 2.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 24 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 12 g 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 상에서 DCM 중 10% MeOH로 용리시켜 정제하였다. 목적 분획을 감압 하에 농축시켜 8-((2S,5R)-4-(1-(3-히드록시-4-메톡시페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (250 mg, 83% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 448.2 (M+H); 체류 시간 1.45 및 1.46 분; [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3123] 실시예 1302 및 1303: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-메톡시-3-(2-메톡시에톡시)페닐) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

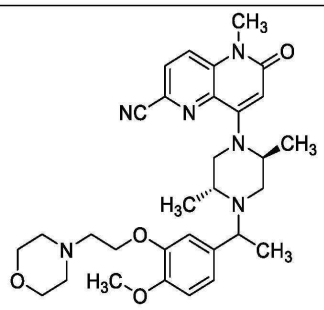
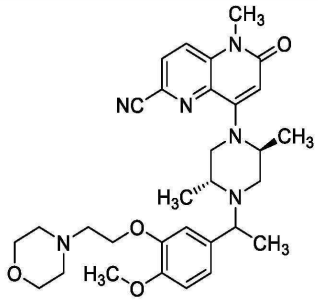
[3124] 건조 DMF (3 mL) 중 8-((2S,5R)-4-(1-(3-히드록시-4-메톡시페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (100 mg, 0.22 mmol)의 교반 용액에 아르곤 하에 실온에서 K_2CO_3 (93 mg, 0.67 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 분 동안 교반하고, 1-브로모-2-메톡시에탄 (62 mg, 0.45 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트로부터 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 이어서 키랄 HPLC [키랄 HPLC 방법: 칼럼: 셀룰로스 5 (250 mm x 30 mm) 5 μm, 이동상: MeOH 중 0.1% DEA, 등용매)에 의해 정제하여 실시예 1302 및 1303을 수득하였다.

[3125] 실시예 1302 (7.7 mg, 6.7% 수율); LCMS: m/z, 506.3 (M+H); 체류 시간 1.9 분; [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%].

[3126] 실시예 1303 (6.6 mg, 5.8% 수율); LCMS: m/z, 506.4 (M+H); 체류 시간 1.92 분; [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%).

[3127] 표 53의 화합물을 실시예 1302 및 1303에 기재된 바와 같이 페놀 중간체로부터 상응하는 알킬 브로마이드를 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

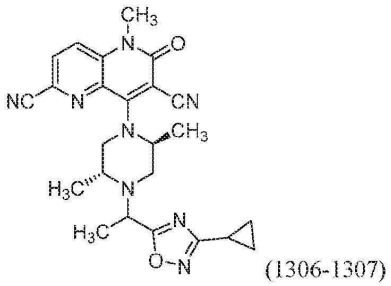
[3128] 표 53

실시예 번호	구조	M+H	입체 화학	LCMS RT 및 방법
1304		561.4	H	1.77 A
1305		561.4	H	1.79 A

[3129]

[3130] 실시예 1306 및 1307

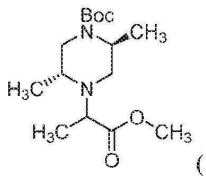
[3131] 8-((2S,5R)-4-(1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



(1306-1307)

[3132]

[3133] 중간체 1306A: tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



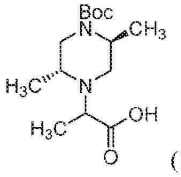
(1306A)

[3134]

[3135] 건조 아세토니트릴 (10 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 2.33 mmol)의 교반 용액에 실온에서 메틸 2-브로모프로파노에이트 (468 mg, 2.80 mmol) 및 DIPEA (1.22 mL, 7.00 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃로 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 콤비 플래쉬 24 g 실리카 겔 크로마토그래피로 용리액으로서 석유 에테르 중 0-30% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (620 mg, 88% 수율)를 담황색 액체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 301.2 (M+H); 체류 시간 2.941 및 3.094 분. 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산

암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3136] 중간체 1306B: 2-((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일) 프로판산

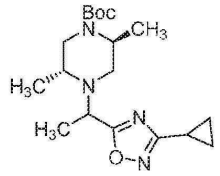


(1306B)

[3137]

[3138] 건조 MeOH (6.0 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-메톡시-1-옥소프로판-2-일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (320 mg, 1.07 mmol)의 용액에 물 (1.5 mL) 및 KOH (179 mg, 3.20 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 6 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 톨루엔 (3 x 10 mL)에 의해 희석하고, 고진공 하에 증발시키고 건조시켜 2-((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일)프로판산의 칼륨 염 (350 mg, 86% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 287.3 (M+H); 체류 시간 0.67 및 0.69 분. LC-MS 방법: 칼럼-액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (2:98); 구배: 2 분에 걸쳐 20% -100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지, 유량 0.7 mL/분

[3139] 중간체 1306C: tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

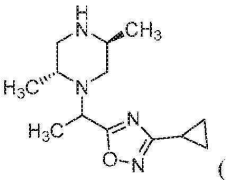


(1306C)

[3140]

[3141] DMF (8.0 mL) 중 2-((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일)프로판산, 칼륨 염 (450 mg, 1.38 mmol)의 교반 용액에 실온에서 BOP (1.22 g, 2.77 mmol) 및 트리에틸 아민 (0.58 mL, 4.15 mmol)를 첨가하였다. 2 시간 후, 반응 혼합물을 100 ℃에서 16 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하고, 이를 24 g 실리카 겔 크로마토그래피로 0-100% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르를 사용하여 정제하였다. 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (450 mg, 93% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 351.2 (M+H); 체류 시간 2.218 분 [LCMS 방법: 칼럼-루나 3.0 C18 (2) 100 Å LC 칼럼 (20 X 4.0 mm) 머큐리 MS TM; 이동상 A: 밀리-큐 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1%TFA; 구배: 2.5 분에 걸쳐 15-100 %B, 유량 1.5 mL/분, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지 유량 2.0 mL/분, 이어서 0.1 분에 걸쳐 100-15 %B, 유량 1.5 mL/분; 15 %B에서 0.1 분 유지, 유량 1.5 mL/분].

[3142] 중간체 1306D: 3-시클로프로필-5-(1-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)-1,2,4-옥사디아졸, TFA



(1306D)

[3143]

[3144] DCM (8 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (450 mg, 1.28 mmol)의 용액에 TFA (0.1 mL, 1.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 3-시클로프로필-5-(1-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)-1,2,4-옥사디아졸의 TFA 염 (320 mg, 68.4% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 251.0 (M+H); 체류 시간 0.87 분. LCMS 방법: 칼럼-키네텍스 XB-C18 (75 x 3 mm-2.6 μm); 이동상 A: 밀리-큐 물 중 0.1% TFA; 이동상 B: 아세토니트릴 중 0.1%TFA; 구배: 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지 유량 1.5 mL/분, 이어서 0.1 분에 걸쳐 100-20 %B, 유량 1.5 mL/분; 20 %B에서 1 분 유지, 유량 1.5 mL/

분.

[3145] 실시예 1306 및 1307: 8-((2S,5R)-4-(1-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴

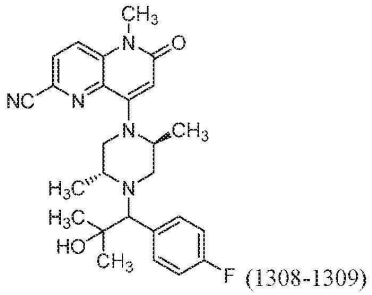
[3146] 아세토니트릴 (4 mL) 중 3-시클로프로필-5-(1-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일) 에틸)-1,2,4-옥사디아졸, TFA (132 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에, 3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (100 mg, 0.28 mmol) 및 DIPEA (0.15 mL, 0.84 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 이어서 키랄 SFC (키랄 SFC 방법: 칼럼: 룩스셀룰로스-2 (250 x 50 mm) 5 μm, % CO_2 = 65%; 용매 백분율: 메탄올 (100%)의 35%, 총 유량: 4.0 g/분. 배압: 120 bar; 온도: 35 ℃; UV 검출: 235 nm]로 정제하여 실시예 1306 및 1307을 수득하였다.

[3147] 실시예 1306: (42.2 mg, 64.6% 수율): LCMS: m/z, 459.2 (M+H); 체류 시간 1.86 분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33-8.24 (m, 1H), 8.24-8.11 (m, 1H), 4.70-4.48 (m, 1H), 4.34 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 3.1, 12.3 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.34 (br s, 1H), 3.27 (dd, J = 4.4, 12.7 Hz, 1H), 3.06-2.97 (m, 1H), 2.41 (dd, J = 5.1, 11.5 Hz, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.1 Hz, 5H).

[3148] 실시예 1307: (18.4 mg, 28.2% 수율): LCMS: m/z, 459.2 (M+H); 체류 시간 1.88 분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴;10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). 1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30-8.24 (m, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 4.77-4.67 (m, 1H), 4.24 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.11 (dd, J = 3.3, 12.6 Hz, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.21 (dd, J = 3.5, 11.6 Hz, 1H), 2.48 (br d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.12-1.02 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 2H), 0.86 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

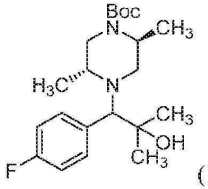
[3149] 실시예 1308 및 1309

[3150] 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-2-메틸프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3151] 

(1308-1309)

[3152] 중간체 1308A: tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-2-메틸프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

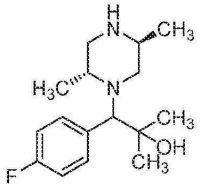
[3153] 

(1308B)

[3154] 건조 테트라히드로푸란 (6 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-메톡시-2-옥소에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 1.314 mmol)의 용액에 0 ℃에서 메틸마그네슘 브로마이드 (2.63 mL, 5.26

mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액 (20 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하고, 유기 층을 물 (20 mL), 염수 (20 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 12g 실리카 겔 크로마토그래피로 용리액으로서 0-100% 에틸 아세테이트/석유 에테르를 사용하여 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-2-메틸프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (410 mg, 82% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 381.2 (M+H); 체류 시간 3.63 분; 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3155] 중간체 1308B: 1-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-(4-플루오로페닐)-2-메틸프로판-2-올, TFA

[3156] 
(1308B)

[3157] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-2-메틸프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.53 mmol)의 용액에 TFA (0.4 mL, 5.26 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 1-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-(4-플루오로페닐)-2-메틸프로판-2-올의 TFA 염 (200 mg, 96% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 281.4 (M+H); 체류 시간 1.09 분; LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3158] 실시예 1308 및 1309: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시-2-메틸프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

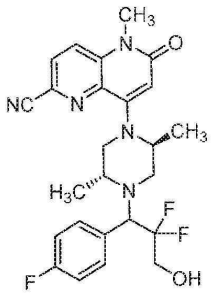
[3159] 건조 아세토니트릴 (3 mL) 중 1-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-1-(4-플루오로페닐)-2-메틸프로판-2-올, TFA (84 mg, 0.3 mmol)의 현탁액에 아르곤 하에 실온에서 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (100 mg, 0.3 mmol) 및 중탄산나트륨 (76 mg, 0.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃로 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 이어서 키랄 HPLC (키랄 HPLC 방법: 칼럼: 셀룰로스 4 (250 mm x 21.2 mm) 5 μm, 이동상: MeOH 중 0.1% DEA, 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하여 실시예 1308 및 1309를 수득하였다.

[3160] 실시예 1308: (24 mg, 16% 수율): LCMS: m/z, 464.2 (M+H); 체류 시간 2.0 분; [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴;10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12-8.17 (m, 1 H), 8.03-8.08 (m, 1 H), 7.50 (dd, J=8.4, 6.0 Hz, 2 H), 7.13-7.21 (m, 2 H), 6.06 (s, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.15-4.26 (m, 1 H), 3.50-3.57 (m, 5 H), 3.42-3.50 (m, 3 H), 2.73-2.82 (m, 1 H), 1.13 (d, J=6.1 Hz, 3 H), 1.09 (s, 6 H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 3 H).

[3161] 실시예 1309: (15.4 mg, 11% 수율): LCMS: m/z, 464.2 (M+H); 체류 시간 1.98 분; [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1 mm) 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL / 분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10-8.15 (m, 1 H) 8.01-8.07 (m, 1 H) 7.48 (dd, J=8.56, 5.87 Hz, 2 H) 7.10-7.16 (m, 2 H) 5.97 (s, 1 H) 4.52-4.63 (m, 1 H) 4.32 (s, 1 H) 3.54-3.64 (m, 3 H) 3.49-3.53 (m, 4 H) 2.79 (d, J=1.71 Hz, 2 H) 1.24 (d, J=6.60 Hz, 3 H) 1.15 (s, 3 H) 0.98-1.08 (m, 6 H).

[3162] 실시예 1310 및 1311

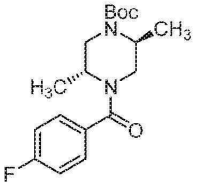
[3163] 8-((2S,5R)-4-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1310-1311)

[3164]

[3165] 중간체 1310A: tert-부틸 (2S,5R)-4-(4-플루오로벤조일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

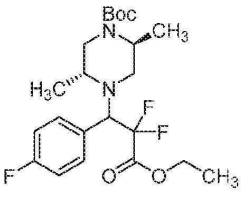


(1310A)

[3166]

[3167] DMF (5 mL) 중 4-플루오로벤조산 (330 mg, 2.36 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (0.6 mL, 3.53 mmol) 및 HATU (1.35 g, 3.53 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, DMF (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (505 mg, 2.36 mmol)를 질소 하에 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 혼합물을 EtOAc (2 X 50 mL)로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: 24 g 실리카; 실행 용매: 45-50% 석유 에테르 중 EtOAc)에 의해 정제하여 (2S,5R)-4-(4-플루오로벤조일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (400 mg, 50% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 337.3 (M+H); 체류 시간 1.70 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3168] 중간체 1310B: tert-부틸 (2S,5R)-4-(3-에톡시-2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-옥소프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



(1310B)

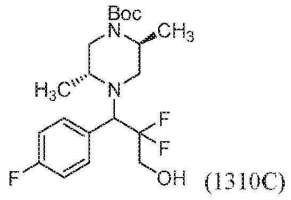
[3169]

[3170] 단계-1: DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(4-플루오로벤조일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 2.97 mmol)의 용액에 실온에서 카르보닐 클로로비스(트리페닐포스핀)이리듐(I) (0.23 g, 0.30 mmol)을 첨가하였다. 10 분 후, 1,1,3,3-테트라메틸디실록산 (1.1 mL, 5.95 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 10 분 동안 교반하였다.

[3171] 단계-2: 분리형 둥근 바닥 플라스크에서, 아연 (1.3 g, 19.32 mmol)을 테트라히드로푸란 (10 mL) 중에 현탁시키고, 혼합물을 70 ℃에서 5 분 동안 환류시켰다. 다음에, 에틸 2-브로모-2,2-디플루오로아세테이트 (3.9 g, 19.32 mmol)를 70 ℃에서 첨가하였다. 5 분 후, 단계-1 용액을 첨가하고, 반응 혼합물을 70 ℃에서 추가로 2 시간 동안 유지한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 반응물을 10% 수성 $NaHCO_3$으로 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하

에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: 24 g 실리카; 실행 용매: 석유 에테르 중 40-50% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(3-에톡시-2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-옥소프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (600 mg, 45% 수율)를 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. LCMS: m/z, 445.4 (M+H); 체류 시간 2.27 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

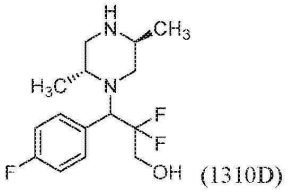
[3172] 중간체 1310C: tert-부틸 (2S,5R)-4-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[3173] 

(1310C)

[3174] THF (2 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(3-에톡시-2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-옥소프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.45 mmol)의 용액에 LAH (0.4 mL, 0.90 mmol, THF 중 2.4 M)를 0 ℃에서 2 분의 기간에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시켰다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 켄칭하고, 혼합물을 EtOAc (2 X 25 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: 12 g 실리카; 실행 용매: 클로로포름 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 66% 수율)를 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. LCMS: m/z, 403.4 (M+H); 체류 시간 1.99 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3175] 중간체 1310D: 3-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2,2-디플루오로-3-(4-플루오로페닐)프로판-1-올.TFA

[3176] 

(1310D)

[3177] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 0.30 mmol)의 용액에 0 ℃에서 TFA (0.23 mL, 2.98 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 3-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2,2-디플루오로-3-(4-플루오로페닐)프로판-1-올, TFA (120 mg, 97%)를 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. LCMS: m/z, 303.3 (M+H); 체류 시간 0.80 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3178] 실시예 1310 및 1311: 8-((2S,5R)-4-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3179] 아세토니트릴 (5 mL) 중 3-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2,2-디플루오로-3-(4-플루오로페닐)프로판-1-올, TFA (135 mg, 0.45 mmol)의 교반 현탁액에 DIPEA (0.4 mL, 2.24 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (100 mg, 0.22 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: 12 g 실리카; 실행 용매: 클로로포름 중 2-3% MeOH)에

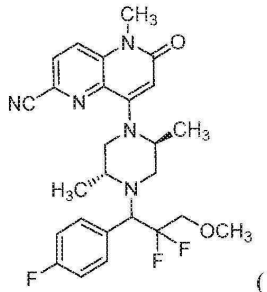
의해 정제하여 부분입체이성질체 혼합물을 수득하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (키랄 분리 방법: 칼럼: 셀룰로스-2 (250 X 4.6) mm, 5 마이크로미터 이동상: MeOH 중 10 mM 아세트산암모늄, 유량: 20 mL/분; 등용매)에 의해 정제하여 실시예 1310 및 1311을 수득하였다.

[3180] 실시예 1310: (8.7 mg, 8% 수율); LCMS: m/z, 486.2 (M+H); 체류 시간 1.80 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.13 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.52 (dd, J = 5.7, 8.2 Hz, 2H), 7.21-7.30 (m, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.45-4.34(m, 1H), 4.03 (br d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.68-3.50 (m, 5H), 3.23-3.07 (m, 3H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.36 (br dd, J = 7.2, 11.6 Hz, 1H), 1.07-1.02 (m, 6H).

[3181] 실시예 1311: (7.4 mg, 7% 수율). LCMS: m/z, 486.2 (M+H); 체류 시간 1.81 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.02-8.08 (m, 1 H), 7.54 (dd, J=8.4, 5.7 Hz, 2 H), 7.17-7.26 (m, 2 H), 5.99 (s, 1 H), 5.53 (t, J=6.1 Hz, 1 H), 4.51-4.60 (m, 1 H), 4.32-4.44 (m, 1 H), 3.83-4.00 (m, 1 H), 3.42-3.70 (m, 7 H), 2.83 (dd, J=11.6, 3.1 Hz, 1 H), 2.63 (br d, J=11.2 Hz, 1 H), 1.18 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.05 (d, J=6.4 Hz, 3 H).

[3182] 실시예 1312 및 1313

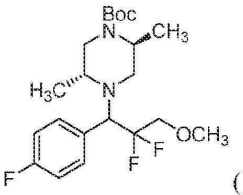
[3183] 8-((2S,5R)-4-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-메톡시프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1312-1313)

[3184]

[3185] 중간체 1312A: tert-부틸 (2S,5R)-4-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-메톡시프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



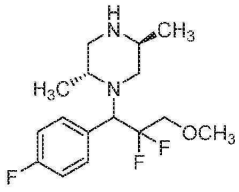
(1312A)

[3186]

[3187] THF (4 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.50 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 NaH (60 mg, 1.50 mmol, 60% w/w)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 분 동안 교반하였다. 메틸 아이오다이드 (0.062 mL, 0.99 mmol)를 0 ℃에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉수로 켄칭하고, EtOAc (2 X 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: 12 g 실리카; 실행 용매: 클로로포름 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-메톡시프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 73% 수율)를 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. LCMS: m/z, 417.4 (M+H); 체류 시간 2.25 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90

%B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3188] 중간체 1312B: (2R,5S)-1-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-메톡시프로필)-2,5-디메틸피페라진, TFA

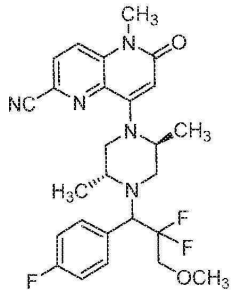


(1312B)

[3189]

[3190] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-메톡시프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.24 mmol)의 용액에 0 ℃에서 TFA (0.2 mL, 2.40 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 (2R,5S)-1-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-메톡시프로필)-2,5-디메틸피페라진, TFA (80 mg, 77% 수율)를 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. LCMS: m/z, 317.3 (M+H); 체류 시간 1.11 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3191] 실시예 1312 및 1313: 8-((2S,5R)-4-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-메톡시프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1312-1313)

[3192]

[3193] 아세토니트릴 (5 mL) 중 (2R,5S)-1-(2,2-디플루오로-1-(4-플루오로페닐)-3-메톡시프로필)-2,5-디메틸피페라진, TFA (150 mg, 0.35 mmol)의 교반 용액에 DIPEA (0.6 mL, 3.49 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (175 mg, 0.52 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: 12 g 실리카; 실행 용매: 클로로포름 중 2-3% MeOH)에 의해 정제하여 부분입체이성질체 혼합물을 수득하였다. 부분입체이성질체의 혼합물을 추가로 정제용 HPLC (키랄 분리 방법: 칼럼: 셀룰로스-2 (250 X 4.6) mm, 5 μm, 이동상 A: ACN 중 0.1% DEA, 이동상 B: MeOH 중 0.1% DEA, 구배 = 12 분에 걸쳐 0-100 %B)에 의해 정제하여 실시예 1312 및 1313을 수득하였다.

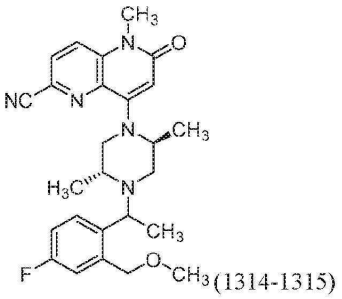
[3194] 실시예 1312: (7.1 mg, 4% 수율); LCMS: m/z, 500.3 (M+H); 체류 시간 2.09 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.06-8.11 (m, 1 H), 7.53 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2 H), 7.21-7.34 (m, 2 H), 6.15 (s, 1 H), 4.31-4.44 (m, 1 H), 3.98-4.10 (m, 1 H), 3.78-3.94 (m, 1 H), 3.52-3.65 (m, 5 H), 3.34 (s, 3 H, 병합, 용매 수분 피크), 3.09-3.23 (m, 2 H), 2.72-2.82 (m, 1 H), 2.29-2.36 (m, 1 H), 1.06 (d, J=6.1 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=6.4 Hz, 3 H).

[3195] 실시예 1313: (10 mg, 6% 수율). LCMS: m/z, 500.2 (M+H); 체류 시간 2.11 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.98-8.12 (m, 1 H), 7.51-7.60 (m, 2 H),

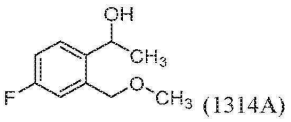
7.19-7.26 (m, 2 H), 6.00 (s, 1 H), 4.54-4.63 (m, 1 H), 4.30-4.42 (m, 1 H), 3.86-4.01 (m, 1 H), 3.49-3.71 (m, 5 H), 3.42-3.47 (m, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 2.79-2.87 (m, 1 H), 2.64-2.67 (m, 1 H), 2.62-2.70 (m, 1 H), 1.19 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.05 (d, J=6.1 Hz, 3 H).

[3196] 실시예 1314 및 1315

[3197] 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로-2-(메톡시메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

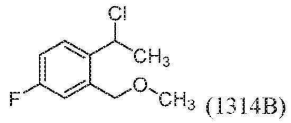
[3198] 
(1314-1315)

[3199] 중간체 1314A: 1-(4-플루오로-2-(메톡시메틸)페닐)에탄-1-올

[3200] 
(1314A)

[3201] THF (10 mL) 중 1-브로모-4-플루오로-2-(메톡시메틸)벤젠 (1g, 4.57 mmol)의 교반 용액에 n-부틸 리튬 (2.2 mL, 5.48 mmol, n-헥산 중 2.5 M)을 -78℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 아세트알데히드 (1.3 mL, 22.83 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 천천히 가온하였다. 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하고, 0 ℃로 냉각시켰다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl (10 mL) 용액으로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: 24 g 실리카; 실행 용매: 석유 에테르 중 65-70% EtOAc)에 의해 정제하여 1-(4-플루오로-2-(메톡시메틸) 페닐)에탄-1-올 (0.3 g, 36% 수율)을 라세미체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 202.2 (M+H); 체류 시간 1.50 분. (LC-MS 방법 정보: 칼럼-키네텍스- XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98); 구배: 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1 분에 걸쳐 100-20 %B, 유량 1.5 mL/분).

[3202] 중간체 1314B: 1-(1-클로로에틸)-4-플루오로-2-(메톡시메틸)벤젠

[3203] 
(1314B)

[3204] DCM (5 mL) 중 1-(4-플루오로-2-(메톡시메틸)페닐)에탄-1-올 (0.2 g, 1.09 mmol)의 용액에 0 ℃에서 티오닐 클로라이드 (0.4 mL, 5.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 아세토니트릴 (2 X 5 mL)에 의해 공증류하고, 건조시켜 1-(1-클로로에틸)-4-플루오로-2-(메톡시메틸)벤젠 (150 mg, 68% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (dd, J=8.3, 5.8 Hz, 1 H), 7.14-7.28 (m, 2 H), 5.53 (q, J=6.9 Hz, 1 H), 4.63 (d, J=12.5 Hz, 1 H), 4.49 (d, J=13.1 Hz, 1 H), 3.34 (s, 3 H), 1.80 (d, J=7.0 Hz, 3 H).

[3205] 실시예 1325 및 1326: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로-2-(메톡시메틸)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3206] 아세토니트릴 (3 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.1 g, 0.34 mmol)의 교반 용액에 실온에서 중탄산나트륨 (0.14 g, 1.68 mmol) 및 1-(1-클로로

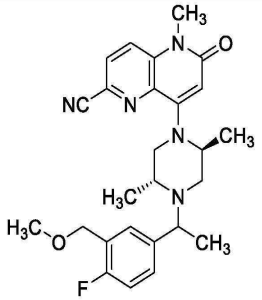
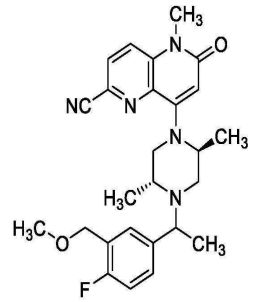
에틸)-4-플루오로-2-(메톡시메틸)벤젠 (0.07 g, 0.34 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (키랄 분리 방법: 칼럼: 셀룰로스-5 (250 X 30) mm, 5 μm, 이동상: MeOH 중 0.1% DEA, 유량: 35 mL/분, 등용매)에 의해 정제하여 실시예 1314 및 1315를 수득하였다.

[3207] 실시예 1314: (19 mg, 12% 수율); LCMS: m/z, 464.2 (M+H); 체류 시간 2.24 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.21-8.13 (m, 1H), 8.11-8.00 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 6.4, 8.3 Hz, 1H), 7.24-7.09 (m, 2H), 5.99 (s, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 4.67-4.53 (m, 2H), 3.88 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 3.57-3.42 (m, 4H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.98 (dd, J = 3.4, 11.5 Hz, 1H), 2.89-2.76 (m, 2H),1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

[3208] 실시예 1315: (25 mg, 16% 수율). LCMS: m/z, 464.2 (M+H); 체류 시간 2.21 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.00-8.13 (m, 1 H), 7.63 (dd, J=9.4, 6.0 Hz, 1 H), 7.07-7.16 (m, 2 H), 6.02 (s, 1 H), 4.47-4.59 (m, 2 H), 4.29-4.42 (m, 1 H), 3.66-3.87 (m, 2 H), 3.45-3.60 (m, 5 H), 3.34 (s, 3 H, 모호한 수분 피크), 2.70-2.80 (m, 1 H), 1.96-2.05 (m, 1 H), 1.25 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.18 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.06 (d, J=6.6 Hz, 3 H).

[3209] 표 54의 실시예를 실시예 1314 및 1315에 기재된 일반적 방법에 따라 적절한 아릴 브로마이드를 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다.

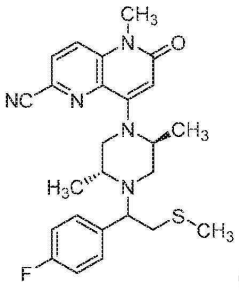
[3210] 표 54

실시예 번호	구조	M+H	입체 화학	LCMS RT 및 방법
1316		464.2	H	2.17 A
1317		464.2	H	2.29 A

[3211]

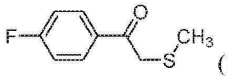
[3212] 실시예 1318 및 1319

[3213] 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-(메틸티오)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[3214] (1318-1319)

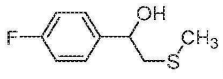
[3215] 중간체 1318A: 1-(4-플루오로페닐)-2-(메틸티오)에탄-1-온



[3216] (1318A)

[3217] MeOH (30 mL) 중 2-브로모-1-(4-플루오로페닐)에탄-1-온 (3 g, 13.82 mmol)의 용액에 0 ℃에서 소듐 티오메톡시드 (1.94 g, 27.6 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, EtOAc (100 mL)로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: 40 g 실리카; 실행 용매: 석유 에테르 중 40-45% EtOAc)에 의해 정제하여 1-(4-플루오로페닐)-2-(메틸티오)에탄-1-온 (2 g, 79% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.08 (dd, J=5.5, 9.0 Hz, 2 H), 7.47-7.21 (m, 2 H), 3.96 (s, 2 H), 2.04 (s, 3 H).

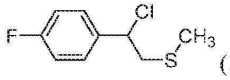
[3218] 중간체 1318B: 1-(4-플루오로페닐)-2-(메틸티오)에탄-1-올



[3219] (1318B)

[3220] MeOH (10 mL) 중 1-(4-플루오로페닐)-2-(메틸티오)에탄-1-온 (0.6 g, 3.26 mmol)의 용액에 0 ℃에서 수소화붕소나트륨 (0.37 g, 9.77 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 켄칭하였다. 메탄올을 감압 하에 증발시켰다. 혼합물을 EtOAc (3 x 50 mL)로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: 12 g 실리카; 실행 용매: 석유 에테르 중 40-45% EtOAc)에 의해 정제하여 1-(4-플루오로페닐)-2-(메틸티오)에탄-1-올 (0.5 g, 82% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.35-7.44 (m, 2 H), 7.09-7.20 (m, 2 H), 5.42-5.54 (m, 1 H), 4.62-4.75 (m, 1 H), 2.69 (dd, J=8.7, 6.5 Hz, 2 H), 2.00 (s, 3 H).

[3221] 중간체 1318C: (2-클로로-2-(4-플루오로페닐)에틸)(메틸)술판



[3222] (1318C)

[3223] DCM (5 mL) 중 2-(메틸티오)-1-페닐에탄-1-올 (0.4 g, 2.38 mmol)의 용액에 0 ℃에서 티오닐 클로라이드 (0.9 mL, 11.89 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 아세토니트릴 (2X5 mL)에 의해 희석하고, 용매를 증발시키고, 건조시켜 (2-클로로-2-페닐에틸)(메틸)술판 (0.3 g, 68% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51-7.59 (m, 2 H), 7.16-7.25 (m, 2 H), 5.31 (t, J=7.5 Hz, 1 H), 3.19-3.23 (m, 2 H), 2.00 (s, 3 H).

[3224] 실시예 1318 및 1319: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-2-(메틸티오)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3225] 아세토니트릴 (3 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.3 g, 1.01 mmol)의 교반 용액에 실온에서 중탄산나트륨 (0.42 g, 5.04 mmol) 및 (2-클로로-2-(4-플루오로페닐) 에틸)(메틸)술판 (0.21 g, 1.01 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (키랄 분리 방법: 칼럼: 셀룰로스-4 (250 X 21.2) mm, 5 마이크로미터, 이동상: MeOH 중 10 mM 아세트산암모늄, 유량: 20 mL/분, 등용매)에 의해 정제하여 실시예 1318 및 실시예 1319를 수득하였다.

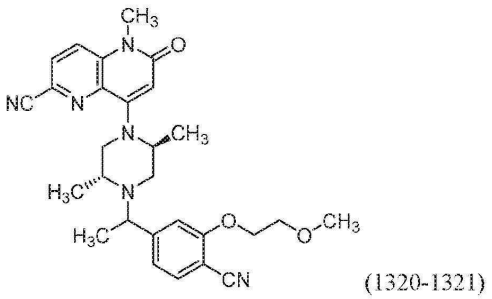
[3226] 실시예 1318: (6 mg, 1.3%);

[3227] LCMS: m/z, 466.2 (M+H); 체류 시간 2.16 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.12 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.51-7.40 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.52-4.43 (m, 1H), 3.83 (dd, J=4.9, 8.3 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.31-3.25 (m, 1H), 3.08-2.96 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.20 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.00 (d, J=6.4 Hz, 3H).

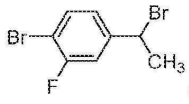
[3228] 실시예 1319: (1.0 mg 0.2%). LCMS: m/z, 466.3 (M+H); 체류 시간 2.19 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12-8.19 (m, 1 H), 8.05-8.08 (m, 1 H), 7.38-7.45 (m, 2 H), 7.19-7.26 (m, 2 H), 6.01 (s, 1 H), 4.31-4.43 (m, 1 H), 3.72 (br d, J=3.7 Hz, 2 H), 3.48-3.58 (m, 5 H), 2.95-3.03 (m, 1 H), 2.72-2.88 (m, 2 H), 2.10-2.16 (m, 1 H), 1.90 (s, 3 H), 1.16 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.09 (d, J=6.6 Hz, 3 H).

[3229] 실시예 1320 및 1321

[3230] 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시아노-3-(2-메톡시에톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

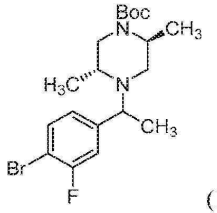
[3231] 
(1320-1321)

[3232] 중간체 1320A: 1-브로모-4-(1-브로모에틸)-2-플루오로벤젠

[3233] 
(1320A)

[3234] DCM (5 mL) 중 1-(4-브로모-3-플루오로페닐)에탄-1-올 (1 g, 4.57 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 BBr_3 (9.1 mL, 9.13 mmol, DCM 중 1 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉수 (30 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 X 30 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 1-브로모-4-(1-브로모에틸)-2-플루오로벤젠 (1.1 g, 85% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69-7.73 (m, 1 H), 7.47-7.66 (m, 1 H), 7.25-7.39 (m, 1 H), 5.50 (q, J=6.8 Hz, 1 H), 1.98 (d, J=6.8 Hz, 3 H).

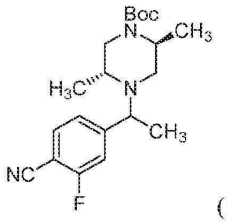
[3235] 중간체 1320B: tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-브로모-3-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



[3236] (1320B)

[3237] 아세토니트릴 (10 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.5 g, 2.33 mmol)의 교반 용액에 실온에서 중탄산나트륨 (0.98 g, 11.67 mmol) 및 1-브로모-4-(1-브로모에틸)-2-플루오로벤젠 (0.66 g, 2.33 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: 24 g 실리카; 실행 용매: 석유 에테르 중 40-45% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-브로모-3-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 부분입체이성질체 혼합물 (0.3 g, 27% 수율)을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z, 416.2 (M+2); 체류 시간 3.55 분. (LC-MS 방법 정보: 칼럼-키네텍스- XB-C18 (75 x 3 mm- 2.6 μm); 이동상 A: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98); 구배: 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 유량 1.0 mL/분, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지 유량 1.5 mL/분; 이어서 구배: 0.1 분에 걸쳐 100-20 %B, 유량 1.5 mL/분).

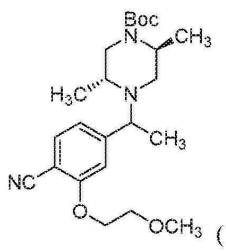
[3238] 중간체 1320C: tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-시아노-3-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



[3239] (1320C)

[3240] DMF (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-브로모-3-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.6 g, 3.85 mmol)의 교반 용액에 아연 (0.38 g, 5.78 mmol) 및 시안화아연 (1.35 g, 11.56 mmol)을 아르곤 하에 첨가하고, 이어서 디클로로[9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐] 팔라듐(II) (0.29 g, 0.38 mmol) 및 TEA (2.2 mL, 15.41 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트 패드로부터 여과하고, EtOAc (30 mL)로 세척하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: 40 g 실리카; 실행 용매: 석유 에테르 중 40-45% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-시아노-3-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.2 g, 86% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 362.1 (M+H); 체류 시간 2.17 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3241] 중간체 1320D: tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-시아노-3-(2-메톡시에톡시)페닐) 에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

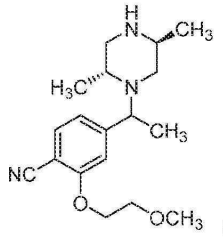


[3242] (1320D)

[3243] DMSO (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-시아노-3-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (300 mg, 0.83 mmol)의 용액에 0 ℃에서 2-메톡시에탄-1-올 (63 mg, 0.83 mmol) 및 포타슘 tert-부톡시드

(190 mg, 1.66 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (30 mL)로 추출하고, 물, 염수 용액으로 세척하고, 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: 12 g 실리카; 실행 용매: 석유 에테르 중 40-45% EtOAc)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-시아노-3-(2-메톡시에톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 부분입체이성질체 혼합물 (250 mg, 72% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 418.2 (M+H); 체류 시간 2.09 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3244] 중간체 1320E: 4-(1-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)-2-(2-메톡시에톡시)벤조니트릴, TFA



(1320E)

[3245]

[3246] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-시아노-3-(2-메톡시에톡시) 페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.36 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 TFA (0.14 mL, 1.80 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 건조시켜 4-(1-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)-2-(2-메톡시에톡시)벤조니트릴, TFA의 부분입체이성질체 혼합물 (120 mg, 63% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 318.2 (M+H); 체류 시간 0.89 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3247] 실시예 1320 및 1321: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-시아노-3-(2-메톡시에톡시)페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3248] 아세토니트릴 (3 mL) 중 4-(1-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)에틸)-2-(2-메톡시에톡시)벤조니트릴 (100 mg, 0.32 mmol)의 교반 용액에 실온에서 중탄산나트륨 (130 mg, 1.57 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (105 mg, 0.32 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (키랄 분리 방법: 칼럼: 셀룰로스-5 (250 x19)mm, 5 μm, 이동상: ACN 중 0.1% DEA: MeOH (1:1), 유량: 20 mL/분, 등용매)에 의해 정제하여 실시예 1320 및 1321을 수득하였다.

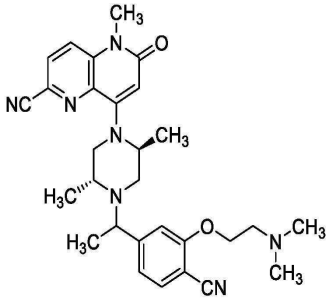
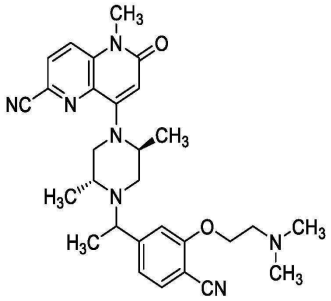
[3249] 실시예 1320: (2.6 mg, 1.6%); LCMS: m/z, 501.3 (M+H); 체류 시간 1.99 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.18 (m, 1 H), 8.05-8.09 (m, 1 H), 7.69 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.15 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 5.99 (s, 1 H), 4.63-4.74 (m, 1 H), 4.27-4.34 (m, 2 H), 3.66-3.79 (m, 3 H), 3.52 (s, 3 H), 3.37-3.47 (m, 2 H), 3.34 (s, 3 H), 3.00 (dd, J=11.4, 3.3 Hz, 1 H), 2.76 (br d, J=2.2 Hz, 2 H), 1.24-1.29 (m, 6 H), 1.03 (d, J=6.4 Hz, 3 H).

[3250] 실시예 1321: (4.7 mg, 3.0%). LCMS: m/z, 501.3 (M+H); 체류 시간 1.99 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14-8.18 (m, 1 H), 8.06-8.10 (m, 1 H), 7.68 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 7.10-7.15 (m, 1 H), 6.02 (s, 1 H), 4.37-4.46 (m, 1 H), 4.29-4.36 (m, 1 H), 4.18-4.25 (m, 1 H), 3.75-3.83 (m, 1 H), 3.72 (t, J=4.4 Hz, 2 H), 3.50-3.66 (m, 6 H), 3.34 (s, 3 H), 2.75-2.83

(m, 1 H), 2.01-2.11 (m, 1 H), 1.29 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.18 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.13 (d, J=6.6 Hz, 3 H).

[3251] 표 55의 실시예를 실시예 1320 및 1321에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 2-(디메틸아미노)에탄-1-올을 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다

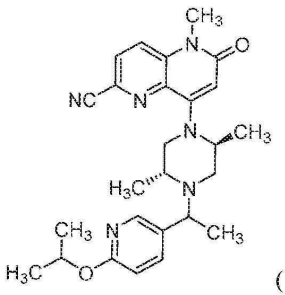
[3252] 표 55

실시예 번호	구조	M+H	입체화학	LCMS RT 및 방법
1322		514.3	H	1.68 A
1323		514.3	H	1.69 A

[3253]

[3254] 실시예 1324 및 1325

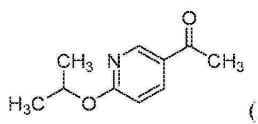
[3255] 8-((2S,5R)-4-(1-(6-이소프로폭시피리딘-3-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1324-1325)

[3256]

[3257] 중간체 1324A: 1-(6-이소프로폭시피리딘-3-일)에탄-1-온



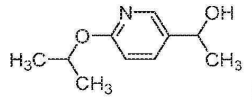
(1324A)

[3258]

[3259] DMSO (5 mL) 중 1-(6-플루오로피리딘-3-일)에탄-1-온 (0.6 g, 4.31 mmol)의 용액에 0 ℃에서 순차적으로 프로판-2-올 (0.26 g, 4.31 mmol) 및 포타슘 tert-부톡시드 (0.97 g, 8.63 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실

온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL)에 의해 희석하고, 물 (2 x 20mL)로 세척하고, 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: 12 g 실리카; 실행 용매: 석유 에테르 중 30-40% EtOAc)에 의해 정제하여 1-(6-이소프로폭시피리딘-3-일)에탄-1-온 (0.4 g, 52% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 180.1 (M+H); 체류 시간 1.37 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3260] 중간체 1324B: 1-(6-이소프로폭시피리딘-3-일)에탄-1-올

[3261] 
(1324B)

[3262] MeOH (10 mL) 중 1-(6-이소프로폭시피리딘-3-일)에탄-1-온 (0.4 g, 2.23 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 수소화붕소나트륨 (0.25 g, 6.70 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl 용액으로 켄칭하였다. 메탄올을 감압 하에 증발시켰다. 조 생성물을 EtOAc (3 X 50 mL)로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 1-(6-이소프로폭시피리딘-3-일)에탄-1-올 (250 mg, 40% 수율)의 라세미 혼합물을 수득하였다. LCMS: m/z, 182.1 (M+H); 체류 시간 1.01 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3263] 실시예 1324 및 1325: 8-((2S,5R)-4-(1-(6-이소프로폭시피리딘-3-일)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

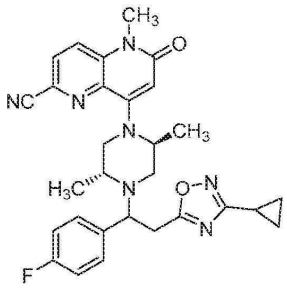
[3264] 아세토니트릴 (3 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (200 mg, 0.67 mmol)의 교반 용액에 실온에서 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (327 mg, 1.34 mmol), 1-(6-이소프로폭시피리딘-3-일)에탄-1-올 (122 mg, 0.67 mmol) 및 DIPEA (0.4 mL, 2.02 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 조사 하에 100 ℃에서 2 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (키랄 분리 방법: 칼럼: 셀룰로스-4 (250 x 19) mm, 5 마이크로미터, 이동상: MeOH 중 10 mM 아세트산암모늄, 유량: 20 mL/분, 등용매)에 의해 정제하여 실시예 1324 및 1325를 수득하였다.

[3265] 실시예 1324: (4.7 mg, 2% 수율); LCMS: m/z, 461.2 (M+H); 체류 시간 2.21 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.14-8.18 (m, 1 H), 8.05-8.12 (m, 2 H), 7.68-7.72 (m, 1 H), 6.75 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.00 (s, 1 H), 5.23 (quin, J=6.2 Hz, 1 H), 4.57-4.64 (m, 1 H), 3.68 (q, J=6.6 Hz, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.36-3.43 (m, 2 H), 2.98 (dd, J=11.7, 3.4 Hz, 1 H), 2.67-2.78 (m, 2 H), 1.25-1.31 (m, 9 H), 1.23 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.02 (d, J=6.6 Hz, 3 H).

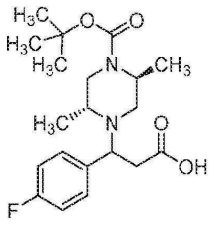
[3266] 실시예 1325: (2.8 mg, 1% 수율). LCMS: m/z, 461.2 (M+H); 체류 시간 2.24 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.18 (m, 1 H), 8.04-8.09 (m, 2 H), 7.68 (dd, J=8.6, 2.4 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=8.6 Hz, 1 H), 6.01 (s, 1 H), 5.17-5.26 (m, 1 H), 4.32-4.40 (m, 1 H), 3.71-3.79 (m, 1 H), 3.48-3.59 (m, 6 H), 2.70-2.80 (m, 1 H), 2.09 (dd, J=12.2, 1.5 Hz, 1 H), 1.27-1.29 (m, 9 H), 1.16 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.07 (d, J=6.4 Hz, 3 H).

[3267] 실시예 1326 및 1327

[3268] 8-((2S,5R)-4-(2-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

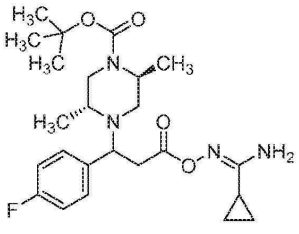
[3269] 
(1326-1327)

[3270] 중간체 1326A: 3-((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-3-(4-플루오로페닐)프로판산

[3271] 
(1326A)

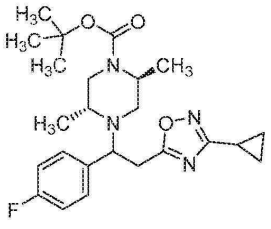
[3272] THF (20 mL) 및 물 (10 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)-3-메톡시-3-옥소프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.0 g, 2.53 mmol)의 용액에 실온에서 수산화리튬 1수화물 (0.53 g, 12.67 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 1.5 N HCl로 중화하고 EtOAc (2 X 100 mL)로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 3-((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-3-(4-플루오로페닐) 프로판산 (0.85 g, 88% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 381.3 (M+H); 체류 시간 1.11 분 [LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 방법: %B: 0 분-20:2 분-100: 2.3 분-100, 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3273] 중간체 1326B: tert-부틸 (2S,5R)-4-(3-((((E)-아미노(시클로프로필)메틸렌)아미노) 옥시)-1-(4-플루오로페닐)-3-옥소프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[3274] 
(1326B)

[3275] EtOAc (10 mL) 중 3-((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-3-(4-플루오로페닐)프로판산 (500 mg, 1.31 mmol)의 용액에 0 ℃에서 (E)-N'-히드록시시클로프로판카르복스이미드아미드 (145 mg, 1.45 mmol), Et_3N (0.37 mL, 2.63 mmol) 및 1-프로판포스폰산 무수물 (EtOAc) (1 mL 중 50%, 1.58 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2X 50 mL)로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 tert-부틸 (2S,5R)-4-(3-((((E)-아미노(시클로프로필)메틸렌) 아미노)옥시)-1-(4-플루오로페닐)-3-옥소프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 82% 수율)를 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. LCMS: m/z, 463.4 (M+H); 체류 시간 1.81 분 [LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 방법: %B: 0 분-20:2 분-100:2.3 분-100, 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3276] 중간체 1326C: tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

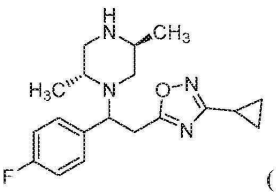


(1326C)

[3277]

[3278] 1,4-디옥산 (6 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(3-((((E)-아미노(시클로프로필) 메틸렌)아미노)옥시)-1-(4-플루오로페닐)-3-옥소프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (320 mg, 0.69 mmol)의 교반 용액에 실온에서 Et_3N (0.4 mL, 2.77 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 하에 160 ℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제된 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (n-헥산 중 30% EtOAc; 24 g 칼럼)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (175 mg, 57% 수율)를 부분입체이성질체 혼합물로서 수득하였다. LCMS: m/z, 445.4 (M+H); 체류 시간 2.15 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3279] 중간체 1326D: 3-시클로프로필-5-(2-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)에틸)-1,2,4-옥사디아졸



(1326D)

[3280]

[3281] DCM (1 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(2-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.34 mmol)의 용액에 0 ℃에서 2,6-루티딘 (0.24 mL, 2.02 mmol) 및 TMS-OTf (0.43 mL, 2.36 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (2 X 30 mL)로 추출하고, 수성 $NaHCO_3$ 용액, 물 및 염수로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키고, 건조시켜 3-시클로프로필-5-(2-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)에틸)-1,2,4-옥사디아졸 (70 mg, 60% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 345.2 (M+H); 체류 시간 1.08 및 1.11 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3282] 실시예 1326 및 1327: 8-((2S,5R)-4-(2-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-1-(4-플루오로페닐)에틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3283] 아세토니트릴 (5 mL) 중 3-시클로프로필-5-(2-((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)에틸)-1,2,4-옥사디아졸 (70 mg, 0.20 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (0.15 mL, 0.81 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (68 mg, 0.20 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 4 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (키랄 분리 방법: 칼럼: 셀룰로스-4 (250 x 4.6) mm, 5 마이크로미터, 이동상: MeOH 중 0.1% DEA, 등용매) 에 의해 정제하여 실시예 1326 및 1327을 수득하였다.

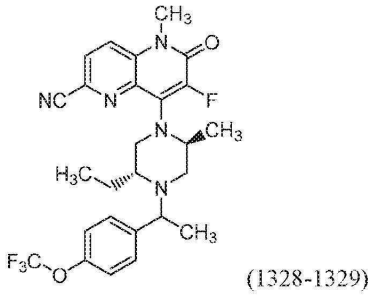
[3284] 실시예 1326: (14 mg, 13% 수율); LCMS: m/z, 528.2 (M+H); 체류 시간 2.13 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13-8.17 (m, 1 H), 8.05-8.08 (m, 1 H), 7.33 (dd, J=8.4, 5.7 Hz,

2 H), 7.08-7.20 (m, 2 H), 6.01 (s, 1 H), 4.30-4.44 (m, 1 H), 4.00-4.14 (m, 1 H), 3.66-3.76 (m, 1 H), 3.45-3.61 (m, 6 H), 3.10-3.20 (m, 1 H), 2.74-2.82 (m, 1 H), 2.18-2.27 (m, 1 H), 1.97-2.08 (m, 1 H), 1.14 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.04 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 0.99-1.02 (m, 2 H), 0.70-0.85 (m, 2 H).

[3285] 실시예 1327: (3.6 mg, 3% 수율). LCMS: m/z, 528.2 (M+H); 체류 시간 2.10 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.02-8.11 (m, 1 H), 7.39 (dd, J=8.1, 5.6 Hz, 2 H), 7.13-7.23 (m, 2 H), 6.03 (s, 1 H), 4.20-4.29 (m, 2 H), 3.62-3.72 (m, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.37-3.45 (m, 1 H), 3.10-3.24 (m, 3 H), 2.75-2.85 (m, 1 H), 1.99-2.07 (m, 1 H), 1.12 (d, J=6.1 Hz, 3 H), 0.99-1.04 (m, 2 H), 0.95 (d, J=6.4 Hz, 3 H), 0.71-0.87 (m, 2 H).

[3286] 실시예 1328 및 1329

[3287] 8-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-7-플루오로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1328-1329)

[3288]

[3289] 실온에서 아세토니트릴 (2 mL) 중 셀렉트플루오르®(0.125 g, 0.35 mmol)의 용액에 아세토니트릴 (2 mL) 중 8-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐) 에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.16 g, 0.32 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (방법 정보: LC 조건: 칼럼: 선파이어 C18 (150mm x 19.2mm ID, 5u); 이동상 A= 물 중 10 mM AA; 이동상 B = 아세토니트릴:MeOH; 유량 18mL/분)에 의해 정제하여 실시예 1328 및 1329를 수득하였다.

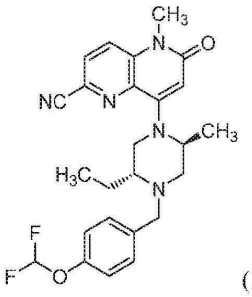
[3290] 실시예 1328: (3.4 mg, 2.0% 수율). LCMS: m/z = 518.2 (M+H); 체류 시간 2.54 분 [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.23-8.08 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.02-3.91 (m, 1H), 3.70-3.57 (m, 4H), 3.11 (dd, J = 3.1, 11.1 Hz, 1H), 3.03-2.89 (m, 1H), 2.45-2.51 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.73-1.51 (m, 2H), 1.33 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.58 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[3291] 실시예 1329: (4.4 mg, 2.6% 수율). LCMS: m/z = 518.2 (M+H); 체류 시간 2.62 분 [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.04 (m, 2H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.31 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.91-3.77 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.17-3.07 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 1H), 1.61-1.47 (m, 1H), 1.25 (br d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.00 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (br t, J = 7.5 Hz, 3H).

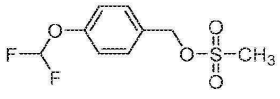
[3292] 실시예 1330

[3293] 8-((2S,5R)-4-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나

프티리딘-2-카르보니트릴

[3294]  (1330)

[3295] 중간체 1330A: 4-(디플루오로메톡시)벤질 메탄술포네이트

[3296]  (1330A)

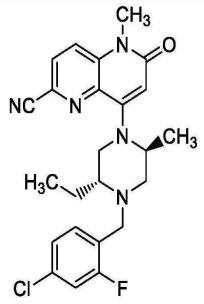
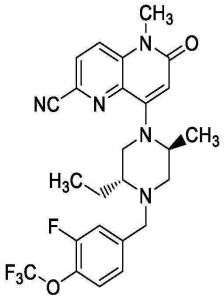
[3297] 0 ℃에서 DCM (2 mL) 중 (4-(디플루오로메톡시)페닐)메탄올 (0.5 g, 2.8 mmol)의 용액에 트리에틸아민 (0.8 mL, 5.7 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.34 mL, 4.31 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 4-(디플루오로메톡시)벤질 메탄술포네이트 (0.5 g, 69% 수율)를 수득하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm 7.49-7.35 (m, 2H), 7.22-7.06 (m, 2H), 6.77-6.27 (m, 1H), 4.65-4.53 (m, 2H), 3.41-3.26 (m, 3H).

[3298] 실시예 1330: 8-((2S,5R)-4-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3299] 아세토니트릴 (2 mL) 중 8-((2S,5R)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.03 g, 0.1 mmol)의 용액에 실온에서 DIPEA (0.05 mL, 0.29 mmol) 및 4-(디플루오로메톡시)벤질 메탄술포네이트 (49 mg, 0.193 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (방법 정보: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 21 %B에서 0 분 유지, 25 분에 걸쳐 21-65 %B, 이어서 100 %B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃)에 의해 정제하여 8-((2S,5R)-4-(4-(디플루오로메톡시)벤질)-5-에틸-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (8.3 mg, 18.2% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 468.2 (M+H); 체류 시간 2.18 분 [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.12 (m, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 7.48-6.97 (m, 5H), 6.09 (s, 1H), 4.37 (br dd, J = 1.0, 2.9 Hz, 1H), 3.73-3.60 (m, 3H), 3.57-3.44 (m, 4H), 2.93 (dd, J = 3.4, 11.5 Hz, 1H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.28 (dd, J = 3.3, 11.6 Hz, 1H), 1.79-1.57 (m, 2H), 1.13 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

[3300] 표 56의 실시예를 실시예 1330에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 알코올을 사용하여 제조하였다.

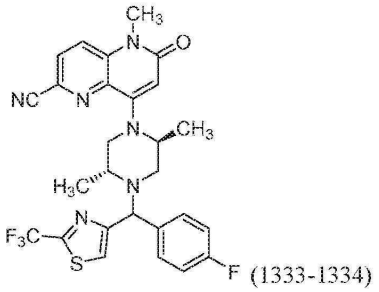
[3301] 표 56

실시예 번호	구조	M+H	입체 화학	LCMS RT 및 방법
1331		441.2	H	2.11 A
1332		504.3	H	2.46 A

[3302]

[3303] 실시예 1333 및 1334

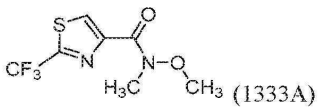
[3304] 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1333-1334)

[3305]

[3306] 중간체 1333A: N-메톡시-N-메틸-2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-카르복스아미드



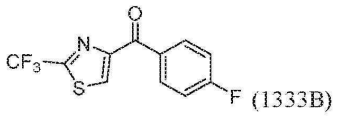
(1333A)

[3307]

[3308] DMF (15 mL) 중 2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-카르복실산 (1.0 g, 5.07 mmol)의 용액에 실온에서 1-프로판포스폰산 무수물 (6.34 mL, 10.15 mmol, 에틸 아세테이트)에 이어서 DIPEA (2.66 mL, 15.22 mmol) 및 N,O- 디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (0.99 g 중 50%, 10.15 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트 (150 mL) 중에 용해시키고, 물 (100 mL)로 세척하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)에 의해 역추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (1-5% 메탄올/클로로포름; 40 g 칼럼)에 의해 정제하여 N-메톡시-N-메틸-2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-카르복스아미드 (925 mg, 76% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z = 241.1 (M+H); 체류 시간 1.17 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM NH_4OAc:

아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3309] 중간체 1333B: (4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메타논

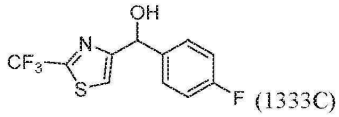


(1333B)

[3310]

[3311] 0 ℃에서 테트라히드로푸란 (10 mL) 중 N-메톡시-N-메틸-2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-카르복스아미드 (500 mg, 2.08 mmol)의 용액에 4-플루오로페닐마그네슘 브로마이드 (4.16 mL, 4.16 mmol, THF 중 1.0 M)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄 용액 (20 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (50-100% EA/석유 에테르; 24 g 칼럼)에 의해 정제하여 (4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메타논 (355 mg, 62.0% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 276.2 (M+H); 체류 시간 1.86 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3312] 중간체 1333C: (4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메탄올

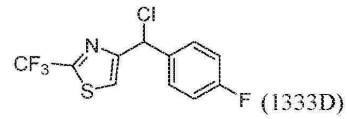


(1333C)

[3313]

[3314] 4-5 ℃에서 MeOH (5 mL) 중 (4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메타논 (425 mg, 1.54 mmol)의 용액에 $NaBH_4$ (117 mg, 3.09 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트 (60 mL) 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (50 mL x 2)에 의해 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (50-100% 에틸 아세테이트/석유 에테르; 24 g 칼럼)에 의해 정제하여 (4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메탄올 (421 mg, 98% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 276.1 (M-H); 체류 시간 1.57 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3315] 중간체 1333D: 4-(클로로(4-플루오로페닐)메틸)-2-(트리플루오로메틸)티아졸



(1333D)

[3316]

[3317] 0 ℃에서 CH_2Cl_2 (10 mL) 중 (4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메탄올 (420 mg, 1.52 mmol)의 교반 용액에 질소 하에 3 분에 걸쳐 $SOCl_2$ (1.11 mL, 15.15 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온되도록 하고, 3 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 DCM 중에 용해시키고, 물 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 4-(클로로(4-플루오로페닐)메틸)-2-(트리플루오로메틸)티아졸 (471 mg)을 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (s, 1H), 7.52-7.65 (m, 2H), 7.19-7.29 (m, 2H), 6.75 (s, 1H).

[3318] 실시예 1333 및 1334: 8-((2S,5R)-4-((4-플루오로페닐)(2-(트리플루오로메틸)티아졸-4-일)메틸)-2,5-디메틸피

페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

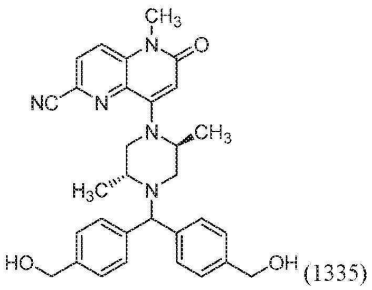
[3319] 아세토니트릴 (5 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (80 mg, 0.27 mmol)의 용액에 DIPEA (0.24 mL, 1.35 mmol)에 이어서 4-(클로로(4-플루오로페닐)메틸)-2-(트리플루오로메틸)티아졸 (80 mg, 0.27 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 85 ℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 조 생성물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 물로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)에 의해 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (방법 정보: 칼럼 셀룰로스 2 (250 X 4.6 mm), 5 마이크로미터; 이동상: 아세토니트릴 중 0.1% DEA; 등용매) 에 의해 정제하여 실시예 1333 및 1334를 수득하였다.

[3320] 실시예 1333: (11 mg, 7.3% 수율). LCMS: m/z = 557.2 (M+H); 체류 시간 2.33 분 [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.27 (s, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 8.10-8.03 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 5.7, 8.7 Hz, 2H), 7.13-7.23 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.07 (s, 1H), 4.42-4.54 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.52 (s, 4H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.26-2.17 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.14 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[3321] 실시예 1334: (11 mg, 7.3% 수율). LCMS: m/z = 557.2 (M+H); 체류 시간 2.35 분 [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.12 (m, 2H), 8.09-8.03 (m, 1H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.16-7.26 (m, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.64-4.52 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 4H), 2.97 (br dd, J = 2.9, 11.2 Hz, 2H), 2.24 (br d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.10-1.02 (m, 3H).

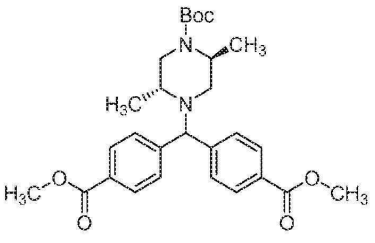
[3322] 실시예 1335

[3323] 8-((2S,5R)-4-(비스(4-(히드록시메틸)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3324] 

(1335)

[3325] 중간체 1335A: 디메틸 4,4'-(((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일)메틸렌)디벤조에이트

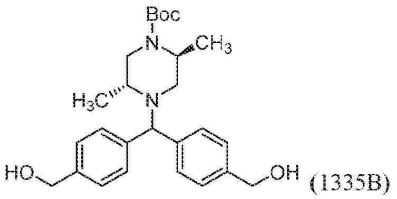
[3326] 

(1335A)

[3327] 아세토니트릴 (6 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.2 g, 0.93 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (0.5 mL, 2.80 mmol) 및 디메틸 4,4'-(브로모메틸렌)디벤조에이트 (0.373 g, 1.03 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에서 휘발성 물질을 감

압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (24 g, 12%-17% 에틸 아세테이트 / 석유 에테르)에 의해 정제하여 디메틸 4,4'-(((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일) 메틸렌)디벤조에이트 (140 mg, 30.2% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z = 497.2 (M+H); 체류 시간 2.52 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM NH_4OAc: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

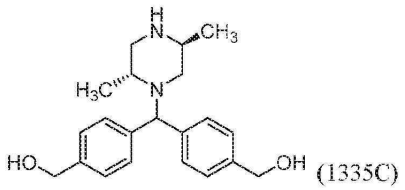
[3328] 중간체 1335B: tert-부틸 (2S,5R)-4-(비스(4-(히드록시메틸)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

[3329] 

(1335B)

[3330] 테트라히드로푸란 (8 mL) 중 디메틸 4,4'-(((2R,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2,5-디메틸피페라진-1-일)메틸렌)디벤조에이트 (140 mg, 0.28 mmol)의 용액에 0 ℃에서 LiBH4 (49.1 mg, 2.26 mmol) 및 메탄올 (0.1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (20 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 50 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. LCMS: m/z = 441.2 (M+H); 체류 시간 1.75 분 [LCMS 방법: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 1.5 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3331] 중간체 1335C: ((((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)메틸렌)비스(4,1-페닐렌))디메탄올

[3332] 

(1335C)

[3333] DCM (8 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(비스(4-(히드록시메틸)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (0.1 g, 0.23 mmol)에 실온에서 디옥산 중 HCl 용액 (0.5 mL, 16.46 mmol, 디옥산 중 4 M)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, DCM 및 헥산 (1:4)에 의해 연화처리하여 고체 생성물을 수득하였으며, 이를 부흐너 깔때기로 여과하여 (2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일) 메틸렌)비스(4,1-페닐렌))디메탄올 히드로클로라이드 (82 mg, 96%)를 수득하였다. LCMS: m/z = 341.2 (M+H); 체류 시간 0.44 분 [LCMS 방법: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C8 (50 x 2.1 mm) 2.7 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 1.5 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

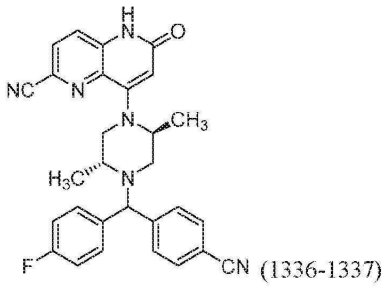
[3334] 실시예 1335: 8-((2S,5R)-4-(비스(4-(히드록시메틸)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3335] 아세토니트릴 (6 mL) 중 (((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)메틸렌)비스(4,1-페닐렌))디메탄올 히드로클로라이드 (0.079 g, 0.21 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (0.11 mL, 0.63 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (0.07 g, 0.21 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃로 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 시린지 필터로부터 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (방법 정보: 칼럼: 이너실 ODS, 250 x 20 mm ID, 5 μm; 이동상 A: 물 중 10 mM NH_4OAc; 이동상 B: 메탄올; 구배: 25 분에 걸쳐 10-100 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 17 mL/분)에 의해 정제하여 8-((2S,5R)-4-(비스(4-(히드록시메틸)페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (54 mg, 49.0% 수율)을 연황색 고체로서 수득하였다. LCMS: m/z = 524.2 (M+H); 체류 시간 2.17 분 [LCMS 방법: 칼럼: 아센티스 익스프레스 C8 (50 x 2.1 mm)

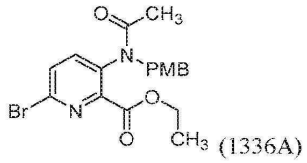
2.7 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 1.5 분에 걸쳐 0-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.17-8.10 (m, 1H), 8.09-8.02 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 4H), 7.29-7.20 (m, 4H), 6.01 (s, 1H), 5.11-5.01 (m, 2H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.45-4.38 (m, 4H), 3.75-3.67 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 4H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.90-2.82 (m, 1H), 1.35-1.28 (m, 3H), 1.10-1.01 (m, 3H).

[3336] 실시예 1336 및 1337

[3337] 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

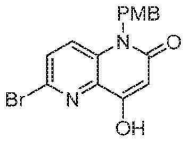
[3338] 
(1336-1337)

[3339] 중간체 1336A: 에틸 6-브로모-3-(N-(4-메톡시벤질)아세트아미도)피콜리네이트

[3340] 
(1336A)

[3341] DMF (15 mL) 중 에틸 3-아세트아미도-6-브로모피콜리네이트 (1.0 g, 3.48 mmol)의 용액에 실온에서 Cs_2CO_3 (3.40 g, 10.45 mmol) 및 1-(클로로메틸)-4-메톡시벤젠 (0.705 mL, 6.97 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (100 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (3 x 100 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (24 g, 40%-60% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 에틸 6-브로모-3-(N-(4-메톡시벤질) 아세트아미도)피콜리네이트 (1.1 g, 78% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z = 409.0 (M+H); 체류 시간 1.53 분 [LCMS 방법: 칼럼-루나 3.0 C18(2) 100 Å LC 칼럼 (20 x 4.0 mm) 머큐리 MS TM; 이동상 A: 물 중 10 mM NH_4OAc:ACN (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM NH_4OAc: ACN (2:98); 구배 = 2.5 분에 걸쳐 15-100 %B, 이어서 100 %B에서 2.6 분 유지; 유량: 1.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

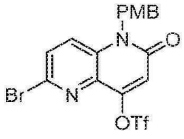
[3342] 중간체 1336B: 6-브로모-4-히드록시-1-(4-메톡시벤질)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

[3343] 
(1336B)

[3344] 테트라히드로푸란 (6 mL) 중 에틸 6-브로모-3-(N-(4-메톡시벤질)아세트아미도) 피콜리네이트 (0.2 g, 0.49 mmol)의 교반 용액에 THF (3 mL) 중 KHMDS (1.57 mL, 1.57 mmol, THF 중 1M)를 -78℃에서 10 분에 걸쳐 적가하였다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 물 (15 mL)에 의해 켄칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 50 mL)로 세척하였다. 수성 층을 수집하고, 1.5 N HCl로 산성화하여 pH~3.0으로 조절하고 15 분 동안 교반하였다. 수득한 조 생성물을 부흐너 깔때기로 여과하여 6-브로모-4-히드록시-1-(4-메톡시벤질)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (110 mg, 62.0% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 361.0 (M+H); 체류 시간 0.99 분 [LCMS 방법: 칼럼-루나 3.0 C18(2) 100 Å LC 칼럼 (20 x 4.0 mm) 머큐리 MS TM; 이동상 A: 물 중 10 mM

NH_4OAc:ACN (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM NH_4OAc (2:98); 구배 = 2.5 분에 걸쳐 15-100 %B, 이어서 100 %B에서 2.6 분 유지; 유량: 1.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3345] 중간체 1336C: 6-브로모-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트

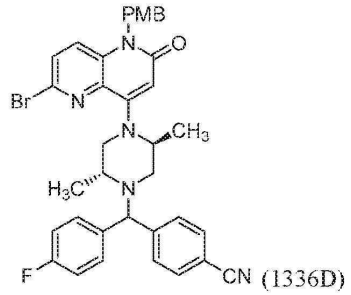


(1336C)

[3346]

[3347] DCM (6 mL) 중 6-브로모-4-히드록시-1-(4-메톡시벤질)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (0.3 g, 0.831 mmol)의 용액에 0 ℃에서 TEA (0.347 mL, 2.492 mmol) 및 DMAP (10.15 mg, 0.083 mmol)에 이어서 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (0.281 mL, 1.661 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 물 (50 mL)에 의해 켄칭하고, DCM (3 x 50 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 (6-브로모-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 (350 mg, 85% 수율)을 수득하였다. 조 물질을 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: m/z = 493.0 (M+2); 체류 시간 2.13 분 [LCMS 방법: 칼럼-루나 3.0 C18(2) 100 Å LC 칼럼 (20 x 4.0mm) 머큐리 MS TM; 이동상 A: 물 중 10 mM NH_4OAc: ACN (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM NH_4OAc:ACN (2:98); 구배 = 2.5 분에 걸쳐 15-100 %B, 이어서 100 %B에서 2.6 분 유지; 유량: 1.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3348] 중간체 1336D: 4-(((2R,5S)-4-(6-브로모-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)벤조니트릴

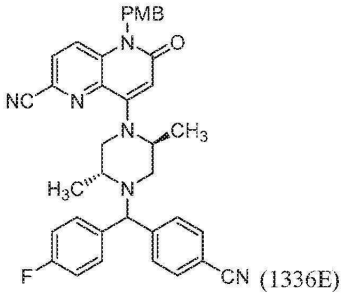


(1336D)

[3349]

[3350] 아세토니트릴 (8 mL) 중 4-(((2R,5S)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸) 벤조니트릴, TFA (310 mg, 0.71 mmol)의 용액에 DIPEA (0.37 mL, 2.13 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 5 분 동안 교반하고, 6-브로모-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (350 mg, 0.71 mmol)를 첨가하고, 85 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하고, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (24 g, 34% -40% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 4-(((2R,5S)-4-(6-브로모-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸) 벤조니트릴 (120 mg, 25.4% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 666.0 (M+H); 체류 시간 2.62 분 [LCMS 방법: 칼럼-루나 3.0 C18(2) 100 Å LC 칼럼 (20 x 4.0mm) 머큐리 MS TM; 이동상 A: 물 중 10 mM NH_4OAc: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM NH_4OAc: 아세토니트릴 (2:98); 구배 = 2.5 분에 걸쳐 15-100 %B, 이어서 100 %B에서 2.6 분 유지; 유량: 1.5 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3351] 중간체 1336E: 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-(4-메톡시벤질)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3352] 

[3353] NMP (5 mL) 중 4-(((2R,5S)-4-(6-브로모-1-(4-메톡시벤질)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸) 벤조니트릴 (140 mg, 0.21 mmol)의 용액에 실온에서 아연 (2.8 mg, 0.04 mmol), dppf (7.0 mg, 0.013 mmol) 및 시안화아연 (49 mg, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 N_2 하에 탈기시키고, $Pd_2(dba)_3$ (19 mg, 0.02 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 90 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 2회 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하고, 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (24 g, 10%-50% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르 사용)에 의해 정제하여 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-(4-메톡시벤질)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (105 mg, 37% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 613.2 (M+H); 체류 시간 1.09 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3354] 실시예 1336 및 1337: 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

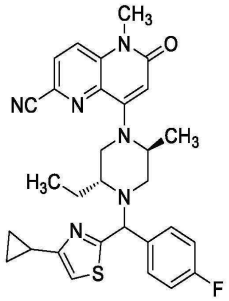
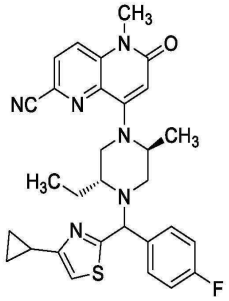
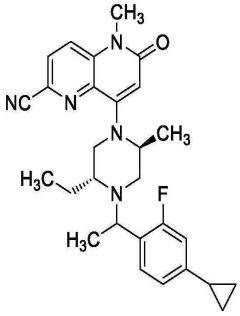
[3355] TFA (0.5 mL, 6.49 mmol) 중 8-((2S,5R)-4-((4-시아노페닐)(4-플루오로페닐)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-(4-메톡시벤질)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (50 mg, 0.082 mmol)의 용액에 0 ℃에서 트리플산 (0.2 mL, 2.252 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10% 수성 $NaHCO_3$ 용액에 붓고, 디클로로메탄 (2 x 20 mL)으로 2회 추출하였다. 합한 유기 층을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (방법 정보: 칼럼: 셀룰로스-4(150 x 19) mm-5μm; 이동상 A= MeOH 중 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량 =20mL/분)에 의해 정제하여 실시예 1336 및 1337을 수득하였다.

[3356] 실시예 1336: (9 mg, 22% 수율). LCMS: m/z = 491.2 (M^- H); 체류 시간 2.94 분 [LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.69-11.44 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80-7.81 (m, 4H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.10-7.20 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.68-4.53 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 3.3, 12.8 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 2.8, 5.3 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 3.0, 12.0 Hz, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[3357] 실시예 1337: (8 mg, 19.3% 수율). LCMS: m/z = 493.2 (M+H); 체류 시간 2.95 분 [LCMS 방법: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70-7.82 (m, 5H), 7.60-7.67 (m, 2 H), 7.13-7.22 (m, 2H) 5.84 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 3.8, 11.8 Hz, 1H), 2.36-2.28 (m, 1H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

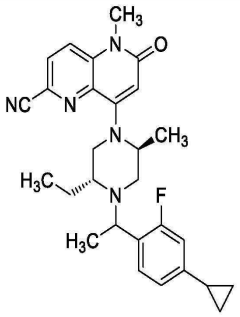
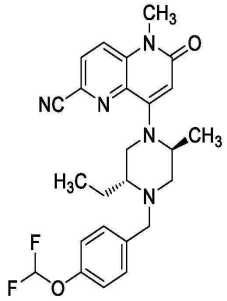
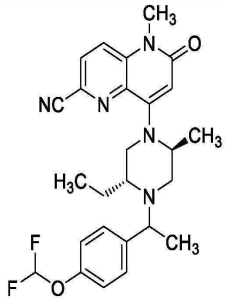
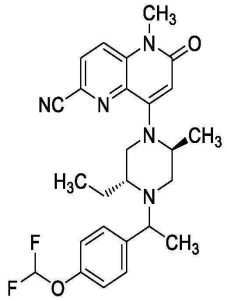
[3358] 표 57의 실시예를 실시예 337 및 340에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 치환된 피페라진 및 할로 벤질/알파-메틸 벤질/벤즈히드릴을 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다

[3359] 표 57

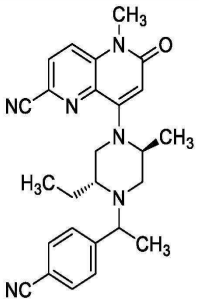
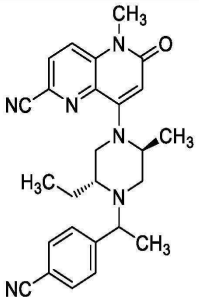
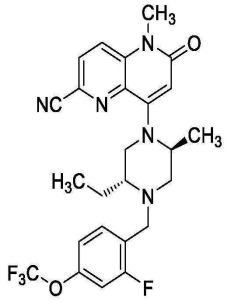
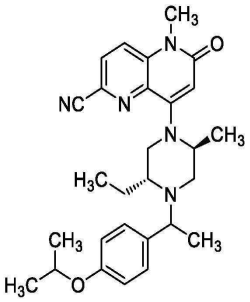
실시예 번호	구조	M+H	입체화학	LCMS RT 및 방법
1338		543.2	H	2.34 A
1339		543.2	H	2.39 A
1340		474.3	H	2.54 A

[3360]

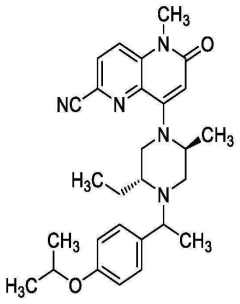
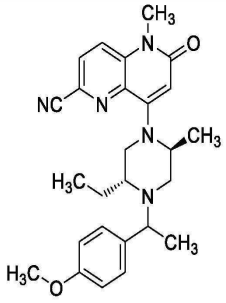
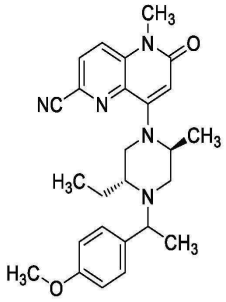
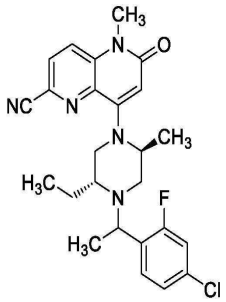
[3361]

1341		474.3	H	2.59 A
1342		468.2	H	2.184 A
1343		482.3	H	2.276 A
1344		482.3	H	2.329 A

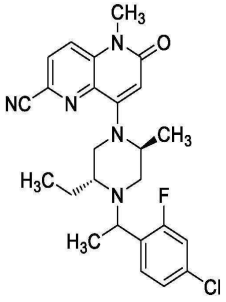
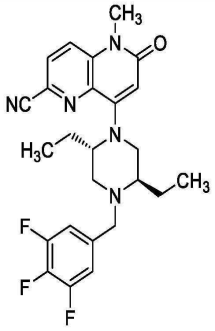
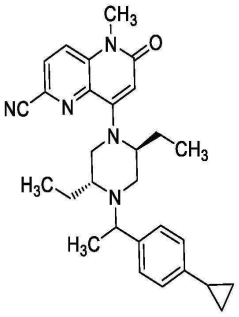
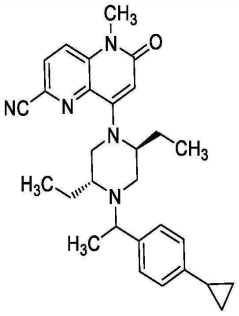
[3362]

1345		441.2	H	2.107 A
1346		441.2	H	1.17 B
1347		504.3	H	2.46 A
1348		474.3	H	2.45 A

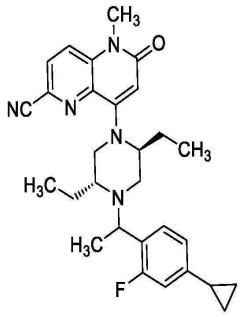
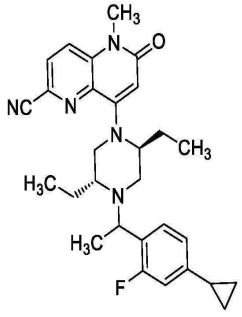
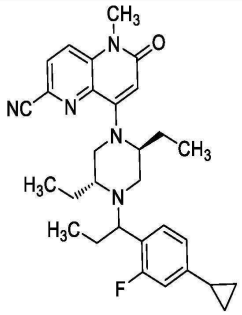
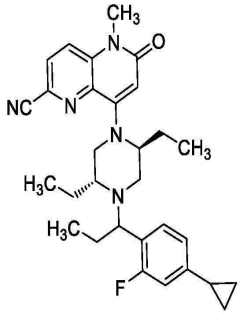
[3363]

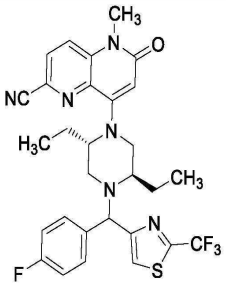
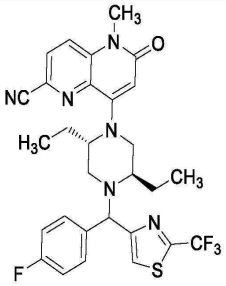
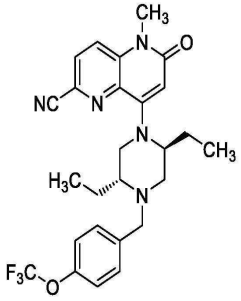
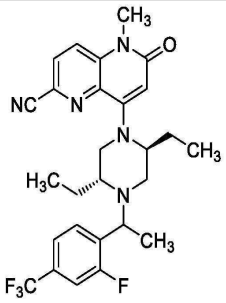
1349		474.3	H	2.51 A
1350		446.3	H	2.18 A
1351		446.3	H	2.25 A
1352		468.2	H	2.53 A

[3364]

1353		468.3	H	2.57 A
1354		470.1	H	2.41 A
1355		470.3	H	2.66 A
1356		470.3	H	2.67 A

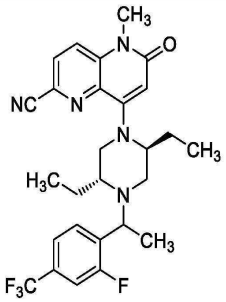
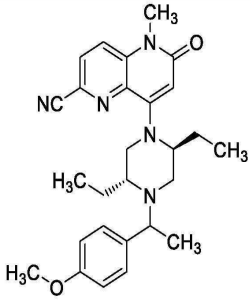
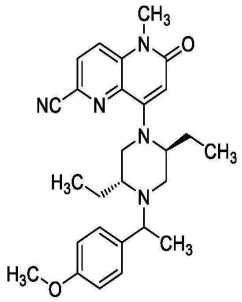
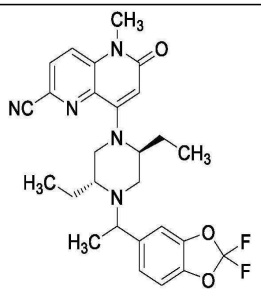
[3365]

1357		488.4	H	2.66 A
1358		488.3	H	2.67 A
1359		502.4	H	2.76 A
1360		502.3	H	2.78 A

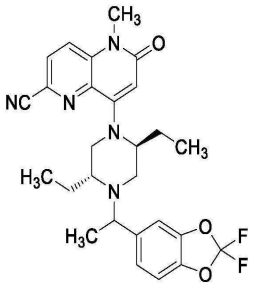
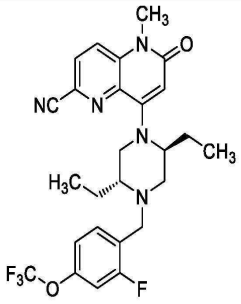
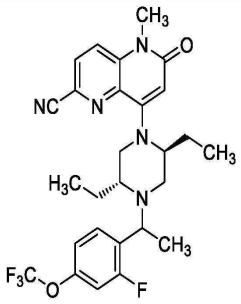
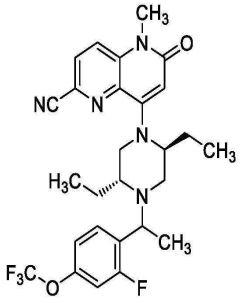
1361		585.2	H	2.49 A
1362		585.2	H	2.49 A
1363		500.2	H	2.54 A
1364		516.2	H	2.55 A

[3366]

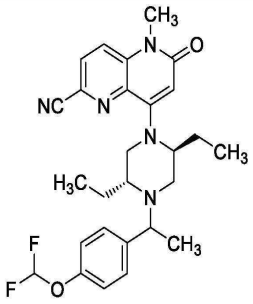
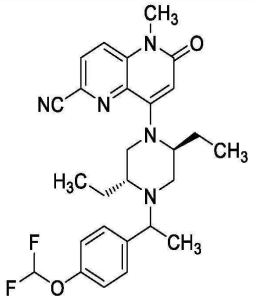
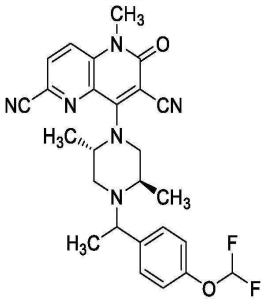
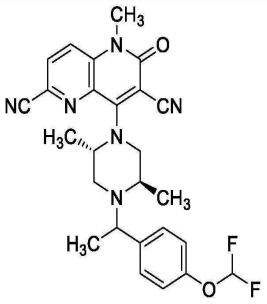
[3367]

1365		516.3	H	2.61 A
1366		460.3	H	2.37 A
1367		460.4	H	2.36 A
1368		510.3	H	2.60 A

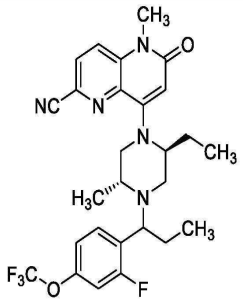
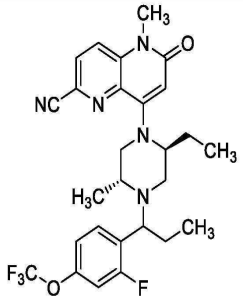
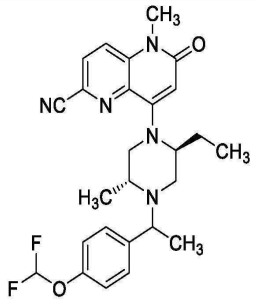
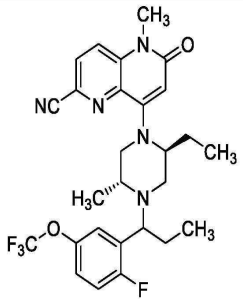
[3368]

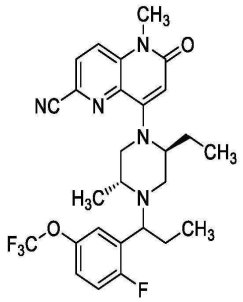
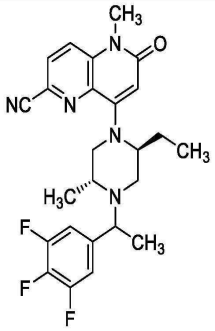
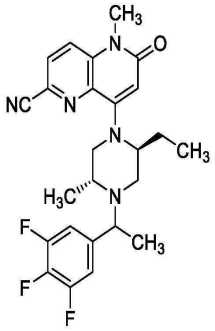
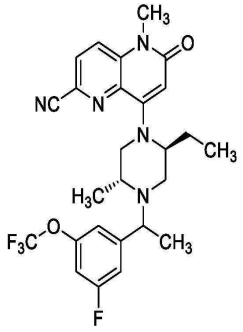
1369		510.3	H	2.61 A
1370		518.3	H	2.57 A
1371		532.2	H	2.64 A
1372		532.2	H	2.66 A

[3369]

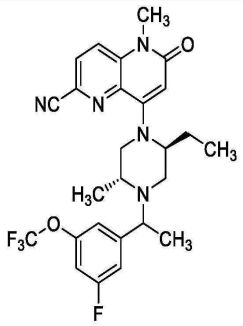
1373		496.2	H	2.39 A
1374		496.2	H	2.40 A
1375		493.2	H	2.21 A
1376		493.2	H	2.2 A

[3370]

1377		532.2	H	2.74 A
1378		532.2	H	2.73 A
1379		482.2	H	2.31 A
1380		532.2	H	2.62 A

1381		532.2	H	2.61 A
1382		470.2	H	2.43 A
1383		470.2	H	2.42 A
1384		518.3	H	2.57 A

[3371]

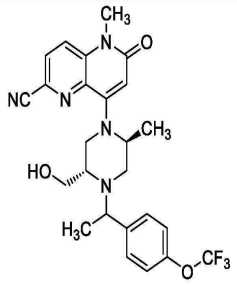
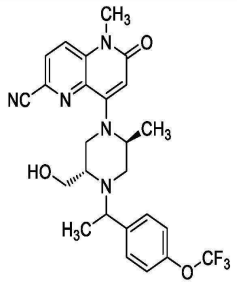
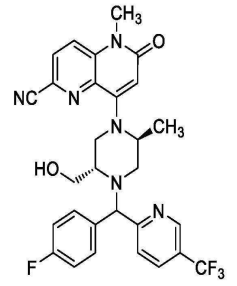
1385		518.3	H	2.57 A

[3372]

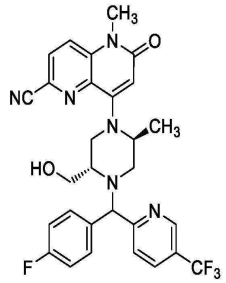
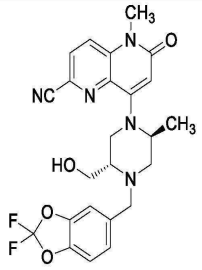
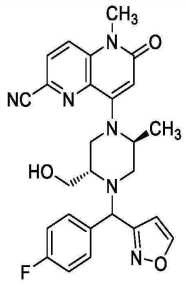
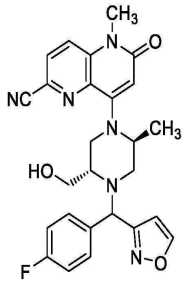
[3373] 표 58의 실시예를 중간체 1155D에 기재된 일반적 방법에 따라 적절한 벤질 브로마이드/클로라이드를 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소

결합에 할당하지 않았다

[3374] 표 58

실시예 번호	구조	M+H	입체 화학	LCMS RT 및 방법
1386		502.2	H	2.08 A
1387		502.2	H	2.08 A
1388		567.2	H	2.02 A

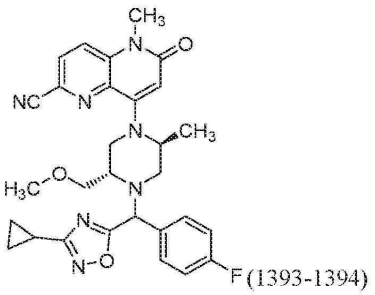
[3375]

1389		567.2	H	2.00 A
1390		484.1	H	1.94 A
1391		489.3	H	1.62 A
1392		489.3	H	1.69 A

[3376]

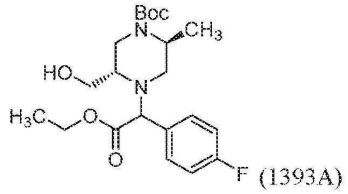
[3377] 실시예 1393 및 1394

[3378] 8-((2S,5S)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[3379]

[3380] 중간체 1393A: tert-부틸 (2S,5S)-4-(2-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트

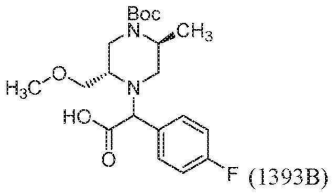


(1393A)

[3381]

[3382] 건조 아세토니트릴 (10 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 2.17 mmol)의 용액에 실온에서 에틸 2-브로모-2-(4-플루오로페닐)아세테이트 (624 mg, 2.39 mmol) 및 DIPEA (1.14 mL, 6.51 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃로 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 24 g 실리카 겔 크로마토그래피로 용리액으로서 0-10% MeOH/$CHCl_3$을 사용하여 정제하여 tert-부틸 (2S,5S)-4-(2-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (755 mg, 85% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 412.3 (M+H); 체류 시간 1.97 및 2.01 분. LC-MS 방법: 칼럼-액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (2:98); 구배: 2 분에 걸쳐 20% -100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[3383] 중간체 1393B: 2-((2S,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세트산

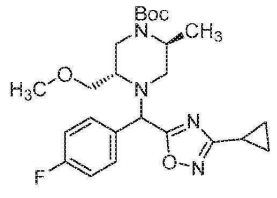


(1393B)

[3384]

[3385] DMF (5.0 mL) 중 NaH (48.7 mg, 1.22 mmol, 60% w/w)의 교반 현탁액에 0 ℃에서 tert-부틸 (2S,5S)-4-(2-에톡시-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소에틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (250 mg, 0.61 mmol)를 첨가하였다. 30 분 후, MeI (0.08 mL, 1.22 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙수 (10 mL)에 의해 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (100 mL)로 추출하고, 유기 층을 분리하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 2-((2S,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐) 아세트산의 나트륨 염 (220 mg, 85% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 397.2 (M+H); 체류 시간 0.33 분. LC-MS 방법: 칼럼-액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (2:98); 구배: 2 분에 걸쳐 20% -100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[3386] 중간체 1393C: tert-부틸 (2S,5S)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트



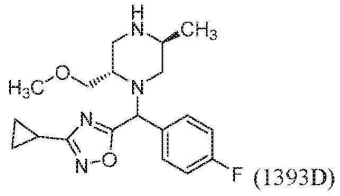
(1393C)

[3387]

[3388] DMF (8.0 mL) 중 2-((2S,5S)-4-(tert-부톡시카르보닐)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-2-(4-플루오로페닐)아세트산 (200 mg, 0.5 mmol), (Z)-N'- 히드록시시클로프로판 카르복스이미드아미드 (101 mg, 1.01 mmol)의 교반 용액에 실온에서 BOP (335 mg, 0.76 mmol) 및 트리에틸 아민 (0.21 mL, 1.51 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하고, 110 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 조 화합물을 수득하였으며, 이를 0-100% 에틸 아세테이트/ 석유 에테르를 사용하는 12 g 실리카 겔 플래쉬 크로마토그래피를 사용하여 정제하고, 생성물을 함유하는 분획을 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2S,5S)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피

페라진-1-카르복실레이트 (155 mg, 67% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 461.2 (M+H); 체류 시간 1.30 분. LC-MS 방법: 칼럼-액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (2:98); 구배: 2 분에 걸쳐 20% -100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[3389] 중간체 1393D: 3-시클로프로필-5-((4-플루오로페닐)((2S,5S)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸, TFA

[3390] 

(1393D)

[3391] DCM (3 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일) (4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (110 mg, 0.24 mmol)의 교반 용액에 TFA (0.3 mL, 3.89 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 3-시클로프로필-5-((4-플루오로페닐)((2S,5S)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸의 TFA 염 (85 mg, 75% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 361.2 (M+H); 체류 시간 1.21 및 1.28 분. LC-MS 방법: 칼럼-액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 물 중 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (98:2); 이동상 B: 물 중 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (2:98); 구배: 2 분에 걸쳐 20% -100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지, 유량 0.7 mL/분.

[3392] 실시예 1393 및 1394: 8-((2S,5S)-4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3393] 아세토니트릴 (8 mL) 중 3-시클로프로필-5-((4-플루오로페닐)((2S,5S)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)메틸)-1,2,4-옥사디아졸 (70 mg, 0.19 mmol)의 교반 용액에 실온에서 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (64.7 mg, 0.19 mmol) 및 DIPEA (0.1 mL, 0.58 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 증발시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 이어서 키랄 HPLC (키랄 HPLC 방법: 칼럼: 셀룰로스-2 (250 x 4.6 mm) 5 μm, 이동상: MeOH 중 0.1% DEA: 아세토니트릴 (50:50), 유량: 1.0 mL/분)에 의해 정제하여 실시예 1393 및 1394를 수득하였다.

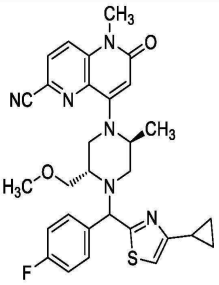
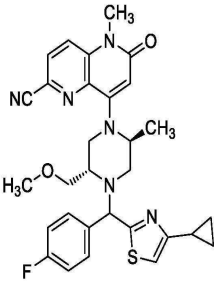
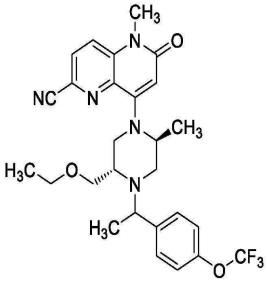
[3394] 실시예 1393: (4.2 mg, 4.0% 수율): LCMS: m/z, 544.3 (M+H); 체류 시간 2.11 분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.13 (m, 1H), 8.11-8.02 (m, 1H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.30-7.17 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 3.86-3.71 (m, 2H), 3.63-3.48 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 3.5, 11.6 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 3.5, 11.6 Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.14-1.05 (m, 5H), 0.95-0.81 (m, 2H).

[3395] 실시예 1394: (5.0 mg, 4.6% 수율): LCMS: m/z, 544.3 (M+H); 체류 시간 2.11 분; LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴;10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물:95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.12 (m, 1H), 8.10-7.98 (m, 1H), 7.56-7.44 (m, 2H), 7.29-7.15 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.57-4.44 (m, 1H), 3.77 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.63 (dd, J = 6.1, 9.8 Hz, 1H), 3.56-3.45 (m, 5H), 3.25 (dd, J = 3.4, 11.7 Hz, 1H), 3.15-3.08 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.29 (dd, J = 2.4, 11.7 Hz, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.14 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.07 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 2H), 0.94-0.80 (m, 2H).

[3396] 표 59의 실시예를 실시예 1393 및 1394에 기재된 일반적 절차에 따라, 적절한 벤질 브로마이드/클로라이드를 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크

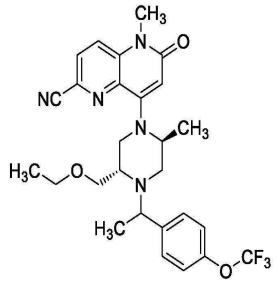
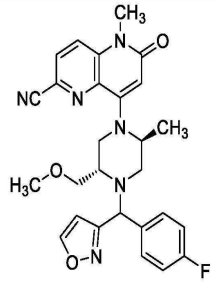
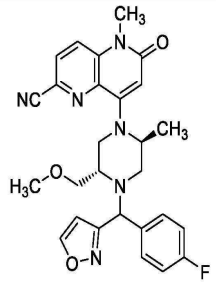
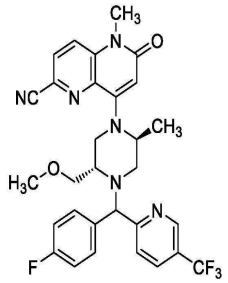
로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다

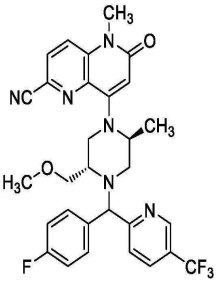
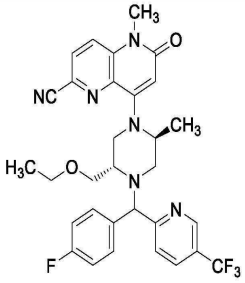
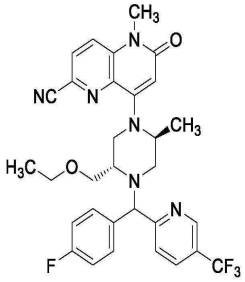
[3397] 표 59

실시예 번호	구조	M+H	입체 화학	LCMS RT 및 방법
1395		559.2	H	2.2 A
1396		559.2	H	2.24 A
1397		530.2	H	2.46 A

[3398]

[3399]

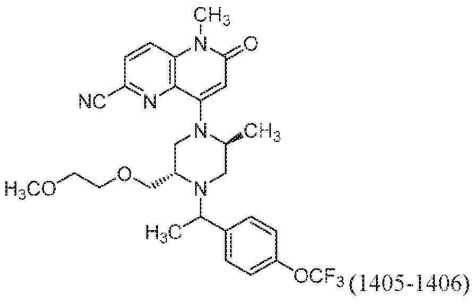
1398		530.3	H	2.47 A
1399		503.3	H	1.9 A
1400		503.3	H	1.87 A
1401		581.3	H	2.21 A

1402		581.3	H	2.22 A
1403		595.3	H	2.3 A
1404		595.2	H	2.31 A

[3400]

[3401] 실시예 1405 및 1406

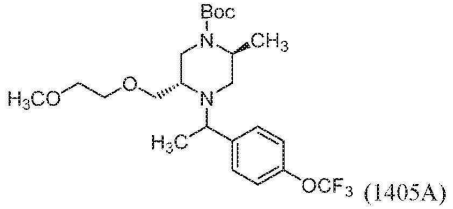
[3402] 8-((2S,5S)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐) 에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1405-1406)

[3403]

[3404] 중간체 1405A: tert-부틸 (2S,5S)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트



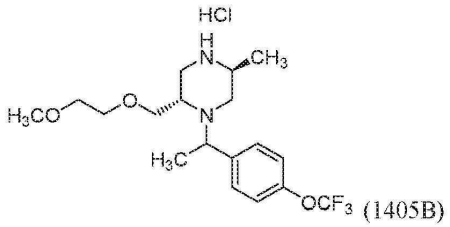
(1405A)

[3405]

[3406] THF (8 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.48 mmol)의 용액에 0 ℃에서 NaH (57 mg, 1.43 mmol, 60% w/w)를 첨가하였다. 5 분 후, 1-브로모-2-메톡시에탄 (75 mg, 0.53 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0 ℃로 냉각시키고, 빙냉수로 켄칭하고, EtOAc (2 X 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 추

출물을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 5-10% MeOH; 12 g 칼럼)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5S)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 44% 수율)의 부분입체이성질체 혼합물을 수득하였다. LCMS: m/z, 477.8 (M+H); 체류 시간 1.53 및 1.55 분 [LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 방법: %B: 0 분-20:2 분-100:2.3 분-100, 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3407] 중간체 1405B: (2S,5S)-2-((2-메톡시에톡시)메틸)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진.HCl



(1405B)

[3408]

[3409] DCM (6 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.21 mmol)에 0 ℃에서 디옥산 중 4 N HCl 용액 (0.3 mL, 1.05 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 (2S,5S)-2-((2-메톡시에톡시)메틸)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페리진 히드로클로라이드의 부분입체이성질체 혼합물 (65 mg, 76% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 377.2 (M+H); 체류 시간 1.27 및 1.36 분 [LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18(3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 방법: %B: 0 분-20:2 분-100:2.3 분-100, 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3410] 실시예 1405 및 1406: 8-((2S,5S)-5-((2-메톡시에톡시)메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

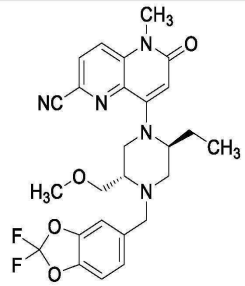
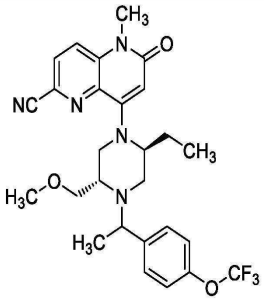
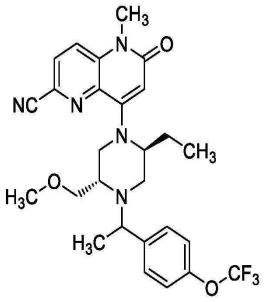
[3411] 아세토니트릴 (8 mL) 중 (2S,5S)-2-((2-메톡시에톡시)메틸)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페리진 히드로클로라이드 (80 mg, 0.19 mmol)의 용액에 실온에서 순차적으로 중탄산나트륨 (148 mg, 1.76 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (59 mg, 0.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 14 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 생성물의 부분입체이성질체 혼합물을 수득하였으며, 이를 추가로 정제용 HPLC (키랄 분리 방법: 칼럼: 셀룰로스-5 (250*19) mm, 5 마이크로미터, 이동상: MeOH 중 0.1% DEA, 유량: 20 mL/분, 등용매)에 의해 정제하여 실시예 1405 및 1406을 수득하였다.

[3412] 실시예 1405: (7.5 mg, 7% 수율); LCMS: m/z, 560.3 (M+H); 체류 시간 2.32 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16-8.19 (m, 1 H), 8.06-8.10 (m, 1 H), 7.51-7.56 (m, 2 H), 7.34 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 6.04 (s, 1 H), 4.60-4.74 (m, 1 H), 3.90-4.05 (m, 1 H), 3.58-3.73 (m, 2 H), 3.34-3.55 (m, 6 H), 3.23 (br d, J=1.0 Hz, 3 H), 3.08 (s, 3 H), 2.91-3.00 (m, 1 H), 2.76-2.86 (m, 2 H), 1.28 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.19 (d, J=6.6 Hz, 3 H).

[3413] 실시예 1406: (5.4 mg, 5% 수율). LCMS: m/z, 560.3 (M+H); 체류 시간 2.33 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.04-8.10 (m, 1 H), 7.50 (d, J=8.8 Hz, 2 H), 7.32 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 6.08 (s, 1 H), 4.39-4.59 (m, 1 H), 3.78-3.95 (m, 2 H), 3.50-3.72 (m, 6 H), 3.43-3.50 (m, 1 H), 3.35-3.40 (m, 2 H), 3.29-3.33 (m, 2 H), 3.14 (s, 3 H), 2.75 (dd, J=11.9, 3.8 Hz, 1 H), 2.25 (dd, J=11.9, 3.8 Hz, 1 H), 1.34 (d, J=6.6 Hz, 3 H), 1.06 (d, J=6.6 Hz, 3 H).

[3414] 표 60의 실시예를 실시예 1170 및 1171에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 벤질 브로마이드/클로라이드를 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다

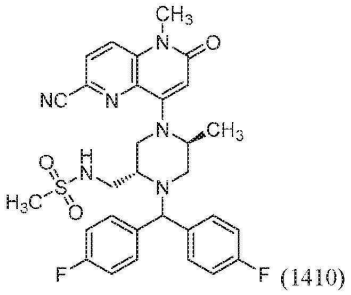
[3415] 표 60

실시예 번호	구조	M+H	입체 화학	LCMS RT 및 방법
1407		512.2	H	2.32 A
1408		530.3	H	2.47 A
1409		530.2	H	2.45 A

[3416]

[3417] 실시예 1410

[3418] N-(((2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-메틸피페라진-2-일)메틸)메탄술폰아미드

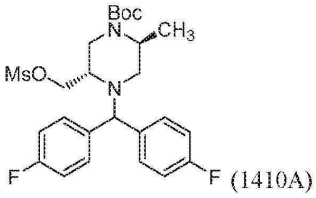


(1410)

[3419]

[3420] 중간체 1410A: tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸-5-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피페라진-

1-카르복실레이트

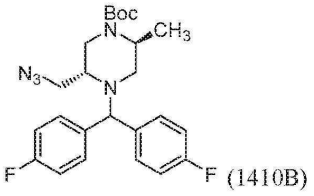


(1410A)

[3421]

[3422] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (620 mg, 1.43 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 Et_3N (0.6 mL, 4.3 mmol) 및 DMAP (9 mg, 0.07 mmol)에 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (0.23 mL, 2.87 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 16 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 DCM (2 x 30 mL)으로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 증발시켜 tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸-5-(((메틸술포닐)옥시)메틸) 피페라진-1-카르복실레이트 (650 mg, 89% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 511.2 (M+H); 체류 시간 1.24 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3423] 중간체 1410B: tert-부틸 (2S,5S)-5-(아지도메틸)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트

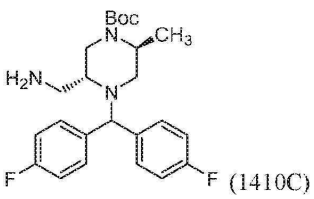


(1410B)

[3424]

[3425] DMF (15 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸-5-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (600 mg, 1.17 mmol)의 교반 용액에 실온에서 TBAI (43 mg, 0.12 mmol) 및 tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸-5-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (600 mg, 1.18 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (DCM 중 3-5% MeOH; 12 g 칼럼)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5S)-5-(아지도메틸)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 93% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 458.2 (M+H); 체류 시간 2.26 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM NH_4OAc: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3426] 중간체 1410C: tert-부틸 (2S,5R)-5-(아미노메틸)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트



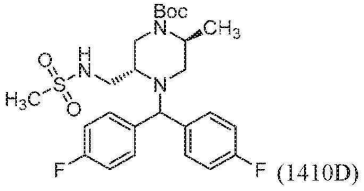
(1410C)

[3427]

[3428] THF (8 mL) 및 물 (4 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-(아지도메틸)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.44 mmol)의 교반 용액에 실온에서 트리페닐포스핀 (345 mg, 1.31 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 65 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 tert-부틸 (2S,5R)-5-(아미노메틸)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: m/z, 432.3 (M+H); 체류 시간

1.81 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

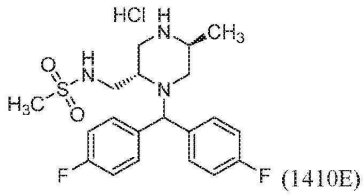
[3429] 중간체 1410D: tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸-5-(메틸술폰아미도메틸)피페라진-1-카르복실레이트

[3430] 

(1410D)

[3431] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-5-(아미노메틸)-4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.23 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (0.08 mL, 0.46 mmol) 및 메탄술포닐 클로라이드 (0.03 mL, 0.35 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 반응물을 물로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 X 30 mL)로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물 tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸-5-(메틸술폰아미도메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg)를 수득하였다. LCMS: m/z, 510.1 (M+H); 체류 시간 2.04 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3432] 중간체 1410E: N-(((2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-메틸피페라진-2-일) 메틸)메탄술폰아미드 히드로클로라이드

[3433] 

(1410E)

[3434] DCM (20 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-메틸-5-(메틸술폰아미도메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.20 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 4 M HCl (디옥산 중) (1 mL, 3.92 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하여 N-(((2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-메틸피페라진-2-일) 메틸)메탄술폰아미드 히드로클로라이드를 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. LCMS: m/z, 410.2 (M+H); 체류 시간 1.23 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM NH_4OAc: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

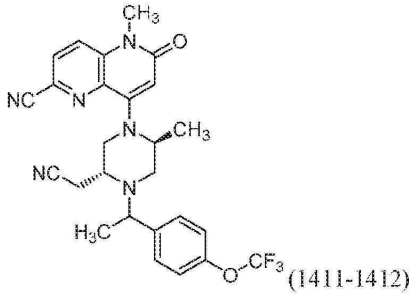
[3435] 실시예 1410: N-(((2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-메틸피페라진-2-일)메틸)메탄술폰아미드

[3436] 아세토니트릴 (5 mL) 중 N-(((2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-5-메틸피페라진-2-일)메틸)메탄술폰아미드 (100 mg, 0.24 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (0.2 mL, 1.22 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (81 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 3 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC에 의해 정제하였다. 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 40 %B에서 3 분 유지, 15 분에 걸쳐 40-61 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발으로부터 건조시켜 N-

(((2S,5S)-1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-메틸피페라진-2-일)메틸)메탄술폰아미드 (8.4 mg, 6% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 593.2 (M+H); 체류 시간 2.06 분; [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1)mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.06-8.10 (m, 1 H), 7.50-7.63 (m, 4 H), 7.10-7.19 (m, 4 H), 6.72-6.83 (m, 1 H), 6.09 (s, 1 H), 5.03 (s, 1 H), 4.95 (br s, 1 H), 3.53 (s, 3 H), 3.44-3.50 (m, 1 H), 3.33-3.43 (m, 2 H), 3.24-3.31 (m, 1 H), 2.90-3.03 (m, 2 H), 2.65 (s, 3 H), 2.34-2.40 (m, 1 H), 1.16 (d, J=6.6 Hz, 3 H).

[3437] 실시예 1411 및 1412

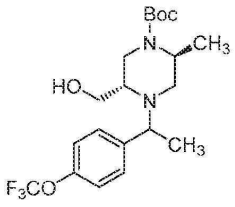
[3438] 8-((2S,5R)-5-(시아노메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1411-1412)

[3439]

[3440] 중간체 1411A: tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트

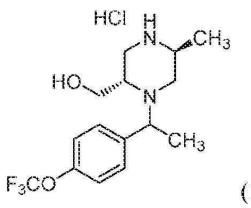


(1412A)

[3441]

[3442] 아세토니트릴 (8 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.0 g, 4.34 mmol)의 교반 용액에 실온에서 중탄산나트륨 (0.37 g, 4.34 mmol) 및 1-(1-브로모에틸)-4-(트리플루오로메톡시)벤젠 (1.2 g, 4.34 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 14 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하고, EtOAc (2 X 100 mL)로 추출하고, 물로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 24 g 실리카 겔 칼럼을 사용하여, DCM 중 0-7% MeOH로 용리시키면서 정제하여 tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (1.0 g, 55% 수율)의 부분입체이성질체 혼합물을 수득하였다. LCMS: m/z, 419.3 (M+H); 체류 시간 2.35 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3443] 중간체 1411B: ((2S,5S)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸) 피페라진-2-일)메탄올 히드로클로라이드

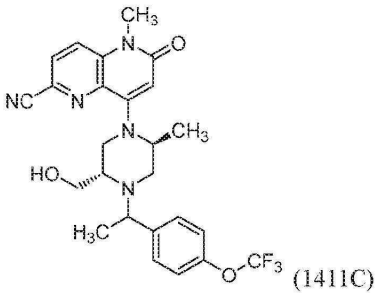


(1411B)

[3444]

[3445] DCM (5 mL) 중 tert-부틸 (2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.48 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 HCl (디옥산 중 4N) (0.6 mL, 2.39 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 건조시켜 ((2S,5S)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-2-일)메탄올 히드로클로라이드의 부분입체이성질체 혼합물 (130 mg, 85% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 319.1 (M+H); 체류 시간 1.06 및 1.15 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.2 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3446] 중간체 1411C: 8-((2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시) 페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3447] 
(1411C)

[3448] 아세토니트릴 (8 mL) 중 ((2S,5S)-5-메틸-1-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐) 에틸)피페라진-2-일)메탄올, HCl (400 mg, 1.26 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (0.7 mL, 3.75 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (420 mg, 1.26 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 14 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피로 24 g 플래쉬 칼럼을 사용하여, 40-100% EtOAc/헥산에 이어서 $CHCl_3$ 중 0-10% MeOH로 용리시키면서 정제하여 8-((2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴의 부분입체이성질체 혼합물 (400 mg, 64% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 502.4 (M+H); 체류 시간 1.86 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0x50mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3449] 실시예 1411 및 1412: 8-((2S,5S)-5-(클로로메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3450] DCM (10 mL) 중 8-((2S,5S)-5-(히드록시메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (500 mg, 1.00 mmol)의 교반 용액에 0 ℃에서 TEA (0.42 mL, 2.99 mmol), 메탄술포닐 클로라이드 (0.16 mL, 1.99 mmol) 및 4-디메틸아미노피리딘 (12 mg, 0.10 mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (2 X 50 mL)으로 추출하고, 물, 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하여 8-((2S,5S)-5-(클로로메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (450 mg, 87% 수율)의 부분입체이성질체 혼합물을 수득하였다. LCMS: m/z, 520.2 (M+H); 체류 시간 2.20 및 2.23 분 [LCMS 방법: 칼럼: 액퀴티 UPLC BEH C18 (3.0 x 50 mm) 1.7 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 방법: %B: 0 분-20:2 분-100: 2.3 분-100; 온도: 27℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3451] DMSO (5 mL) 중 8-((2S,5S)-5-(클로로메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (100 mg, 0.19 mmol)의 교반 용액에 실온에서 KCN (63 mg, 0.96 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 ℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각하고, EtOAc (2 X 50 mL)로 추출하고 물로 세척하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (키랄 분리 방법: 칼럼: 셀룰로스-5 (250 x 19) mm, 5 마이크로미터, 이동상: MeOH 중 0.1% DEA, 유량: 20 mL/분, 등용매)에 의해 정제하여 실시예

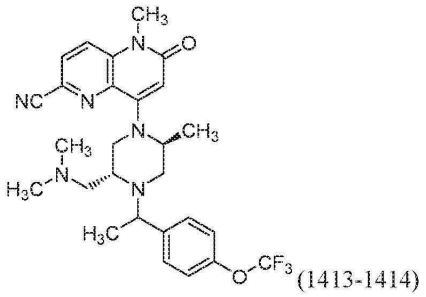
1411 및 1412를 수득하였다.

[3452] 실시예 1411: (12.2 mg, 12% 수율)); LCMS: m/z, 511.2 (M+H); 체류 시간 2.2 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.22-8.16 (m, 1H), 8.13-8.07 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 4.84-4.75 (m, 1H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.44 (br s, 2H), 3.10-3.03 (m, 1H), 3.02-2.80 (m, 4H), 1.30 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[3453] 실시예 1412: (18 mg, 18% 수율). LCMS: m/z, 511.2 (M+H); 체류 시간 2.20 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.20-8.14 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.14 (s, 1H), 4.54 (br dd, J = 2.9, 6.4 Hz, 1H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.73-3.61 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.74 (dd, J = 3.4, 12.2 Hz, 1H), 2.20 (dd, J =2.3, 12.1 Hz, 1H), 1.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

[3454] 실시예 1413 및 1414

[3455] 8-((2S,5R)-5-((디메틸아미노)메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1413-1414)

[3456]

[3457] 아세토니트릴 (3 mL) 중 8-((2S,5S)-5-(클로로메틸)-2-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (100 mg, 0.19 mmol)의 교반 용액에 실온에서 순차적으로 탄산칼륨 (80 mg, 0.58 mmol), 아이오딘화칼륨 (54 mg, 0.33 mmol), 디메틸아민 히드로클로라이드 (24 mg, 0.29 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70 ℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 시린지 필터로부터 여과하고, 여과물을 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (키랄 분리 방법: 칼럼: 셀룰로스-5 (250 x 19)mm, 5 마이크로미터, 이동상: MeOH 중 0.1% DEA, 유량: 20 mL/분, 등용매)에 의해 정제하여 실시예 1413 및 1414를 수득하였다.

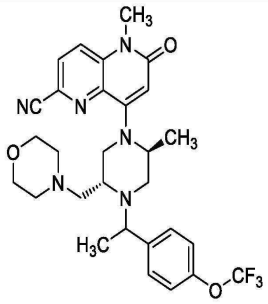
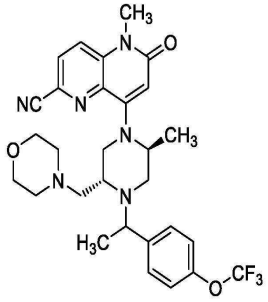
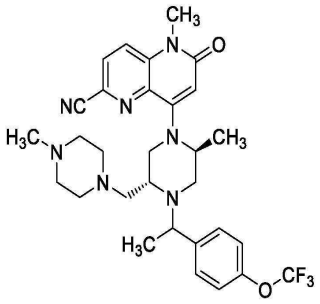
[3458] 실시예 1413: (14 mg, 13% 수율); LCMS: m/z, 529.3 (M+H); 체류 시간 2.16 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.11-8.20 (m, 1 H), 8.03-8.10 (m, 1 H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 2 H), 7.31-7.40 (m, 2 H), 6.08 (s, 1 H), 4.70-4.81 (m, 1 H), 3.91-4.00 (m, 1 H), 3.58-3.68 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.35-3.43 (m, 1 H), 2.87-2.97 (m, 1 H), 2.74-2.83 (m, 1 H), 2.65-2.73 (m, 1 H), 2.10-2.23 (m, 1 H), 1.84 (br s, 6 H), 1.28-1.25 (m, 6 H), (^{1}H은 수분 피크로 가려졌을 수 있음).

[3459] 실시예 1414: (21 mg, 20% 수율). LCMS: m/z, 529.3 (M+H); 체류 시간 2.17 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12-8.17 (m, 1 H), 8.04-8.08 (m, 1 H), 7.49-7.54 (m, 2 H), 7.32 (d, J=7.8 Hz, 2 H), 6.16 (s, 1 H), 4.49-4.57 (m, 1 H), 3.78-3.87 (m, 2 H), 3.49-3.66 (m, 4 H), 3.30-

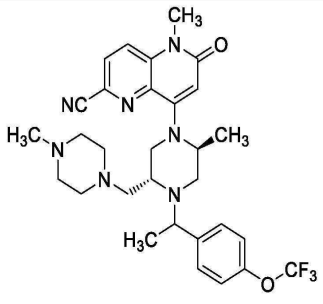
3.32 (m, 2H, 모호한 수분 피크), 2.58-2.79 (m, 2 H), 1.99-2.28 (m, 7 H), 1.34 (d, J=5.4 Hz, 3 H), 1.11 (d, J=5.4 Hz, 3 H).

[3460] 표 61의 실시예를 실시예 1413 및 1414에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 아민을 사용하여 제조하였다. 반응에서 부분입체이성질체의 혼합물이 수득되는 경우, 혼합물을 최종 단계에서 정제용 크로마토그래피 또는 정제용 키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하였다. 절대 입체화학은 새로이 형성된 탄소-질소 결합에 할당하지 않았다

[3461] 표 61

실시예 번호	구조	M+H	입체 화학	LCMS RT 및 방법
1415		571.3	H	2.34 A
1416		571.3	H	2.35 A
1417		584.3	H	2.08 A

[3462]

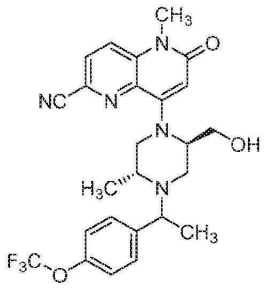
1418		584.3	H	2.09 A

[3463]

[3464] 실시예 1419 및 1420

[3465] 8-((2R,5R)-2-(히드록시메틸)-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-

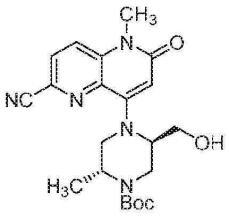
5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1419-1420)

[3466]

[3467] 중간체 1419A: tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트

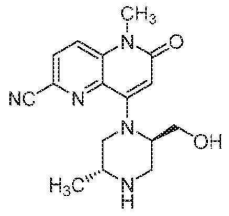


(1419A)

[3468]

[3469] 아세토니트릴 (5 mL) 중 tert-부틸 (2R,5R)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.43 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (0.8 mL, 4.34 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (145 mg, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 3 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 칼럼 크로마토그래피 (칼럼: 12 g 실리카; 실행 용매: 2-3% MeOH (클로로포름 중 10% NH_4OH)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (120 mg, 67% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 414.2 (M+H); 체류 시간 1.36 분 [LCMS 방법: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 2 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.3 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3470] 중간체 1419B: 8-((2R,5R)-2-(히드록시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴.TFA 염



(1419B)

[3471]

[3472] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (70 mg, 0.17 mmol)의 용액에 0 ℃에서 TFA (0.07 mL, 0.85 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 건조시켜 8-((2R,5R)-2-(히드록시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴의 TFA 염 (48 mg, 69% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 314.2 (M+H); 체류 시간 0.63 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3473] 실시예 1419 및 1420: 8-((2R,5R)-2-(히드록시메틸)-5-메틸-4-(1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

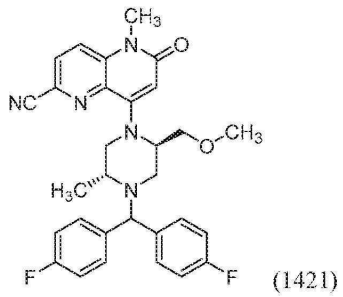
[3474] 아세토니트릴 (5 mL) 중 8-((2R,5R)-2-(히드록시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA 염 (80 mg, 0.25 mmol)의 교반 현탁액에 중탄산나트륨 (65 mg, 0.75 mmol) 및 1-(1-브로모에틸)-4-(트리플루오로메톡시)벤젠 (69 mg, 0.25 mmol)을 실온에서 첨가하고, 80 ℃에서 12 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (방법: 칼럼: 선파이어 C18 (150 X 19) mm, 5 μm, 이동상 A: ACN 중 0.1% DEA, 이동상 B: IPA 중 0.1% DEA, 구배 = 12 분에 걸쳐 0-50 %B 유량: 20 mL/분)에 의해 정제하여 실시예 1419 및 1420을 수득하였다.

[3475] 실시예 1419: (3.2 mg, 2% 수율); LCMS: m/z, 502.3 (M+H); 체류 시간 2.11 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.14 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.79-4.67 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.30 (dd, J=2.6, 4.0 Hz, 1H), 3.09 (br d, J=11.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=3.7, 11.7 Hz, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[3476] 실시예 1420: (3.1 mg, 2% 수율). LCMS: m/z, 502.3 (M+H); 체류 시간 2.12 분; 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.19-8.14 (m, 1H), 8.10-8.00 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.34 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 4.79-4.67 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.77-3.63 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.30 (dd, J=2.6, 4.0 Hz, 1H), 3.09 (br d, J=11.2 Hz, 1H), 2.92 (dd, J=3.7, 11.7 Hz, 1H), 2.79-2.70 (m, 1H), 1.25 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.99 (d, J=6.4 Hz, 3H).

[3477] 실시예 1421

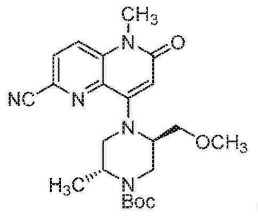
[3478] 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1421)

[3479]

[3480] 중간체 1421A: tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트



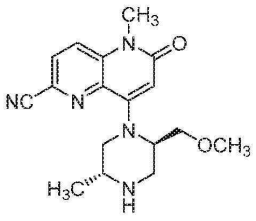
(1421A)

[3481]

[3482] THF (4 mL) 중 NaH (20 mg, 0.48 mmol, 60% w/w)의 교반 현탁액에 0 ℃에서 tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-(히드록시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.24 mmol)를 첨가하였다. 5 분 후, MeI (0.03 mL, 0.48 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반하였다. 반응물을 빙냉수로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (2 X 30 mL)로 추출하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-

1,5-나프티리딘-4-일)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 97% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z, 428.4 (M+H); 체류 시간 1.63 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3483] 중간체 1421B: 8-((2R,5R)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, TFA 염

[3484] 

(1421B)

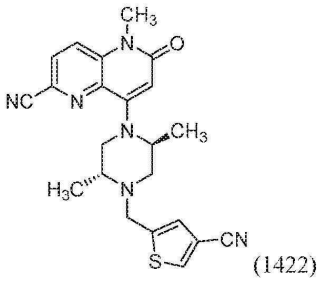
[3485] DCM (4 mL) 중 tert-부틸 (2R,5R)-4-(6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-5-(메톡시메틸)-2-메틸피페라진-1-카르복실레이트 (80 mg, 0.19 mmol)의 용액에 0 ℃에서 TFA (0.07 mL, 0.94 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 건조시켜 8-((2R,5R)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴의 TFA 염 (45 mg, 74% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 328.2 (M+H); 체류 시간 0.78 분; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3486] 실시예 1421: 8-((2R,5R)-4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3487] 아세토니트릴 (5 mL) 중 8-((2R,5R)-2-(메톡시메틸)-5-메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 TFA (30 mg, 0.09 mmol)의 교반 현탁액에 실온에서 DIPEA (0.5 mL, 0.28 mmol) 및 4,4'-(브로모메틸렌)비스(플루오로벤젠) (26 mg, 0.09 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80 ℃에서 14 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 15 %B에서 0-분 유지, 25 분에 걸쳐 15-55 %B, 이어서 100 %B에서 5 분 유지; 유량: 15 mL/분, 칼럼 온도: 25 ℃)에 의해 정제하여 8-((2S,5R)-4-(4-(4-플루오로페닐)티아졸-2-일)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (4.3 mg, 6% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z, 530.1 (M+H); 체류 시간 1.82 분; [LCMS 방법: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (50 x 2.1) mm, 2.5 μm; 이동상 A: 95% 물: 5% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 5% 물: 95% 아세토니트릴; 10 mM 아세트산암모늄 함유; 유량: 1.1 mL/분; 온도: 50 ℃; 시간 (분): 0-3; %B: 0-100%]. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.15-8.12 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.54 (dd, J=5.5, 8.8 Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.83-4.77 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.54-3.57 (m, 1 H), 3.52 (s, 3 H), 3.13 (s, 3 H), 3.05-3.09 (m, 1 H), 3.05-3.09 (m, 1H), 2.83-2.80 (m, 1H), 1.02 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[3488] 실시예 1422

[3489] 8-((2S,5R)-4-((4-시아노티오펜-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1422)

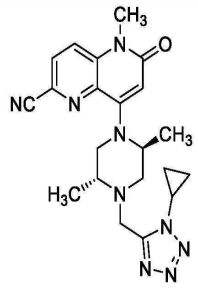
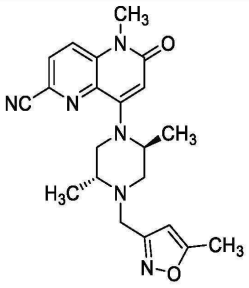
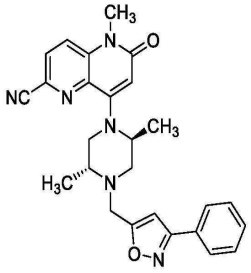
[3490]

[3491] 실온에서 아세토니트릴 (4 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.03 g, 0.101 mmol)의 용액에 DIEA (0.039 mL, 0.222 mmol) 및 5-(클로로메틸) 티오펜-3-카르보니트릴 (0.016 g, 0.101 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 마개를 막고, 80 ℃에서 밤새 가열하였다. 반응의 진행을 LC-MS (액퀴티 UPLC BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7 μm 칼럼. 0-100 %B; 2 분 구배, 3 분 실행 시간 0.8 mL/분 유량 (용매 A: 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA: 용매 B: 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 메탄올 중에 재용해시키고, 역상 HPLC에 의해 정제하여 8-((2S,5R)-4-((4-시아노티오펜-2-일)메틸)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (6.9 mg, 17% 수율)을 수득하였다. LC-MS: (M+H) 피크 419에서 나타남; R_t: 1.17 분.

[3492] 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 31 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 31-71 %B, 이어서 100 %B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 생성물의 수율은 6.9 mg이며, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%이었다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. QC 조건은 앞에서 언급한 조건 1 및 2이었다. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19-8.13 (m, 1H), 8.11-8.04 (m, 1H), 7.90 (dd, J=7.2, 1.7 Hz, 2H), 7.58-7.48 (m, 3H), 7.00 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.34-4.20 (m, 1H), 3.98-3.80 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 2H), 3.47 (br dd, J=7.0, 1.9 Hz, 2H), 3.05 (br dd, J=11.0, 3.1 Hz, 2H), 2.55 (s, 1H), 2.43 (br dd, J=11.4, 3.7 Hz, 1H), 1.16 (dd, J=6.2, 3.5 Hz, 6H).

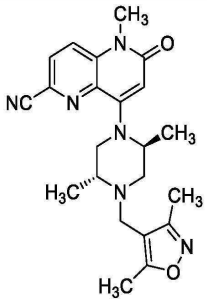
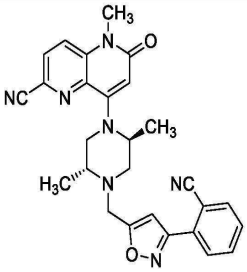
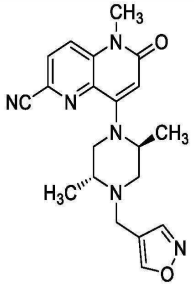
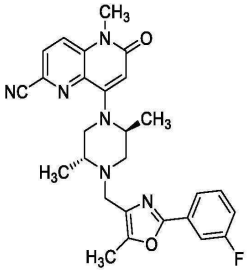
[3493] 표 62의 실시예를 실시예 1422에 기재된 일반적 방법을 사용하여 (R)-7-플루오로-5-메틸-8-(3-메틸피페라진-1-일)-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴로부터 제조하였다.

[3494] 표 62

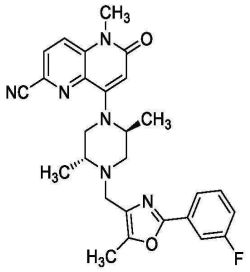
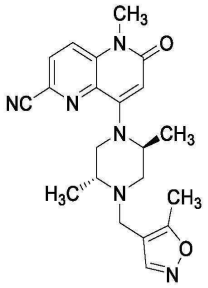
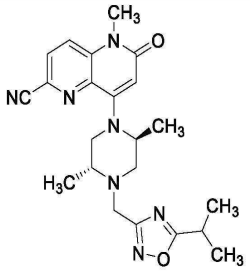
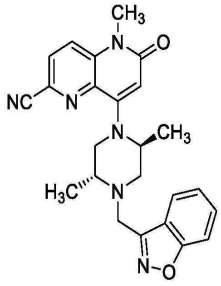
실시예 번호	구조	QC 방법	관찰치 MS 이온	입체 화학	RT
1423		1	420.03	H	1.54
1424		1	393.37	H	1.49
1425		1	455.05	H	2.01

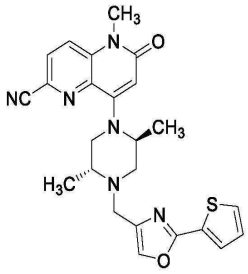
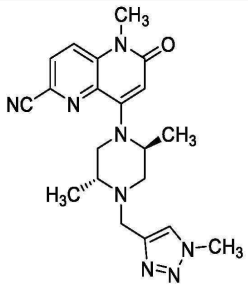
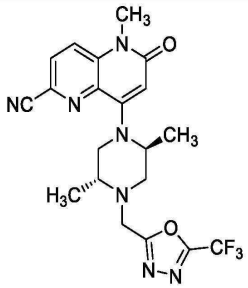
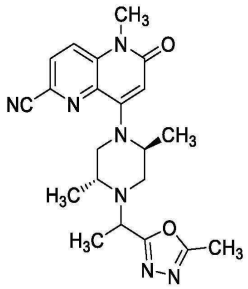
[3495]

[3496]

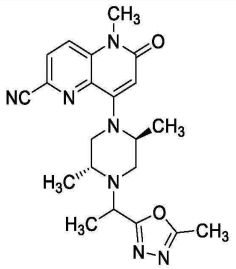
1426		1	407.04	H	1.68
1427		1	480.18	H	1.87
1428		1	379.04	H	1.45
1429		1	487.22	H	2.16

[3497]

1430		1	486.91	H	2.13
1431		1	393.06	H	1.57
1432		1	422.08	H	1.24
1433		1	429.08	H	1.95

1434		1	461.24	H	1.86
1435		1	393.14	H	1.02
1436		1	448.06	H	1.52
1437		1	408.3	H	1.34

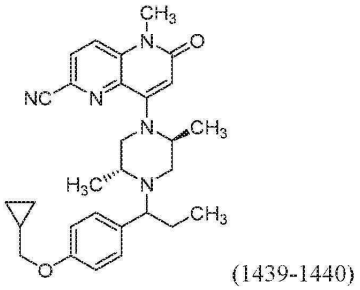
[3498]

1438		1	408.3	H	1.39

[3499]

[3500] 실시예 1439 및 1440

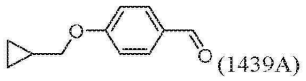
[3501] 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(1439-1440)

[3502]

[3503] 중간체 1439A: 4-(시클로프로필메톡시)벤즈알데히드

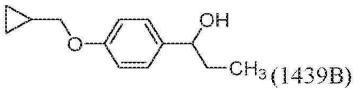


(1439A)

[3504]

[3505] 실온에서 아세토니트릴 (10 mL) 중 4-히드록시벤즈알데히드 (3 g, 24.57 mmol)의 용액에 (브로모메틸)시클로프로판 (3.65 g, 27.0 mmol) 및 탄산칼륨 (6.79 g, 49.1 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 마개를 막고, 80 ℃에서 밤새 가열하였다. 반응 진행을 LC-MS (액퀴티 UPLC BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7 μm 칼럼. 0-100 %B; 2 분 구배, 3 분 실행 시간 0.8 mL/분 유량 (용매 A: 90% 물, 10% 메탄올, 0.1% TFA: 용매 B: 10% 물, 90% 메탄올, 0.1% TFA)에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄에 재용해시키고, 실리카 겔 크로마토그래피로 40 g 이스코 칼럼을 사용하여 정제하고, 헥산, 에틸 아세테이트 구배 (100:0에서 20:80, 500 mL)에 의해 용리시켰다. 필요한 분획을 농축시켜 4-(시클로프로필메톡시)벤즈알데히드 (3.62 g, 20.54 mmol, 84% 수율)를 수득하였다. LC-MS: 177에서 (M+H) 피크, R_t = 0.9 분.

[3506] 중간체 1439B: 1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)프로판-1-올



(1439B)

[3507]

[3508] THF (30 mL) 중 4-(시클로프로필메톡시)벤즈알데히드 (3.2 g, 18.16 mmol)의 빙냉 용액에 에틸마그네슘 브로마이드 (7.57 mL, 22.70 mmol) (Et_2O 중 M)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 반응 진행을 LC-MS (액퀴티 UPLC BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7 μm 칼럼. 0-100 %B; 2 분 구배 실행 시간 0.8 mL/분 유량 (용매 A: 100% 물, 0.1% TFA: 용매 B: 100% 아세토니트릴, 0.1% TFA)에 의해 모니터링하였다. 출발 물질은 관찰되지 않았다. 반응물을 포화 수성 NH_4Cl로 켄칭하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 상을 물, 염수로 세척하고, 건조시켰다 ($MgSO_4$). 여과물을 회전증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피로 40 g 이스코 칼럼을 사용하여 헥산, 에틸 아세테이트 구배 (100:0에서 0:100, 500 mL)에 의해 용리시키면서 정제하였다. 필요한 분획을 농축시켜 1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)프로판-1-올 (3.29 g, 15.95 mmol, 88% 수율)을 수득하였다. ^{1}H NMR (499 MHz, 클로로포름-d) δ 7.28-7.23 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 2H), 4.54 (t, J=6.7 Hz, 1H), 3.81 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.96 (s, 1H), 1.88-1.69 (m, 2H), 1.33-1.25 (m, 1H), 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H), 0.70-0.63 (m, 2H), 0.40-0.33 (m, 2H).

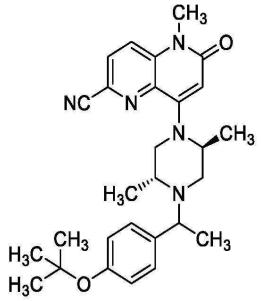
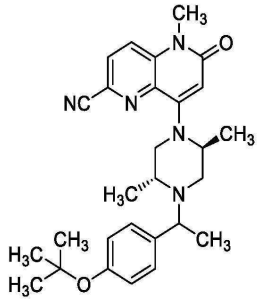
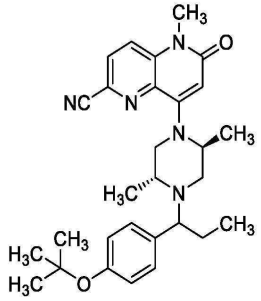
[3509] 실시예 1439 및 1440: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3510] 실온에서 아세토니트릴 (5 mL) 중 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.05 g, 0.168 mmol)의 용액에 1-(4-(시클로프로필메톡시)페닐)프로판-1-올 (0.052 g, 0.252 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (0.082 g, 0.336 mmol) 및 휘니그 염기 (0.147 mL, 0.841 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 110 ℃에서 밤새 가열하였다. 반응 진행을 LC-MS (액퀴티 UPLC BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7 μm 칼럼. 0-100 %B; 2 분 구배 실행 시간 0.8 mL/분 유량 (용매 A: 100% 물, 0.1% TFA: 용매 B: 100% 아세토니트릴, 0.1% TFA)에 의해 모니터링하였다. 일부 생성물 형성이 출발 물질과 함께 관찰되었다. 다음에, 1.5 당량의 알콜, 2.0 당량의 포스포늄 아이오다이드 및 5.0 당량의 DIEA를 첨가하고, 가열을 16시간 더 계속하였다. LC-MS는 더 많은 생성물을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 잔류물을 DMF 중에 재용해시켰다. 혼합물을 여과하고, 역상 HPLC로 앞서 언급한 조건과 동

일하게 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고 원심 증발으로부터 건조시켜 실시예 1439 (1.4 mg)를 수득하였고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%이었다. Rt = 1.66 분, 관찰치 MS 이온: 486.08. 실시예 1440의 제 2 피크 수율은 1.5 mg이었고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 97%이었다. Rt = 1.74 분, 관찰치 MS 이온: 486.12. QC 조건 1 및 2. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 6.96 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.62 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.13 (br dd, J=3.2, 1.5 Hz, 1H), 3.54 (d, J=6.9 Hz, 2H), 3.27 (br s, 2H), 3.01 (br dd, J=9.3, 3.1 Hz, 1H), 2.45 (br dd, J=11.7, 3.2 Hz, 1H), 2.31 (s, 4H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.30-1.18 (m, 1H), 1.03-0.92 (m, 1H), 0.88 (br d, J=6.5 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.42-0.26 (m, 5H), 0.13-0.01 (m, 2H).

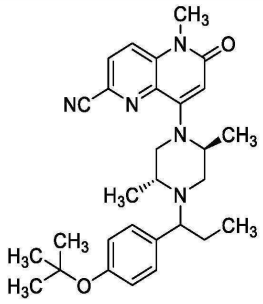
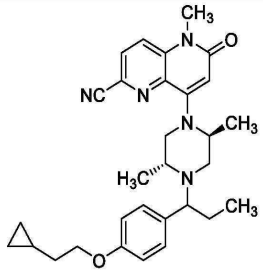
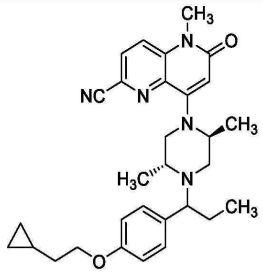
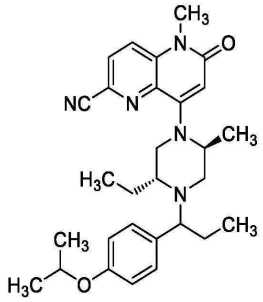
[3511] 표 63의 실시예를 실시예 1439 및 1440의 일반적 방법을 사용하여 8-((2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴로부터 제조하였다.

[3512] 표 63

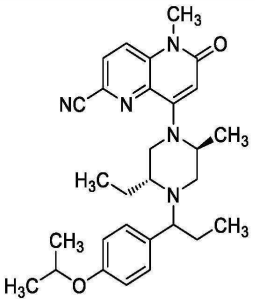
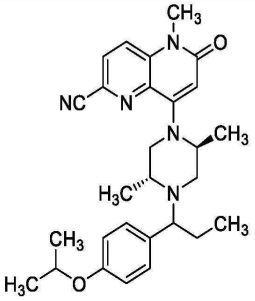
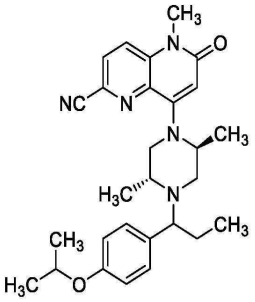
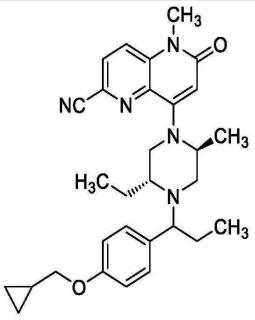
실시예 번호	구조	QC 방법	관찰치 MS 이온	입체 화학	RT
1441		1	473.9	H	1.46
1442		1	474.17	H	1.47
1443		1	488.46	H	1.57

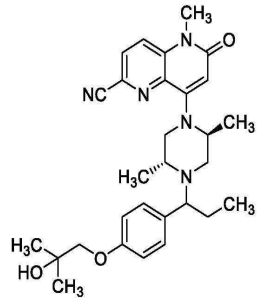
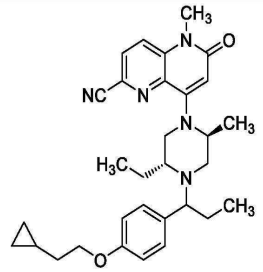
[3513]

[3514]

1444		1	488.49	H	1.57
1445		1	500.19	H	1.72
1446		1	500.09	H	1.73
1447		1	488.32	H	2.71

[3515]

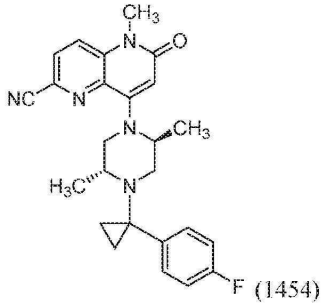
1448		1	488.07	H	2.78
1449		1	474.05	H	1.59
1450		1	474.14	H	1.7
1451		1	500.5	D	2.71

1452		1	504.5	D	1.79
1453		1	514.12	D	2.80

[3516]

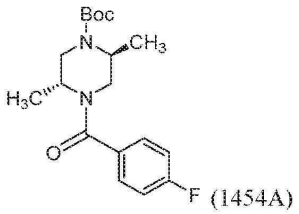
[3517] 실시예 1454

[3518] 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)시클로프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[3519]

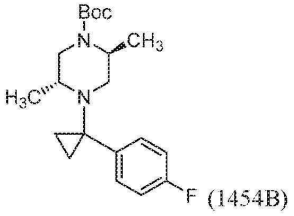
[3520] 중간체 1454A: tert-부틸 (2S,5R)-4-(4-플루오로벤조일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트



[3521]

[3522] 아세토니트릴 (10 mL) 중 4-플루오로벤조일 클로라이드(1.0 g, 7.14 mmol)의 교반 용액에 실온에서 DIPEA (3.74 mL, 21.41 mmol) 및 HATU (3.53 g, 9.28 mmol)를 첨가하였다. 30 분 후, tert-부틸 (2S,5R)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.83 g, 8.56 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (100 mL) 중에 용해시키고, 물 (50 mL)로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (100 mL x 2)에 의해 역추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (석유 에테르 중 50-100% EtOAc; 40 g 칼럼)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(4-플루오로벤조일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (1.99 g, 83% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z = 337.1 (M+H); 체류 시간 1.62 분 [LCMS 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM NH_4OAc: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM NH_4OAc:아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3523] 중간체 1454B: tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)시클로프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트

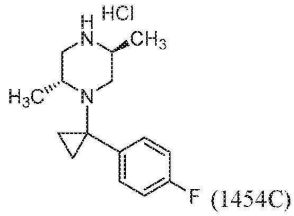


(1454B)

[3524]

[3525] -78℃에서 테트라히드로푸란 (15 mL) 중 메틸 티타늄 트리이소프로폭시드 (3.0 mL, 2.97 mmol, DCM 중 1 M)의 교반 용액에 에틸마그네슘 브로마이드 (6 mL, 5.95 mmol, THF 중 1M)를 첨가하였다. 30 분 후, tert-부틸 (2S,5R)-4-(4-플루오로벤조일)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트의 용액 (500 mg, 5.0 mL THF 중 1.49 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30 분 동안 교반한 다음, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (100 mL)에 붓고, 에테르 (50 mL x 3)로 추출하고, 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (5-10% 에틸 아세테이트/석유 에테르; 24 g 칼럼)에 의해 정제하여 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)시클로프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (425 mg, 82% 수율)를 수득하였다. LCMS: m/z = 349.2 (M+H); 체류 시간 4.21 분 [LCMS 조건: 칼럼: 키네텍스 XB-C18 (3 x 75 mm) 2.6 μm; 이동상 A: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (98:2), 이동상 B: 10 mM 포름산암모늄: 아세토니트릴 (2:98), 구배 = 4 분에 걸쳐 20-100 %B, 이어서 100 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 27℃; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV.

[3526] 중간체 1454C: (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)시클로프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-윰 클로라이드



(1454C)

[3527]

[3528] DCM (10 mL) 중 tert-부틸 (2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)시클로프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-카르복실레이트 (200 mg, 0.57 mmol)의 용액에 실온에서 4 N HCl (0.17 mL, 5.74 mmol) (디옥산 중)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 3 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압 하에 증발시켜 (2R,5S)-1-(1-(4-플루오로페닐)시클로프로필)-2,5-디메틸피페라진의 HCl 염 (131 mg, 80% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 249.3 (M+H); 체류 시간 1.08 분 [LCMS 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18 (2.1 x 50 mm) 1.7 μm, 이동상 A: 10 mM NH_4OAc: 아세토니트릴 (95:5); 이동상 B: 10 mM NH_4OAc: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 1.1 분에 걸쳐 20-90 %B, 이어서 90 %B에서 0.6 분 유지; 온도: 50 ℃; 유량: 0.7 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV].

[3529] 실시예 1454: 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)시클로프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

[3530] 아세토니트릴 (3 mL) 중 (2R,5S)-1-(1-(4-플루오로페닐)시클로프로필)-2,5-디메틸피페라진 히드로클로라이드 (50 mg, 0.17 mmol)의 교반 현탁액에 실온에서 DIPEA (0.09 mL, 0.53 mmol) 및 6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (88 mg, 0.26 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85 ℃에서 16 시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 감압 하에 농축시켜 휘발성 물질을 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 (20 mL) 중에 용해시키고, 물 (15 mL)로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (20 mL x 2)에 의해 역추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC로 하기 조건에서 정제하였다: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 150 mm x 19 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 함유; 구배: 10 %B에서 0 분 유지, 20 분에 걸쳐 10-45 %B, 이어서 100 %B에서 5-분 유지; 유량: 15 mL/분; 칼럼 온도: 25 ℃. 분획 수집을 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발으로부터 건조시켜 8-((2S,5R)-4-(1-(4-플루오로페닐)시클로

프로필)-2,5-디메틸피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (3.6 mg, 5% 수율)을 수득하였다. LCMS: m/z = 432.2 (M+H); 체류 시간 2.1 분 [LCMS 조건: 칼럼: 엑스브리지 BEH XP C18 (2.1 x 50 mm), 2.5 μm; 이동상 A: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (95:5), 이동상 B: 10 mM 아세트산암모늄: 아세토니트릴 (5:95), 구배 = 3 분에 걸쳐 0-100 %B; 온도: 50 ℃; 유량: 1.1 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.12-8.16 (m, 1H), 8.04-8.09 (m, 1H), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.15-7.24 (m, 2 H), 6.17 (s, 1H), 3.68-3.82 (m, 1H), 3.48-3.61 (m, 4H), 3.16-3.24 (m, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 2.36-2.44 (m, 1H), 1.13-1.20 (m, 1 H), 0.98-1.09 (m, 6H), 0.76-0.96 (m, 3H).

[3531] 생물학적 검정

[3532] 본 발명의 화합물의 약리학적 특성은 다수의 생물학적 검정에 의해 확인될 수 있다. 하기 예시된 생물학적 검정은 본 발명의 화합물을 사용하여 수행되었다.

[3533] 1. 시험관내 DGK 억제 검정

[3534] 압출된 리포솜 (DGKα 및 DGKζ LIPGLO 검정) 또는 세제/지질 미셀 기질 (DGKα 및 DGKζ 검정)을 사용하여 DGKα 및 DGKζ 반응을 수행하였다. 50 mM MOPS pH 7.5, 100 mM NaCl, 10 mM $MgCl_2$, 1 μM $CaCl_2$ 및 1 mM DTT (검정 완충제) 중에서 반응을 수행하였다. 세제/지질 미셀 기질을 사용한 반응은 또한 50 mM 옥틸 B-D-글루코피라노시드를 함유하였다. 세제/지질 미셀 반응에 대한 지질 기질 농도는 11 mM PS 및 1 mM DAG였다. 압출된 리포솜 반응에 대한 지질 기질 농도는 2 mM PS, 0.25 mM DAG 및 2.75 mM PC였다. 150 μM ATP에서 반응을 수행하였다. DGKα 및 DGKζ에 대한 효소 농도는 5 nM이었다.

[3535] 하기와 같이 화합물 억제 연구를 수행하였다: DMSO 중에 가용화된 각각의 시험 화합물 (최고 농도 10 mM, 각각의 화합물에 대해 11 포인트, 3배 연속 희석)의 50 nL 액적을 백색 1536 웰 플레이트 (코닝(Corning) 3725)의 웰로 옮겼다. 2.5 mL 4x 효소 용액 (검정 완충제 중 20 nM DGKα 또는 DGKζ (하기 기재된 바와 같이 제조됨))과 2.5 mL의 4x 리포솜 또는 4x 세제/지질 미셀 용액 (하기 기재된 조성물)을 합하고 실온에서 10분 동안 인큐베이션함으로써 2x 최종 반응 농도의 5 mL 효소/기질 용액을 제조하였다. 이어서, 시험 화합물을 함유하는 웰에 1 μL 2x 효소/기질 용액을 첨가하고, 1 μL 300 uM ATP의 첨가에 의해 반응을 개시하였다. 반응을 1시간 동안 진행하도록 한 후, 2 μL 글로 시약 (프로메가(Promega) V9101)을 첨가하고, 40분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 4 μL 키나제 검출 시약을 첨가하고, 30분 동안 인큐베이션하였다. 엔비전(EnVision) 마이크로플레이트 판독기를 사용하여 발광을 기록하였다. 100% 억제에 대한 효소 무함유 대조군 반응 및 0% 억제에 대한 비히클-단독 반응에 의해 생성된 ATP 전환율로부터 퍼센트 억제를 계산하였다. 화합물을 11가지 농도에서 평가하여 IC_{50}을 결정하였다.

[3536] 4x 세제/지질 미셀 제조

[3537] 15 g 포스파티딜세린 (아반티(Avanti) 840035P)과 1 g 디아실글리세롤 (800811O)을 합하고 2 L 둥근 바닥 플라스크 내 150 mL 클로로포름 중에 용해시켜 세제/지질 미셀을 제조하였다. 클로로포름을 고진공 하에 회전 증발에 의해 제거하였다. 생성된 무색 점착성 오일을 400 mL 50 mM MOPS pH 7.5, 100 mM NaCl, 20 mM NaF, 10 mM $MgCl_2$, 1 μM $CaCl_2$, 1 mM DTT 및 200 mM 옥틸 글루코시드 중에 격렬한 혼합에 의해 재현탁시켰다. 지질/세제 용액을 5 mL 분취물로 분할하고, -80℃에서 저장하였다.

[3538] 4x 리포솜 제조

[3539] 지질 조성물은 4x 리포솜 용액의 경우 15.2 mg/mL의 총 지질 농도에서 5 mol% DAG (아반티 800811O), 40 mol% PS (아반티 840035P) 및 55 mol% PC (아반티 850457)였다. PC, DAG 및 PS를 클로로포름 중에 용해시키고, 합하고, 진공 하에 건조시켜 박막을 수득하였다. 지질을 50 mM MOPS pH 7.5, 100 mM NaCl, 5 mM $MgCl_2$ 중에 20 mM로 수화시키고, 5회 동결-해동시켰다. 지질 현탁액을 100 nm 폴리카르보네이트 필터를 통해 11회 압출하였다. 동적 광 산란을 수행하여 리포솜 크기 (50-60 nm 반경)를 확인하였다. 리포솜 제제를 4℃에서 길게는 4주 동안 저장하였다.

[3540] 인간 DGKα 및 DGKζ의 바큘로바이러스 발현

[3541] 박-투-박(Bac-to-Bac) 바큘로바이러스 발현 시스템 (인비트로젠(Invitrogen))을 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 인간 DGK-알파-TVMV-His-pFBgate 및 간 인DGK-제타-전사체 변이체-2-TVMV-His-pFBgate 바큘로바이러스

샘플을 생성하였다. DGK-알파 및 DGK-제타의 발현에 사용되는 DNA는 각각 서열식별번호: 1 및 3을 갖는다. 1:1500 바이러스/세포 비로 감염된 Sf9 세포를 사용하여 바큘로바이러스 증폭을 달성하고, 형질감염 후 27℃에서 65시간 동안 성장시켰다.

[3542] 지이 헬스케어 바이오사이언스(GE Healthcare Bioscience)로부터의 셀백 50L 웨이브-바이오리액터 시스템 20/50에서 각각의 단백질에 대한 발현 규모 확대를 수행하였다. ESF921 곤충 배지 (발현 시스템)에서 성장시킨 2 x 10^6개 세포/mL Sf9 세포 12 L (익스프레션 시스템(Expression System), 캘리포니아주 데이비스)에 바이러스 스톡을 1:200 바이러스/세포 비로 감염시키고, 감염 후 27℃에서 66-68시간 동안 성장시켰다. 소르발(SORVALL)® RC12BP 원심분리기 내 4℃에서 20분 동안 2000 rpm으로 원심분리하여 감염된 세포 배양물을 수거하였다. 세포 펠릿을 정제시까지 -70℃에서 저장하였다.

[3543] 인간 DGK-알파 및 DGK-제타의 정제

[3544] TVMV-절단가능한 C-말단 헥사-His 태그 서열을 각각 함유하면서 발현되고 상기 기재된 바와 같이 생성된 전장 인간 DGKα 및 DGKζ (각각 서열식별번호: 2 및 4)를 Sf9 바큘로바이러스-감염된 곤충 세포 페이스트로부터 정제하였다. 질소 봄베 (파르 인스트루먼츠(Parr Instruments))에 의한 질소 공동화 방법을 사용하여 세포를 용해시키고, 원심분리에 의해 용해물을 정화시켰다. 정화된 용해물을 AKTA 퓨리파이어 플러스(AKTA Purifier Plus) 시스템 상에서 3개의 연속 칼럼 크로마토그래피 단계를 사용하여 ~90% 균질성으로 정제하였다. 3 단계 칼럼 크로마토그래피는 니켈 친화도 수지 포획 (즉, HisTrap FF 조 물질, 지이 헬스케어), 이어서 크기 배제 크로마토그래피 (즉, DGK-알파에 대해 HiLoad 26/600 슈퍼덱스 200 정제용 등급, 지이 헬스케어 및 DGK-제타에 대해 HiPrep 26/600 세파크릴 S 300_HR, 지이 헬스케어)를 포함하였다. 제3 단계는 이온 교환 크로마토그래피이고, 2가지 이소형에 대해 상이하였다. DGKα는 Q-세파로스 음이온 교환 크로마토그래피 (지이 헬스케어)를 사용하여 폴리싱하였다. DGKζ는 SP 세파로스 양이온 교환 크로마토그래피 (지이 헬스케어)를 사용하여 폴리싱하였다. 단백질을 ≥2 mg/mL의 농도로 전달하였다. 제제 완충제는 두 단백질에 대해 동일하였다: 50 mM Hepes, pH 7.2, 500 mM NaCl, 10% v/v 글리세롤, 1 mM TCEP 및 0.5 mM EDTA.

[3545] 2. Raji CD4 T 세포 IL2 검정

[3546] 사전-활성화된 CD4 T 세포 및 Raji 세포를 사용하여 4 μL 부피로 1536-웰 IL-2 검정을 수행하였다. 검정 전에, CD4 T 세포를 각각 1.5 μg/mL, 1 μg/mL 및 10 μg/mL의 α-CD3, α-CD28 및 PHA로 처리하여 사전-활성화시켰다. Raji 세포를 10,000 ng/mL의 스타필로코쿠스 장독소 B (SEB)로 처리하였다. 연속 희석된 화합물을 먼저 1536-웰 검정 플레이트 (코닝, #3727)로 옮기고, 이어서 2 μL의 사전-활성화된 CD4 T 세포 (6000개 세포/웰의 최종 밀도) 및 2 μL의 SEB-처리된 Raji 세포 (2000개 세포/웰)를 첨가하였다. 37℃/5% CO_2 인큐베이터에서 24시간 인큐베이션한 후, 4 μl의 IL-2 검출 시약을 검정 플레이트 (시스바이오(Cisbio), #64IL2PEC)에 첨가하였다. 검정 플레이트를 엔비전 판독기 상에서 판독하였다. 화합물 세포독성을 평가하기 위해, Raji 또는 CD4 T 세포를 연속 희석된 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 24시간 인큐베이션 후, 4 μL의 셀 타이터 글로 (프로메가, #G7572)를 첨가하고, 플레이트를 엔비전 판독기 상에서 판독하였다. 50% 유효 농도 (IC_{50})를 4-파라미터 로지스틱 식 y = A+((B-A)/(1+((C/x)^D)))을 사용하여 계산하였으며, 여기서 A 및 B는 각각 최소 및 최대 % 활성화 또는 억제를 나타내고, C는 IC_{50}이고, D는 힐 기울기이고, x는 화합물 농도를 나타낸다.

[3547] 3. 셀타이터-글로 CD8 T 세포 증식 검정

[3548] 동결된 나이브 인간 CD8 T 세포를 RPMI +10% FBS 중에서 해동시키고, 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 계수하였다. 384-웰 조직 배양 플레이트를 단순 RPMI에서 0.1 μg/mL의 20 μl 항-인간 CD3으로 4℃에서 밤새 코팅하였으며, 이를 플레이트로부터 제거한 후, 0.5 μg/ml 가용성 항-인간 CD28을 갖는 20k/40 μL의 CD8 T 세포를 각각의 웰에 첨가하였다. 세포를 플레이팅한 직후에 화합물을 세포 플레이트로 에코(echo)처리하였다. 37℃ 인큐베이터에서 72시간 인큐베이션한 후, 10 μL 셀타이터-글로 시약 (프로메가 카탈로그 번호 G7570)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 5분 동안 격렬하게 진탕시키고, 실온에서 추가로 15분 동안 인큐베이션하고, 엔비전에서 CD8 T 세포 증식에 대해 판독하였다. 분석에서, 0.1 μg/mL 항-CD3 및 0.5 μg/mL 항-CD28 자극된 CD8 T 세포 신호는 배경이었다. 참조 화합물인 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 3 μM을 사용하여 100% 범위를 설정하고, EC_{50}을 절대 50%로 하여 데이터를 정규화하였다.

[3549] 4. DGK AP1-리포터 검정

[3550] SA바이오사이언시스(SABiosciences)로부터의 시그날 렌티 AP1 리포터 (luc) 키트 (CLS-011L)를 사용하여 Jurkat AP1-루시페라제 리포터를 생성하였다.

[3551] 에코550 기기를 사용하여 에코 LDV 플레이트로부터 384-웰 플레이트의 개별 웰 (백색, 고체-바닥, 불투명 PE 컬처플레이트 6007768)로 화합물을 옮겼다. 샘플 크기는 웰당 30 nL; 및 공급원 플레이트당 1개의 목표 플레이트였다. 40 mL 세포 (2x 20 mL)를 깨끗한 50 mL 원추형 튜브로 옮겨 세포 현탁액을 제조하였다. 세포를 원심분리 (1200 rpm; 5분; 주위 온도)에 의해 농축시켰다. 상청액을 제거하고, 모든 세포를 RPMI (깁코(Gibco) 11875) + 10% FBS 중에 현탁시켜 $1.35x10^6$개 세포/ml 농도를 만들었다. 세포를 다중-채널 피펫, 30 μL/웰의 세포 현탁액을 사용하여 화합물을 함유하는 384-웰 TC 플레이트에 수동으로 첨가하였다 (웰당 $4.0x10^4$개 세포). 세포 플레이트를 37℃ 및 5% CO_2에서 20분 동안 인큐베이션하였다.

[3552] 인큐베이션 동안, 3 μL aCD3 (1.3 mg/mL)을 10 mL 배지와 혼합하여 항-CD3 항체 (αCD3) 용액을 제조하였다 [최종 농도 = 0.4 μg/mL]. 이어서, 1.5 μl aCD3 (1.3 mg/mL)을 0.5 mL 배지와 혼합하였다 [최종 농도 = 4 μg/ml]. 20분 후, 10 μL 배지를 칼럼 1 내의 모든 웰, 웰 A 내지 M에 첨가하고, 참조를 위해 웰당 10 μL αCD3 (4ug/mL)을 칼럼 1 내의 열 N 내지 P에 첨가하였다. 이어서, 다중-채널 피펫을 사용하여, 웰당 10 μL αCD3 (0.4ug/mL)을 첨가하였다. αCD3 자극된 +/- 화합물-처리된 세포를 37℃, 5% CO_2에서 6시간 동안 인큐베이션하였다.

[3553] 이 인큐베이션 기간 동안, 스테디-글로 (프로메가 E2520) 시약을 주위 온도로 천천히 해동시켰다. 이어서, 멀티-드롭 콤비-분배기를 사용하여 웰당 20 μL 스테디-글로 시약을 첨가하였다. 버블을 원심분리 (2000 rpm, 주위 온도, 10초)에 의해 제거하였다. 세포를 실온에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 발광 프로토콜에 따라 엔비전 플레이트 판독기 기기를 사용하여 상대 광 단위 (RLU)를 측정함으로써 샘플을 특징화하였다. 참조 화합물 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴을 사용하여 데이터를 분석하여 100% 억제를 정규화하였다.

[3554] 5. 뮤린 세포독성 T 림프구 검정

[3555] 항원-특이적 세포용해 T-세포 (CTL) 검정을 개발하여 이펙터 T 세포 매개된 종양 세포 사멸 활성을 증진시키는 DGKα 및 DGKζ 억제제의 능력을 기능적으로 평가하였다. OT-1 트랜스제닉 마우스로부터 단리된 CD8+ T-세포는 오브알부민 유래된 펩티드 SIINFEKL을 제시하는 항원 제시 세포 MC38을 인식한다. 동족 항원의 인식은 OT-1 항원-특이적 CD8+ T 세포의 세포용해 활성을 개시한다.

[3556] 기능적 CTL 세포를 하기와 같이 생성하였다: 8-12주령 마우스로부터의 OT-1 비장세포를 단리하고, 1 μg/mL의 SIINFEKL 펩티드 및 10 U/mL의 mIL2의 존재 하에 확장시켰다. 3일 후, mIL2 U/ml을 갖는 신선한 배지를 첨가하였다. 확장 제5일에, CD8+ T 세포를 단리하고, 사용할 준비를 하였다. 활성화된 CTL 세포는 6개월 동안 동결 저장할 수 있다. 별개로, 1백만개의 MC38 종양 세포를 37℃에서 3시간 동안 1 μg/mL의 SIINFEKL-OVA 펩티드로 펄싱하였다. 세포를 신선한 배지로 세척 (3X) 하여 과잉 펩티드를 제거하였다. 최종적으로, 96-웰 U 바닥 플레이트에서 1시간 동안 DGK 억제제로 전처리한 CTL 세포를 항원 로딩된 MC38 종양 세포와 1:10 비로 합하였다. 이어서, 세포를 700 rpm에서 5분 동안 회전시키고, 37℃에서 밤새 인큐베이터에 두었다. 24시간 후, 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)로부터 구입한 알파리사(AlphaLisa)에 의한 IFN-γ 시토카인 수준의 분석을 위해 상청액을 수집하였다.

[3557] 6. PHA 증식 검정

[3558] 동결된 스톡으로부터의 피토헤마글루티닌 (PHA)-자극된 모세포를 384-웰 플레이트의 개별 웰에 첨가하기 전 1시간 동안 10% 소 태아 혈청 (시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 미주리주 세인트 루이스)이 보충된 RPMI 배지 (깁코, 써모피셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific), 매사추세츠주 월섬)에서 인큐베이션하였다 (웰당 10,000개 세포). 화합물을 384-웰 플레이트의 개별 웰로 옮기고, 처리된 세포를 37℃, 5% CO_2에서 72시간 동안 인간 IL2 (20 ng/mL)를 함유하는 배양 배지에서 유지한 후, MTS 시약 [3-(4,5-디메틸-2-일)-5-(3-카르복시메톡시페닐)-2-(4-술포페닐)-2H-테트라졸륨]을 제조업체의 지침서 (프로메가, 위스콘신주 매디슨)에 따라 사용하여 성장을 측정하였다. IL2 자극된 군 (0% 억제)과 비자극된 대조군 (100% 억제) 사이의 값을 비교하여 퍼센트 억제를 계산하였다. IL2 자극된 처리와 비자극된 처리 사이의 배수-유도에 대한 50% 억제에 기초하여 억제 농도 (IC_{50}) 결정값을 계산하였다.

[3559] 7. 인간 CD8 T 세포 IFN-γ 검정

[3560] 동결된 나이브 인간 CD8 T 세포를 AIM-V 배지에서 해동시키고, 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 계수하였다. 384-웰 조직 배양 플레이트를 PBS 중 0.05 μg/mL의 20 μL 항-인간 CD3으로 4℃에서 밤새 코팅하였으며, 이를 플레이트로부터 제거한 후, 0.1 μg/mL 가용성 항-인간 CD28을 갖는 40 마이크로리터당 40,000개 세포의 CD8 T 세포를 각각의 웰에 첨가하였다. 세포를 플레이팅한 직후에 에코 액체 핸들러를 사용하여 화합물을 세포 플레이트로 옮겼다. 37℃ 인큐베이터에서 20시간 인큐베이션한 후, 시토카인 측정을 위해 웰당 3 마이크로리터의 상청액을 새로운 384-웰 백색 검정 플레이트로 옮겼다.

[3561] 알파리사 키트 (Cat#AL217)를 제조업체 매뉴얼 (퍼킨 엘머)에 의해 기재된 바와 같이 사용하여 인터페론-γ (IFN-γ)을 정량화하였다. 각각의 웰로부터의 계수를 IFN-γ 농도 (pg/mL)로 전환시켰다. 기준선으로서 0.05 μg/mL 항-CD3 플러스 0.1 μg/mL 항-CD28을 설정하고, 100% 활성화로서 항-CD3 플러스 항-CD28과 3 μM의 참조 화합물 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴의 공동-자극에 의해 화합물 EC_{50} 값을 결정하였다.

[3562] 8. 인간 CD8 T 세포 pERK 검정

[3563] 동결된 나이브 인간 CD8 T 세포를 AIM-V 배지에서 해동시키고, 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 계수하였다. CD8 양성 T 세포를 384-웰 조직 배양 플레이트에 AIM-V 배지 중 웰당 20,000개 세포로 첨가하였다. 하나의 화합물을 각각의 웰에 첨가한 다음, 비드 결합된 항-인간 CD3 및 항-CD28 mAb를 0.3 μg/mL의 최종 농도로 첨가하였다. 세포를 37℃에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 알파리사 슈어파이어 키트 (퍼킨 엘머, cat# ALSU-PERK-A)로부터 용해 완충제를 첨가함으로써 반응을 정지시켰다. pERK 활성화 측정을 위해 용해물 (웰당 5 μL)을 새로운 384-웰 백색 검정 플레이트로 옮겼다.

[3564] 기준선으로서 항-CD3 플러스 항-CD28을 설정하고, 100% 활성화로서 항-CD3 플러스 항-CD28과 3 μM의 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴의 공동-자극에 의해 화합물 EC_{50}을 결정하였다.

[3565] 9. 인간 전혈 IFN-γ 검정

[3566] 건강한 공여자로부터 수득된 인간 정맥 전혈 (웰당 22.5 μL)을 가습 95% 공기/5% CO_2 인큐베이터 내 37℃에서 1시간 동안 화합물로 전처리하였다. 37℃에서 24시간 동안 각각 1 μg/mL의 최종 농도의 2.5 μL 항-인간 CD3 및 항-CD28 mAb로 혈액을 자극하였다. 알파리사 키트 (Cat#AL217)를 사용하여 상청액 중 IFN-γ를 측정하였다.

[3567] 기준선으로서 항-CD3 플러스 항-CD28을 설정하고, 100% 활성화로서 항-CD3 플러스 항-CD28과 3 μM의 참조 화합물 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴의 공동-자극에 의해 화합물 EC_{50}을 결정하였다.

[3568] 표 A

[3569] 시험관내 DGK 억제 IC_{50} 활성 값

[3570]

x. No.	DGKa LIPGLO IC_{50} (μM)	DGKz LIPGLO IC_{50} (μM)	HuCD8 INFG 정규화된 EC_{50} (μM)	msCTL INFg IC_{50} (μM)	INFg 전혈 정규화된 효능제 EC_{50} (μM)
1	3.0	0.48	0.096	0.23	0.82
2	2.6	3.3	0.12	0.21	2.7
3	0.19	0.40	0.043	0.070	0.46
4	8.1	1.7	0.30	0.32	3.5
5	23	42	-	-	-

[3571]

6	25	16	0.56	-	-
8	17	5.0	0.23	1.0	14
9	2.1	9.5	-	-	1.6
10	97	5.1	0.15	-	5.0
11	3.6	240	-	-	-
12	2.7	58	10	-	13
15	5.1	6.6	10	0.91	-
16	7.5	12	0.53	1.4	-
17	2.3	19	6.5	-	-
18	0.80	12	0.25	10	20
19	42	240	10	8.7	20
20	95	130	10	10	20
22	44	37	10	10	20
23	240	100	-	1.4	10
24	1.5	3.9	-	0.20	13
25	0.65	0.25	0.0043	0.041	0.39
26	24	3.0	2.3	10	20
27	240	1.7	0.062	0.064	0.52
28	4.6	2.1	0.038	0.57	5.3
29	1.5	0.46	0.018	0.037	1.3
30	0.50	0.43	0.43	0.015	1.6
32	0.98	0.85	0.017	0.043	0.40
34	0.69	0.51	0.18	-	1.3
35	21	0.77	0.061	1.1	2.2
36	3.3	3.3	1.2	1.2	4.6
38	2.2	1.8	0.067	0.078	3.2
39	240	9.4	0.22	1.9	9.7
40	1.2	0.63	0.028	0.071	0.78
41	14	46	1.5	-	-
42	180	9.7	0.61	2.6	3.1
43	6.2	3.1	0.087	-	1.2

[3572]

44	2.9	5.5	0.46	0.59	3.9
45	7.2	2.4	0.53	0.91	2.3
46	240	3.5	4.7	-	-
47	260	5.2	10	-	5.0
48	240	20	3.8	-	-
49	25	8.7	0.49	-	6.3
50	2.2	0.75	0.072	0.15	1.5
51	-	2.1	0.51	1.9	1.6
52	24	150	-	-	-
53	140	94	10	-	-
54	200	120	10	10	-
55	240	180	6.4	-	-
57	52	140	6.0	-	-
58	7.2	180	-	-	-
60	240	72	10	10	-
61	240	170	10	10	-
62	240	15	1.8	10	-
63	240	240	0.21	1.6	-
64	240	240	10	8.8	-
65	240	-	1.7	8.4	16
66	2.4	1.2	0.16	0.066	-
67	48	0.92	0.030	-	-
68	18	0.25	0.011	-	-
69	21	0.85	-	0.22	2.5
70	220	19	-	-	10
71	240	52	-	3.8	10
72	40	0.76	-	0.078	1.2
73	0.52	0.31	-	0.15	0.29
74	23	8.6	-	0.29	8.6
75	0.99	0.40	-	0.023	-
76	3.4	5.2	10	0.28	1.6

[3573]

77	81	240	10	3.3	1.7
78	18	1.9	0.21	2.0	8.4
79	6.7	240	10	8.0	10
80	0.67	240	-	3.1	10
81	25	16	1.7	0.58	8.7
84	81	240	10	10	20
85	240	240	-	10	20
86	7.4	1.2	-	0.20	2.9
87	28	6.6	-	0.45	-
88	140	240	2.0	0.99	10
89	240	77	-	2.6	20
90	240	240	-	4.8	20
91	240	240	-	-	-
92	96	5.4	9.7	0.69	9.0
93	4.3	0.68	0.063	0.081	1.4
94	27	4.4	0.40	-	-
95	2.6	0.76	0.021	-	-
96	240	14	-	-	13
97	14	1.7	0.057	0.096	1.7
99	7.0	2.8	0.17	1.2	2.8
100	1.9	3.1	0.089	0.11	1.4
101	3.3	1.6	0.077	0.14	2.3
102	2.9	8.3	-	-	-
103	0.77	0.83	0.028	0.076	0.73
104	4.4	4.4	0.18	0.56	6.5
105	1.4	0.82	-	0.074	4.3
106	240	13	0.61	2.9	8.5
107	40	0.20	0.027	0.75	11
108	3.4	0.13	0.033	0.13	0.44
109	24	0.10	0.015	0.48	1.3
111	62	1.6	0.073	-	-

112	77	2.6	-	1.6	7.0
114	0.42	1.6	0.057	-	0.49
115	1.0	8.8	0.39	-	2.0
116	9.5	3.6	0.16	0.56	3.3
117	0.35	7.2	0.28	0.27	2.5
118	10	63	0.71	-	-
119	29	1.7	0.61	6.3	5.1
120	110	240	1.0	4.7	20
121	240	52	-	-	-
122	210	4.8	-	3.8	10
123	2.4	240	-	2.4	35
124	9.9	15	-	0.39	4.8
125	36	240	-	-	-
126	230	31	-	10	20
127	1.5	2.3	-	0.36	4.3
128	47	2.0	1.4	0.94	20
129	12	0.82	-	0.71	5.4
130	18	0.96	-	0.75	4.0
131	10	15	0.40	5.9	12
132	51	2.7	2.1	7.1	8.3
133	6.4	12	0.84	1.1	5.8
134	13	4.9	0.59	0.39	-
135	110	10	10	3.6	61
136	25	39	0.95	0.52	-
137	240	33	1.5	10	-
138	82	95	10	-	-
139	240	110	50	10	-
140	150	25	6.6	10	-
141	240	200	-	-	-
142	40	65	10	-	-
143	5.4	6.4	-	0.33	5.7

[3574]

144	1.4	2.4	1.2	-	-
145	9.0	23	-	-	-
146	84	14	0.66	-	-
147	48	15	2.0	-	-
148	240	75	0.42	-	-
149	35	21	-	-	-
150	240	29	10	-	-
151	3.6	8.8	0.15	-	-
152	7.7	240	-	-	-
153	240	240	-	-	-
155	240	240	-	10	20
156	8.5	9.8	-	0.40	6.9
157	0.35	0.38	0.072	0.078	0.53
158	3.6	13	0.11	-	-
159	2.8	0.96	0.035	0.14	1.0
160	2.4	44	10	10	20
161	68	29	0.52	1.5	8.6
162	1.9	2.4	-	-	-
163	16	12	1.5	2.1	-
167	7.7	58	10	10	20
168	7.5	240	10	0.51	10
169	3.2	77	0.44	2.6	13
170	240	7.0	0.19	2.6	12
171	0.24	94	10	-	-
172	1.9	1.4	0.036	0.039	1.3
173	0.95	1.4	0.025	0.045	0.99
174	0.82	0.43	0.034	0.11	2.2
175	2.4	0.33	0.051	0.61	4.3
177	5.5	2.7	0.13	0.87	5.0
178	0.61	0.39	-	-	0.58
179	0.88	0.88	0.052	0.049	1.0

[3575]

180	4.1	1.5	0.070	0.40	0.83
181	240	240	10	10	20
182	0.87	1.6	0.030	-	0.68
183	0.66	0.42	0.039	0.033	0.70
184	0.46	0.51	0.047	0.064	0.57
185	4.4	0.21	10	-	2.0
186	3.3	14	10	-	20
187	0.18	1.3	0.11	-	1.4
188	0.69	3.8	0.014	-	0.66
189	0.20	0.55	0.10	-	1.2
190	0.22	1.1	0.17	-	0.70
191	0.20	0.59	0.031	-	0.43
192	0.12	1.5	0.056	-	0.60
194	0.20	0.68	0.040	-	0.98
195	1.1	1.1	0.0099	-	1.8
196	1.3	3.0	0.047	-	1.4
197	0.20	3.7	0.035	0.082	1.1
198	0.24	0.87	0.021	-	0.59
199	0.10	0.10	0.061	-	0.25
200	0.061	0.20	0.040	-	0.54
201	0.45	0.79	0.031	-	0.50
202	0.11	0.49	0.0083	-	0.38
203	0.19	0.029	0.032	-	0.29
204	1.3	0.22	0.012	-	0.62
205	37	0.67	0.15	-	0.99
206	24	0.44	0.039	-	1.4
207	71	3.1	0.43	-	3.5
208	11	0.68	0.25	-	1.0
209	15	0.32	0.17	-	1.5
210	14	0.26	0.13	0.12	1.1
211	0.039	0.15	0.029	-	0.80

[3576]

[3577]

212	0.21	0.59	0.057	-	0.89
213	0.36	0.79	1.1	-	0.46
214	0.072	0.29	0.12	-	0.62
215	0.66	0.53	0.033	-	2.1
216	0.18	0.21	0.074	-	0.13
217	50	140	7.8	-	20
218	9.5	>250	10	-	20
220	15	0.36	3.3	-	21
221	1.2	0.75	0.042	-	3.0
222	0.29	0.71	0.046	-	0.68
223	0.28	0.034	0.029	-	0.87
224	1.5	0.057	0.024	-	1.0
225	-	0.57	0.061	-	7.6
226	67	1.4	0.067	-	1.7
227	>250	1.0	0.016	-	13
228	58	1.4	0.031	-	2.8
229	58	0.45	1.0	-	8.3
230	26	0.49	0.37	-	5.3
231	240	3.7	1.1	-	20
232	240	1.7	10	-	20
233	27	3.6	10	-	20
234	240	8.7	2.5	-	20
235	81	4.8	1.5	-	20
236	240	11	10	-	20
237	0.93	1.4	0.039	-	-
238	17	79	5.0	-	-
239	5.9	64	10	-	-
240	15	20	12	-	-
241	8.3	17	1.6	-	16
242	4.4	0.97	0.17	-	1.5
243	0.29	1.9	0.16	-	1.5

[3578]

244	0.26	1.1	0.11	-	1.7
245	0.0086	1.1	0.75	-	5.2
246	0.12	0.46	0.027	-	0.55
247	0.37	0.21	0.12	0.11	0.39
248	1.3	0.79	0.053	-	0.71
249	0.82	0.44	0.032	-	0.69
250	0.60	0.63	0.12	0.19	0.71
251	0.67	0.32	0.023	0.032	0.44
252	0.66	0.44	0.16	0.022	0.43
253	0.20	0.69	0.087	-	3.0
254	0.14	1.6	0.21	-	2.2
255	0.77	1.7	0.18	-	3.2
256	0.14	0.57	0.022	-	0.65
257	25	0.83	0.81	-	6.2
258	0.24	0.82	0.056	-	1.4
259	3.1	0.84	0.55	-	2.1
260	3.8	1.1	0.9	-	4.4
261	0.39	1.1	0.23	-	0.88
262	0.64	2.5	0.31	-	7.1
263	6.5	1.7	0.61	-	6.3
264	0.035	3.0	0.26	-	11
265	23	2.6	1.6	-	3.8
266	1.4	2.1	1.1	-	2.8
267	0.39	1.6	10	-	-
268	0.23	1.2	0.054	-	1.7
269	78	240	1.2	-	8.8
270	3.4	0.57	0.062	-	2.0
271	0.13	1.9	0.55	-	1.4
272	0.99	0.45	0.079	-	2.5
273	3.8	15	-	-	7.1
274	5.7	2.5	0.042	-	3.6

275	1.9	3.6	0.23	-	3.7
276	1.2	1.0	0.18	-	2.4
277	0.25	1.5	0.066	-	0.84
278	0.87	1.5	2.2	-	3.2
279	2.3	4.6	1.2	-	3.7
280	7.9	7.3	0.68	-	7.7
281	2.8	4.4	0.56	-	2.7
282	1.2	0.94	0.069	-	3.8
283	0.65	1.1	0.068	-	0.89
284	0.25	0.51	0.036	-	0.78
285	0.27	0.68	0.15	-	1.5
286	1.9	3.2	0.37	-	2.2
287	0.034	1.6	12	-	7.1
288	2.0	2.2	0.026	-	0.81
289	3.0	0.76	0.22	-	1.0
290	1.7	3.5	2.0	-	7.9
291	0.60	1.5	0.034	0.47	1.3
292	0.28	3.0	1.7	-	2.2
293	0.33	0.16	-	-	0.46
294	0.19	0.33	0.020	-	0.56
295	1.8	1.3	0.20	-	0.64
296	0.63	0.90	0.40	-	1.2
297	0.015	0.74	0.49	-	1.5
298	1.5	2.4	0.029	-	0.57
299	1.7	1.1	0.017	-	0.65
300	0.89	1.0	0.021	-	0.12
301	1.5	0.87	0.0095	0.072	0.52
302	0.17	0.64	0.023	0.024	0.57
303	0.50	0.69	0.16	0.057	0.65
304	0.19	0.26	0.0085	0.047	0.49
305	0.58	0.33	0.026	0.023	0.68

[3579]

[3580]

306	0.47	1.3	0.054	0.053	0.53
307	0.47	1.0	0.030	0.031	0.33
308	0.025	0.16	0.29	0.081	0.52
309	0.72	0.49	0.036	-	0.88
310	1.3	1.6	-	-	1.9
312	0.71	3.4	-	-	-
313	2.3	4.8	-	-	-
314	8.5	31	-	-	-
315	4.1	1.8	-	-	-
316	2.4	0.93	-	-	-
317	3.8	13	-	-	-
318	4.9	14	-	-	7.4
319	2.2	6.6	-	-	1.6
320	9.3	28	-	-	-
321	4.3	0.24	-	-	0.95
322	2.7	2.2	-	-	2.2
323	2.1	-	-	-	5.7
324	1.2	4.1	-	-	4.7
325	0.68	2.3	-	-	3.2
326	-	6.5	-	-	20
327	3.2	4.9	1.2	-	0.70
328	1.2	2.6	6.0	-	1.0
329	3.6	4.5	-	-	13
330	0.26	0.50	-	-	1.2
331	1.7	1.9	-	-	20
332	3.1	1.0	-	-	1.9
333	0.83	1.1	-	-	1.2
334	0.50	0.56	-	-	1.9
335	1.2	2.5	-	-	1.2
336	0.74	0.23	-	-	2.0
337	0.57	0.46	0.048	-	0.44

[3581]

338	0.15	0.33	0.020	-	0.13
339	1.7	3.7	-	-	-
340	0.32	0.22	-	-	0.08
341	0.069	0.55	-	-	0.12
344	1.0	1.0	0.024	-	0.46
345	4.0	33	-	-	6.8
346	1.3	1.5	-	-	1.1
350	1.9	1.8	0.20	-	0.85
351	0.64	1.3	0.031	-	0.089
352	0.52	1.7	-	-	0.79
353	72	1.4	-	-	-
354	0.45	1.0	-	-	0.35
355	0.89	0.74	-	-	0.34
356	>250	0.42	-	-	20
357	-	0.89	-	-	13
358	9.0	21	-	-	1.0
359	0.28	1.1	0.038	-	0.66
360	0.57	2.5	0.13	-	0.31
361	0.21	1.1	-	-	1.1
362	0.23	0.34	0.23	-	0.72
363	0.15	0.40	0.099	-	0.13
364	1.6	3.9	-	-	-
365	0.27	0.77	-	-	0.36
366	0.57	2.0	-	-	0.49
367	1.3	2.7	0.013	-	0.46
368	1.7	2.5	0.010	-	0.46
369	2.8	1.4	0.15	-	0.48
370	1.1	0.76	-	-	-
371	3.0	2.1	-	-	-
372	0.55	0.27	0.022	-	0.27
373	6.5	0.74	0.18	-	0.32

[3582]

374	0.57	3.8	-	-	-
375	0.27	2.7	0.049	-	0.33
376	2.9	1.1	0.028	-	0.38
377	0.31	3.9	-	-	-
378	0.69	2.5	0.0053	-	0.49
379	2.0	2.1	-	-	1.1
380	3.1	1.6	-	-	0.63
381	0.36	0.50	0.0039	-	0.18
382	0.22	2.5	-	-	2.6
383	5.6	13	-	-	3.2
384	1.5	6.9	-	-	-
385	3.3	6.3	-	-	-
386	2.3	4.6	-	-	-
387	1.5	3.1	-	-	3.6
388	8.5	14	-	-	-
389	2.2	1.1	0.025	-	0.28
390	17	7.4	-	-	2.6
391	3.1	2.4	0.081	-	0.89
392	0.18	2.1	0.066	-	0.33
393	1.6	7.1	-	-	3.5
394	42	49	-	-	18
395	48	7.8	-	-	6.3
396	1.3	3.6	-	-	0.19
397	1.8	16	-	-	-
398	1.1	1.4	-	-	0.41
399	2.3	0.69	-	-	0.57
400	4.2	3.2	-	-	-
401	7.8	4.5	-	-	0.93
402	0.82	9.3	-	-	-
403	0.14	0.46	-	-	0.17
404	0.36	4.1	-	-	-

[3583]

405	0.46	4.0	-	-	-
406	2.4	2.8	-	-	11
407	0.029	1.0	-	-	20
408	7.5	0.80	-	-	0.80
409	5.3	0.053	-	-	0.43
411	22	19	-	-	-
412	12	13	-	-	-
413	12	15	-	-	-
414	24	11	-	-	8.5
415	35	19	-	-	16
416	21	14	-	-	5.2
417	20	11	-	-	7.7
418	1.5	0.13	-	-	0.28
419	0.95	0.34	-	-	0.96
420	0.31	0.25	-	-	0.15
421	7.8	1.8	-	-	2.6
422	0.12	0.089	-	-	0.22
423	0.027	0.17	-	-	0.74
424	0.29	37	-	-	16
425	0.058	1.5	0.11	-	0.27
426	0.77	11	-	-	2.3
427	0.032	1.2	0.047	-	0.20
428	0.25	0.70	-	-	20
429	0.86	16	-	-	2.4
430	0.41	2.0	0.046	-	0.50
431	7.3	1.1	-	-	1.6
432	0.51	0.50	0.015	-	0.067
433	79	0.24	-	-	1.3
434	1.8	0.70	0.0057	-	0.60
435	1.1	4.9	-	-	2.5
436	0.065	0.81	-	-	0.44

[3584]

437	0.40	0.67	-	-	0.54
438	0.32	0.81	-	-	0.74
439	-	0.32	-	-	0.68
440	0.081	0.32	-	-	1.0
441	1.5	2.4	-	-	7.9
442	1.4	1.8	-	-	7.5
443	1.4	0.11	0.094	-	0.37
444	0.13	0.76	0.049	-	0.51
445	40	0.42	-	-	2.6
446	1.7	2.1	-	-	1.1
447	7.7	0.29	0.050	-	0.60
448	0.66	0.66	-	-	1.1
450	2.6	0.29	0.070	-	0.28
451	24	0.53	-	-	7.6
452	0.29	1.9	0.20	-	0.55
453	0.31	1.0	-	-	2.8
454	0.23	0.54	-	-	0.47
455	1.0	2.4	0.097	-	0.74
456	0.23	1.0	-	-	1.1
457	0.14	1.1	-	-	0.59
458	1.1	0.11	-	-	0.51
459	36	1.1	-	-	-
460	0.030	0.038	0.027	-	0.52
461	1.4	3.6	-	-	2.1
462	0.14	1.8	0.020	-	0.45
463	0.33	4.6	-	-	3.7
464	0.28	1.7	-	-	-
465	0.20	0.98	-	-	20
466	0.19	1.8	-	-	5.5
467	0.98	0.45	-	-	20
468	0.14	1.6	-	-	1.3

469	1.7	0.51	-	-	3.2
470	13	2.0	-	-	0.37
471	0.25	0.52	0.20	-	0.57
472	1.3	2.9	-	-	1.3
473	1.7	4.0	-	-	0.88
474	0.26	1.2	-	-	0.26
475	16	2.0	-	-	20
476	0.94	0.30	0.16	-	0.63
477	0.27	0.30	0.0096	-	0.95
478	2.1	2.4	-	-	3.8
479	0.91	1.9	-	-	2.1
480	1.6	1.8	-	-	4.9
481	1.4	1.8	-	-	-
482	0.13	0.17	-	-	0.29
483	3.3	3.9	-	-	4.3
486	27	14	-	-	-
487	41	11	-	-	-
488	15	11	-	-	-
556	2.6	6.0	-	-	-
557	0.50	5.3	-	-	1.6
558	10	100	-	-	15
559	0.065	2.7	-	-	0.27
560	0.58	2.9	-	-	-
561	7.1	10	-	-	-
567	2.8	18	-	-	20
568	23	20	-	-	20
569	22	0.49	-	-	15
570	>250	>250	-	-	-
573	4.3	0.64	-	-	-
574	1.8	28	-	-	7.3
575	0.18	1.6	-	-	0.36

[3585]

581	1.3	6.7	-	-	2.7
582	0.44	6.0	-	-	1.7
583	0.10	0.95	-	-	0.46
584	5.9	7.9	-	-	3.4
585	9.3	1.5	-	-	2.1
586	7.3	5.6	-	-	2.3
587	4.6	6.6	-	-	2.3
588	0.091	7.4	-	-	-
589	1.9	4.1	0.039	-	0.94
590	0.33	5.1	-	-	1.9
591	3.1	3.9	-	-	19
592	5.5	19	-	-	3.6
593	3.1	5.9	-	-	1.2
594	7.0	1.4	-	-	-
595	0.39	4.7	-	-	-
596	8.9	0.58	-	-	15
598	0.34	1.8	-	-	-
599	3.1	1.9	-	-	-
601	2.1	7.7	-	-	3.3
602	0.85	3.7	-	-	1.1
604	0.31	2.0	-	-	4.8
606	5.2	0.066	-	-	1.1
607	1.9	7.6	-	-	2.0
608	1.6	9.2	-	-	-
609	0.021	13	-	-	2.2
610	0.69	13	-	-	1.8
611	6.8	21	-	-	3.7
623	130	>250	-	-	20
624	0.66	24	-	-	-
625	0.23	2.4	-	-	0.70
626	1.7	7.9	-	-	2.5

[3586]

627	5.4	5.9	-	-	5.1
628	5.9	7.4	-	-	4.8
629	11	18	-	-	4.2
630	0.39	13	-	-	-
631	1.4	4.3	-	-	-
632	6.5	11	-	-	-
633	6.7	10	-	-	-
634	4.3	9.0	-	-	2.9
635	8.0	150	-	-	-
636	12	8.0	-	-	3.9
637	0.17	0.84	-	-	10
638	110	1.8	-	-	20
639	98	18	-	-	20
640	0.036	3.9	-	-	1.6
641	1.7	15	-	-	5.9
642		0.19	-	-	3.3
643	0.31	1.6	-	-	5.3
644	0.16	0.50	-	-	3.8
645	1.9	18	-	-	17
646	1.6	2.7	-	-	6.7
647	0.22	0.075	-	-	5.2
648	0.59	3.9	-	-	-
649	3.6	3.4	-	-	20
650	2.5	0.011	-	-	0.29
651	50	0.95	-	-	20
652	0.018	0.25	-	-	-
653	0.094	1.1	-	-	-
654	2.0	0.13	-	-	0.40
655	4.2	1.3	-	-	6.6
656	23	4.0	-	-	-
657	2.4	1.6	0.027		0.66

[3587]

658	0.69	0.59	-	-	1.5
659	1.4	0.31	-	-	17
660	17	0.51	-	-	0.66
661	4.1	1.7	-	-	1.0
662	>250	>250	-	-	20
663	>250	24	-	-	20
664	>250	4.5	-	-	-
665	>250	>250	-	-	-
666	0.72	2.0	0.0056	-	0.92
667	2.8	2.7	0.027	-	0.85
668	120	3.1	0.035	-	0.60
669	140	4.8	0.096	-	0.86
670	1.1	3.6	-	-	2.8
671	3.3	3.2	-	-	1.2
672	92	1.7	-	-	9.5
673	4.7	2.3	-	-	1.3
674	0.40	4.3	-	-	-
675	4.6	23	-	-	-
676	0.062	5.4	-	-	1.8
677	0.15	2.7	-	-	1.8
678	3.6	1.5	-	-	0.44
679	5.4	0.72	-	-	1.3
680	1.2	2.5	-	-	0.48
681	0.10	0.35	-	-	0.27
682	0.58	1.5	0.039	-	0.32
683	0.47	23	-	-	1.5
684	0.0069	0.49	-	-	0.35
685	0.30	1.0	0.012	-	0.10
686	4.3	3.4	-	-	0.56
687	1.6	0.73	0.017	-	0.27
688	83	24	-	-	13

[3588]

689	7.6	3.0	-	-	1.5
690	1.5	0.39	-	-	3.5
691	4.5	0.56	-	-	2.7
692	0.81	2.5	-	-	0.68
693	2.2	0.57	-	-	0.29
694	0.84	0.12	-	-	-
695	12	0.28	-	-	4.9
696	0.24	0.24	-	-	0.42
697	0.74	0.059	-	-	0.20
698	1.7	0.40	-	-	1.0
699	47	2.1	-	-	0.98
700	0.38	0.095	-	-	0.12
701	0.21	0.032	-	-	0.05
702	1.3	2.9	-	-	4.7
703	4.0	2.5	-	-	1.2
704	86	46	-	-	17
705	220	19	-	-	9.1
706	1.3	12	-	-	2.9
707	0.15	1.7	0.044	-	0.40
708	1.0	37	-	-	-
709	0.67	14	-	-	2.1
710	0.12	2.6	0.022	-	0.55
711	0.069	3.6	-	-	1.7
712	0.32	0.72	-	-	2.8
713	6.6	51	-	-	13
714	18	28	-	-	3.9
715	0.36	3.9	0.042	-	0.68
716	6.6	20	-	-	3.1
717	0.22	8.1	-	-	1.6
718	0.090	4.6	-	-	0.83
719	0.40	0.38	-	-	0.50

[3589]

[3590]

720	1.1	0.94	-	-	1.9
721	0.072	1.1	-	-	3.5
722	0.12	0.56	-	-	0.84
723	0.31	0.011	-	-	0.45
724	0.084	0.098	-	-	0.26
725	0.55	0.49	-	-	1.5
726	1.9	0.059	-	-	0.80
727	37	1.6	-	-	1.3
728	0.063	0.044	-	-	0.92
729	1.1	1.8	-	-	2.2
730	0.044	0.64	-	-	0.87
731	8.5	0.33	-	-	0.95
732	0.044	0.15	-	-	0.44
733	4.1	1.5	-	-	3.5
734	0.18	0.29	-	-	1.4
735	0.24	0.061	0.00074	-	0.14
736	0.16	0.48	0.025	-	0.15
737	1.1	0.13	0.00031	-	0.043
738	0.019	0.16	-	-	0.082
739	0.13	0.76	0.052	-	0.19
740	0.61	1.3	-	-	0.12
741	0.87	1.4	0.0037	-	0.21
742	0.15	0.79	0.0015	-	0.14
743	0.12	1.6	-	-	0.42
744	0.049	0.62	-	-	0.31
745	0.38	0.47	-	-	1.1
746	-	0.17	-	-	0.96
747	0.30	0.069	-	-	0.18
748	0.054	0.22	-	-	0.41
749	0.67	0.58	-	-	1.2
750	0.48	0.24	-	-	0.15

[3591]

751	-	17	-	-	4.5
752	1.0	4.1	-	-	1.7
753	0.40	0.16	-	-	0.64
754	0.058	0.23	-	-	0.091
755	2.6	61	-	-	18
756	0.19	1.9	-	-	6.0
757	0.023	0.16	-	-	1.0
758	0.86	0.075	-	-	0.30
759	0.085	0.29	-	-	0.27
760	0.070	0.022	-	-	0.048
761	0.048	0.041	-	-	0.17
763	4.5	0.76	-	-	1.8
764	0.051	0.53	-	-	-
765	0.62	0.13	-	-	-
766	0.66	9.4	-	-	3.5
767	0.44	6.6	-	-	2.3
768	14	3.2	-	-	1.8
769	16	0.20	-	-	0.46
770	21	1.7	-	-	8.5
771	6.3	8.5	-	-	10
772	0.0047	0.027	-	-	1.4
773	0.76	0.70	-	-	7.9
774	0.63	1.1	-	-	-
775	5.8	6.6	-	-	-
776	0.055	0.038	-	-	-
777	0.068	0.75	-	-	0.77
778	0.15	0.34	-	-	-
779	0.11	0.012	-	-	0.010
780	1.5	31	-	-	14
781	0.074	0.12	-	-	0.83
782	0.18	3.4	-	-	1.1

[3592]

783	1.2	>250	-	-	-
784	1.2	2.6	-	-	2.0
785	0.69	>250	-	-	6.4
786	>250	83	-	-	-
787	200	83	-	-	-
788	4.8	>250	-	-	-
789	1.2	7.0	-	-	-
790	0.61	>250	-	-	-
791	1.9	5.7	-	-	1.3
792	1.5	83	-	-	21
793	6.9	11	-	-	-
794	24	120	-	-	-
795	13	160	-	-	20
796	240	2.2	-	-	20
797	1.8	8.6	-	-	1.8
798	9.8	>250	-	-	20
799	0.86	9.9	-	-	20
800	0.38	0.33	-	-	5.9
801	0.068	2.2	-	-	13
802	1.3	24	-	-	10
803	2.0	7.0	-	-	20
804	6.9	32	-	-	20
805	11	1.7	-	-	9.8
806	6.3	0.39	0.018	-	0.69
807	5.0	2.6	-	-	2.5
808	4.2	1.6	-	-	1.3
809	140	2.3	-	-	20
810	240	23	-	-	20
811	9.3	2.6	-	-	2.1
812	17	0.51	-	-	2.8
813	85	3.7	-	-	20

[3593]

814	35	1.0	-	-	5.5
815	7.7	4.1	-	-	1.9
816	2.6	3.1	-	-	1.1
817	22	8.6	-	-	1.1
818	58	7.3	-	-	4.2
819	2.3	2.9	-	-	2.2
820	0.92	2.0	-	-	2.2
821	2.7	6.5	-	-	3.4
822	2.7	13	-	-	3.2
823	18	40	-	-	7.6
824	16	11	-	-	3.2
825	23	3.2	-	-	-
826	43	3.1	-	-	-
827	4.4	10	-	-	1.3
828	4.2	16	-	-	2.7
829	5.5	8.0	-	-	1.2
830	1.5	9.6	-	-	1.9
831	42	6.5	-	-	2.5
832	19	2.7	-	-	1.8
833	2.0	2.8	0.32	-	0.68
834	22	6.0	-	-	3.6
835	11	11	-	-	20
836	4.7	4.9	-	-	1.1
837	5.7	35	-	-	-
838	-	2.1	-	-	17
839	-	3.3	-	-	20
840	22	2.8	-	-	0.81
841	83	11	-	-	3.3
842	1.2	3.3	-	-	20
843	0.75	0.88	-	-	3.8
844	100	5.2	-	-	2.7

[3594]

845	2.5	6.2	-	-	1.5
846	12	8.6	-	-	5.1
847	22	7.4	-	-	5.0
848	230	100	-	-	20
849	>250	130	-	-	20
850	0.51	5.4	-	-	3.6
851	1.3	27	-	-	20
852	1.3	5.7	-	-	-
853	19	38	-	-	20
854	5.1	1.9	-	-	10
855	27	20	-	-	-
856	0.33	5.6	-	-	-
857	1.0	1.9	-	-	1.4
858	0.48	0.15	-	-	1.7
859	3.0	0.36	-	-	3.7
860	0.41	1.3	-	-	0.72
861	0.42	0.63	-	-	0.42
862	0.29	0.60	-	-	1.2
863	0.53	0.19	-	-	0.72
864	0.17	1.0	-	-	6.5
865	18	14	-	-	-
866	0.39	0.94	-	-	2.3
867	>250	7.9	-	-	20
868	0.44	2.4	-	-	2.2
869	17	14	-	-	-
870	2.5	0.31	-	-	1.4
871	1.1	1.3	-	-	3.0
872	1.5	1.4	-	-	-
873	2.6	7.2	-	-	-
874	14	2.2	-	-	-
875	1.7	0.51	-	-	3.1

[3595]

876	2.4	0.51	-	-	2.2
877	5.1	0.24	-	-	6.0
878	1.9	1.3	-	-	0.57
879	0.60	1.1	-	-	1.2
880	6.5	2.5	-	-	20
881	5.3	3.0	-	-	2.1
882	0.82	0.96	-	-	1.7
883	1.5	0.84	-	-	0.83
884	4.6	2.4	-	-	2.2
885	3.0	1.2	-	-	2.4
886	1.3	0.49	0.0096	-	0.60
887	0.42	0.47	-	-	1.6
888	0.51	0.33	-	-	1.2
889	1.3	0.37	0.22	-	0.67
890	11	8.4	-	-	6.6
891	3.1	3.0	-	-	2.8
892	1.8	1.3	-	-	5.0
893	0.92	0.72	-	-	1.7
894	8.6	0.68	-	-	4.0
895	0.71	2.7	-	-	1.8
896	0.19	0.60	0.15	-	0.21
897	0.25	5.1	-	-	13
898	0.34	0.70	-	-	0.48
899	0.63	1.7	-	-	0.99
900	2.6	0.80	-	-	-
901	0.39	1.7	-	-	-
902	0.25	2.6	-	-	2.2
903	0.63	3.5	0.14	-	0.73
904	0.17	1.4	-	-	0.52
905	4.6	1.2	-	-	1.3
906	1.0	0.94	0.067	-	0.81

[3596]

907	4.4	1.5	0.070	-	0.73
908	0.77	3.9	-	-	1.4
909	3.4	16	-	-	-
910	3.0	11	-	-	20
911	0.69	1.2	-	-	0.34
912	2.1	0.58	-	-	-
913	2.1	5.5	-	-	-
914	1.3	1.5	-	-	1.9
915	0.74	1.3	0.10	-	0.55
916	-	0.45	-	-	1.9
917	6.1	0.70	-	-	0.85
918	0.052	0.38	0.13	-	0.38
919	0.98	5.8	-	-	1.4
920	4.9	13	-	-	1.9
921	23	3.1	-	-	1.5
922	1.5	0.78	0.16	-	0.43
923	5.5	1.9	-	-	0.80
924	3.2	10	-	-	4.0
925	2.5	2.8	0.091	-	0.71
926	2.5	4.0	-	-	1.2
927	2.6	1.6	0.30	-	0.80
928	2.4	1.5	-	-	1.7
929	7.7	1.1	-	-	1.3
930	0.64	1.3	-	-	1.3
931	0.80	2.7	-	-	
932	0.15	1.2	0.052	-	0.31
933	0.20	1.0	0.35	-	0.55
934	8.6	5.4	-	-	
935	1.9	1.8	-	-	
936	1.0	3.3	-	-	
937	0.34	1.1	-	-	

938	5.9	2.8	-	-	
939	83	4.0	-	-	2.6
940	25	7.2	-	-	2.2
941	4.3	20	-	-	20
942	26	2.8	-	-	20
943	1.1	6.7	-	-	
944	37	41	-	-	6.7
945	9.8	9.3	-	-	1.6
946	0.59	0.73	-	-	0.68
947	2.0	0.27	-	-	0.34
948	0.60	0.31	-	-	0.34
949	6.6	1.1	-	-	20
950	0.21	0.37	-	-	3.8
951	3.7	9.8	-	-	20
952	0.59	2.3	-	5.9	3.0
953	1.1	15	-	1.7	-
954	0.13	6.5	-	-	20
955	0.22	3.0	-	-	20
956	0.78	7.5	-	-	4.0
957	0.26	8.6	-	-	1.7
958	0.49	28	-	-	20
959	2.4	5.9	-	-	5.4
960	6.7	6.6	-	-	20
961	1.5		-	-	20
962	1.5	>250	-	-	20
963	1.4	180	-	-	20
964	1.9	32	-	-	13
965	0.96	60	-	-	
966	61	>250	-	-	20
967	2.8	51	-	-	18
968	>250	>250	-	-	20

[3597]

969	0.76	1.2	-	-	1.3
970	0.87	28	-	-	11
971	1.8	4.9	-	-	-
972	20	15	-	-	-
973	>250	>250	-	-	-
974	1.1	7.6	-	-	20
975	0.33	83	-	-	20
976	17	6.4	-	-	20
977	48	1.0	-	-	4.9
978	1.3	4.9	-	-	-
979	0.91	55	-	-	20
980	5.7	13	-	-	-
981	2.1	28	-	-	13
982	8.1	1.7	-	-	20
983	3.5	7.2	-	-	13
984	1.5	0.88	-	-	-
985	2.2	3.0	-	4.1	9.7
986	4.2	2.6	-	3.7	20
987	2.9	1.8	-	-	7.3
988	2.8	5.3	-	-	20
989	5.2	32	-	-	20
990	0.74	25	-	-	20
991	0.31	0.80	-	-	11
992	1.3	3.2	-	-	5.8
993	1.3	3.9	-	-	3.8
994	6.4	110	-	-	20
995	3.2	5.6	-	-	2.5
996	4.1	5.8	-	-	20
997	1.1	3.3	-	-	20
998	21	>250	-	-	-
999	0.27	-	-	-	17

[3598]

1000	2.7	6.2	-	-	4.0
1001	1.5	4.6	-	-	4.7
1002	2.7	4.7	-	-	5.5
1003	2.8	3.9	-	-	20
1004	3.9	11	-	-	3.5
1005	0.87	7.7	-	-	20
1006	2.6	7.0	-	-	11
1007	0.42	3.9	-	-	-
1008	1.7	7.1	-	-	-
1009	1.8	6.7	-	-	20
1010	1.8	1.0	-	-	2.0
1011	1.2	8.3	-	-	20
1012	0.35	1.4	-	-	-
1013	7.3	47	-	-	1.4
1014	1.3	1.9	-	-	20
1015	1.4	8.2	-	-	2.7
1016	3.3	7.5	-	-	3.3
1017	7.2	8.4	-	-	3.3
1018	81	74	-	-	20
1019	32	5.9	-	-	20
1020	32	21	-	-	20
1021	5.7	19	-	-	8.9
1022	2.9	12	-	-	2.5
1023	3.6	13	-	-	3.5
1024	0.44	2.2	-	-	1.2
1025	1.2	19	-	-	2.0
1026	20	65	-	-	20
1027	29	2.2	-	-	7.3
1028	1.5	7.0	-	-	2.8
1029	0.45	2.1	-	-	3.6
1030	2.2	1.1	-	-	0.67

[3599]

[3600]

1031	0.26	0.24	0.0013	-	0.085
1032	0.31	0.28	-	-	0.28
1033	0.098	0.059	0.19	-	0.12
1034	0.064	0.34	0.017	-	0.23
1035	0.37	1.1	-	-	0.29
1036	0.30	0.52	-	-	0.20
1037	0.049	0.28	0.014	-	0.13
1038	0.077	0.85	0.021	-	0.28
1039	0.11	0.087	-	-	0.091
1040	0.042	0.059	-	-	0.057
1041	0.036	0.043	-	-	0.23
1042	0.17	0.063	-	-	0.13
1043	0.049	0.29	-	-	0.39
1044	-	0.070	-	-	0.35
1045	0.56	0.12	-	-	0.17
1046	0.090	0.054	-	-	0.14
1047	0.21	0.27	-	-	-
1048	0.083	0.15	-	-	0.19
1049	0.015	0.042	-	-	0.13
1050	0.51	0.90	-	-	4.4
1051	0.27	0.21	-	-	0.042
1052	2.5	2.0	-	-	0.19
1053	0.021	0.14	-	-	0.21
1054	0.47	0.59	-	-	2.7
1055	0.017	0.016	-	-	0.016
1056	0.88	0.59	-	-	0.58
1057	0.023	0.040	-	-	-
1058	0.75	0.57	-	-	-
1059	0.0090	0.044	-	-	-
1060	0.34	0.63	-	-	2.5
1061	0.011	0.10	-	-	-

1062	0.058	0.076	-	-	0.11
1063	1.1	1.8	-	-	0.43
1064	0.080	0.039	-	-	-
1065	-	0.031	-	-	-
1066	0.028	0.030	-	-	-
1067	0.079	0.047	-	-	0.011
1068	0.043	0.092	-	-	0.25
1069	0.060	0.91	-	-	2.1
1070	0.013	0.18	-	-	1.1
1071	0.014	0.044	-	-	0.19
1072	0.10	0.75	-	-	0.77
1073	0.033	0.12	-	-	0.21
1074	0.044	0.047	-	-	0.042
1075	0.011	0.027	-	-	0.037
1076	0.11	1.0	-	-	1.7
1077	0.46	0.32	-	-	0.14
1078	2.7	0.11	-	-	0.97
1079	0.028	0.089	-	-	0.65
1080	0.64	0.69	-	-	0.24
1081	1.5	0.68	-	-	0.25
1082	5.2	1.5	-	-	0.58
1083	0.037	0.079	-	-	0.075
1084	1.7	5.0	-	-	2.6
1085	0.36	0.032	-	-	0.16
1086	6.2	2.1	-	-	2.5
1087	0.072	0.086	-	-	-
1088	3.4	4.9	-	-	-
1089	0.51	0.12	-	-	-
1090	4.1	1.8	-	-	-
1091	0.23	0.11	-	-	0.14
1092	3.7	4.0	-	-	3.2

[3601]

[3602]

1093	0.25	0.18	-	-	0.13
1094	0.46	2.1	-	-	-
1095	0.027	0.018	-	-	-
1096	2.2	1.4	-	-	-
1097	0.40	0.21	-	-	0.66
1098	0.57	0.30	-	-	0.15
1099	1.7	1.5	0.0025	-	0.22
1100	0.39	0.37	0.0046	-	0.12
1101	0.35	0.24	-	-	0.23
1102	0.64	1.4	0.031	-	0.22
1103	0.25	0.27	0.021	-	0.26
1104	0.25	0.90	0.056	-	0.30
1105	0.15	0.44	0.20	-	0.32
1106	0.27	0.12	-	-	0.52
1107	0.065	0.13	-	-	0.077
1108	0.031	0.090	-	-	-
1109	0.73	0.47	-	-	0.92
1110	-	0.16	-	-	1.3
1111	0.20	0.078	-	-	0.31
1112	1.2	0.15	-	-	0.17
1113	0.62	0.31	-	-	1.0
1114	0.056	0.40	-	-	0.10
1115	0.084	1.4	-	-	0.80
1116	0.031	0.013	-	-	-
1117	0.015	0.017	-	-	0.15
1118	0.40	0.58	-	-	0.36
1119	1.0	0.43	-	-	17
1120	0.11	0.075	0.032	-	0.68
1121	1.8	2.7	-	-	-
1122	0.71	0.84	-	-	-
1123	1.2	4.7	-	-	2.6

1124	0.88	3.1	-	-	1.4
1125	0.36	1.5	-	-	0.17
1126	1.2	3.0	-	-	0.95
1127	0.68	2.4	-	-	0.52
1128	0.73	0.94	-	-	0.55
1129	0.11	1.8	-	-	0.41
1130	0.17	0.43	-	-	0.28
1131	0.073	0.18	-	-	0.43
1132	0.62	0.79	-	-	1.6
1133	1.6	0.13	-	-	0.57
1134	0.36	0.13	-	-	0.34
1135	0.018	0.36	0.022	-	0.32
1136	1.1	11	-	-	2.3
1137	0.026	0.045	-	-	0.29
1138	0.98	1.4	-	-	3.7
1139	0.064	0.10	-	-	1.1
1140	1.6	0.99	-	-	3.4
1141	0.0083	0.37	-	-	0.47
1142	0.70	1.6	-	-	1.2
1143	1.4	13	-	-	4.0
1144	0.26	1.5	-	-	0.25
1145	0.31	0.86	-	-	3.3
1146	0.013	0.41	-	-	1.2
1147	1.2	3.6	-	-	9.0
1148	0.038	0.16	-	-	1.2
1149	0.65	3.5	-	-	0.51
1150	18	18	-	-	-
1151	9.6	22	-	-	-
1152	7.4	24	10	-	0.78
1153	6.6	32	-	-	-
1154	8.1	50	-	-	2.4

[3603]

[3604]

1155	1.8	0.66	0.0035	-	0.86
1156	2.5	0.44	0.019	-	0.34
1157	4.2	0.70	-	-	0.27
1158	6.5	1.3	-	-	0.35
1159	0.36	0.13	-	-	0.30
1160	1.5	1.7	-	-	1.1
1161	18	0.33	-	-	15
1162	0.48	0.55	-	-	-
1163	10	7.5	-	-	-
1164	18	0.67	0.017	-	0.34
1165	3.4	1.1	-	-	0.24
1166	1.8	0.37	-	-	0.35
1167	50	6.6	0.047	-	0.97
1168	83	60	-	-	20
1169	39	6.2	-	-	2.3
1170	0.76	0.17	-	-	0.23
1171	1.5	0.35	-	-	0.17
1172	22	3.2	-	-	0.42
1173	10	0.98	-	-	1.4
1174	11	0.43	-	-	1.4
1175	21	1.0	-	-	20
1176	12	2.9	-	-	-
1177	10	0.62	-	-	-
1178	43	0.72	-	-	3.1
1179	>250	0.85	-	-	20
1180	7.6	1.4			-
1181	77	2.5			-
1182	34	1.2			20
1183	>250	8.9			9.2
1184	110	11	-	-	-
1185	81	2.4	-	-	4.3

[3605]

1186	>250	30	-	-	-
1187	150	2.9	-	-	-
1188	0.029	0.78	-	-	-
1189	0.81	2.6	-	-	1.2
1190	2.3	5.9	-	-	1.2
1191	0.20	42	-	-	20
1192	2.3	130	-	-	20
1193	0.20	0.68	-	-	2.8
1194	0.019	0.10	-	-	0.19
1195	0.83	0.28	-	-	-
1196	1.4	0.27	-	-	-
1197	9.5	1.6	-	-	3.5
1198	0.99	1.1	-	-	1.7
1199	0.020	0.037	-	-	0.034
1200	0.25	0.053	-	-	0.23
1201	13	3.4	-	-	5.6
1202	2.2	-	-	-	1.3
1203	3.0	1.6	-	-	20
1204	0.12	0.47	-	-	0.54
1205	1.7	2.7	-	-	8.0
1206	-	-	-	-	2.1
1207	14	1.4	-	-	13
1208	1.1	0.037	-	-	1.0
1209	20	1.2	-	-	12
1210	9.3	0.018	-	-	0.88
1211	13	0.67	-	-	8.3
1212	23	0.11	-	-	11
1213	56	3.6	-	-	8.4
1214	0.075	0.075	-	-	0.22
1215	0.72	0.68	-	-	7.2
1216	83	0.15	-	-	1.8

[3606]

1217	37	2.1	-	-	4.6
1218	0.067	0.069	-	-	0.32
1219	0.067	0.069	-	-	0.32
1220	0.11	0.095	-	-	0.12
1221	0.85	2.7	-	-	4.2
1222	0.016	0.11	-	-	0.52
1223	0.016	0.11	-	-	0.52
1224	0.041	1.4	-	-	1.8
1225	0.15	1.2	-	-	7.7
1226	0.75	1.7	-	-	8.7
1227	0.051	0.11	-	-	0.67
1228	5.4	3.0	-	-	-
1229	0.30	0.16	-	-	0.51
1230	-	0.16	-	-	0.10
1231	3.8	0.11	-	-	1.2
1232	33	1.4	-	-	20
1233	0.29	0.10	-	-	0.38
1234	2.2	1.4	-	-	5.4
1235	1.1	0.63	-	-	3.3
1236	11	0.043	-	-	1.3
1237	6.1	0.58	-	-	12
1238	0.20	3.2	-	-	9.7
1239	26	23	-	-	20
1240	3.5	0.15	-	-	-
1241	3.8	0.60	-	-	-
1242	0.20	0.019	-	-	0.18
1243	2.7	0.25	-	-	3.8
1244	0.66	0.030	-	-	0.12
1245	4.1	1.4	-	-	4.9
1246	11	0.10	-	-	2.1
1247	24	7.4	-	-	20

1249	51	0.64	-	-	17
1250	20	1.7	-	-	18
1251	1.6	0.25	-	-	3.9
1252	5.7	3.1	-	-	7.7
1253	1.9	0.34	-	-	1.8
1254	1.9	0.34	-	-	1.8
1255	3.1	2.0	-	-	2.9
1256	0.68	0.18	-	-	0.48
1257	7.9	1.1	-	-	1.7
1258	2.2	0.015	-	-	2.6
1259	5.6	0.67	-	-	4.9
1260	54	0.086	-	-	-
1261	4.2	1.1	-	-	-
1262	5.4	1.3	-	-	-
1263	0.95	0.15	-	-	-
1264	10	3.6	-	-	-
1265	0.049	0.048	-	-	0.12
1266	-	-	-	-	1.4
1267	3.5	0.11	-	-	0.73
1268	2.1	1.0	-	-	5.2
1269	0.12	0.47	-	-	0.54
1270	1.7	2.7	-	-	8.0
1271	0.15	0.030	-	-	-
1272	5.0	0.66	-	-	-
1273	0.18	0.36	-	-	1.7
1274	0.59	-	-	-	3.3
1275	0.14	0.26	-	-	0.19
1276	0.071	0.24	-	-	0.49
1277	0.069	0.61	-	-	1.4
1278	0.22	0.40	-	-	2.0
1279	1.4	1.4	-	-	-

[3607]

1280	1.3	8.5	-	-	9.9
1281	0.49	1.1	-	-	1.6
1282	1.4	2.1	-	-	5.2
1283	4.1	7.6	-	-	4.0
1284	0.76	-	-	-	2.8
1285	0.026	0.017	-	-	0.092
1286	0.038	0.10	-	-	0.27
1287	250	3.7	-	-	8.4
1288	290	-	-	-	8.8
1289	51	130	-	-	20
1290	170	43	-	-	20
1291	97	96	-	-	20
1292	8.0	4.1	-	-	12
1293	100	6.1	-	-	-
1294	250	220	-	-	20
1295	130	47	-	-	-
1296	2.4	5	-	-	20
1297	0.22	0.092	-	-	2.7
1298	2.6	2.7	-	-	13
1299	89	26	-	-	15
1300	14	1.8	-	-	7.0
1301	91	3.6	-	-	-
1302	130	6.6	-	-	20
1303	65	2.9	-	-	20
1304	110	17	-	-	-
1305	130	7.5	-	-	20
1306	9.4	1.1	-	-	2.9
1307	5.6	14	-	-	20
1308	20	2.2	-	-	2.1
1309	4.6	13	-	-	7.9
1310	6.2	7.5	-	-	3.6

[3608]

1311	120	19	-	-	11
1312	0.10	0.15	-	-	0.33
1313	2.2	5.3	-	-	4.8
1314	10	0.049	-	-	0.46
1315	79	1.4	-	-	20
1316	1.8	0.018	-	-	4.5
1317	8.0	0.97	-	-	2.9
1318	0.0062	0.034	-	-	0.088
1319	0.099	0.61	-	-	-
1320	75	0.16	-	-	7.0
1321	7.5	0.31	-	-	3.0
1322	130	53	-	-	-
1323	130	7.1	-	-	-
1324	12	0.14	-	-	0.69
1325	1.3	0.91	-	-	1.8
1326	1.2	0.47	-	-	1.7
1327	0.20	0.29	-	-	0.18
1328	4.9	1.5	-	-	3.4
1329	1.5	26	-	-	3.6
1330	0.044	0.38	-	-	1.5
1331	-	0.31	-	-	0.44
1332	0.53	0.61	-	-	4.4
1333	0.37	0.16	-	-	0.31
1334	0.11	0.14	-	-	0.26
1336	1.8	14	-	-	11
1337	1.8	8.2	-	-	2.7
1338	0.069	0.029	-	-	0.13
1339	0.27	0.16	-	-	0.10
1340	0.63	0.040	-	-	0.080
1341	4.4	1.4	-	-	2.0
1342	0.044	0.38	-	-	1.5

[3609]

[3610]

1343	0.0044	0.016	-	-	0.051
1344	0.0044	0.016	-	-	0.051
1345	0.041	0.075	-	-	0.48
1346	0.052	0.45	-	-	6.0
1347	-	0.17	-	-	0.73
1348	0.11	0.015	-	-	0.029
1349	5.4	2.2	-	-	0.58
1350	0.097	0.011	-	-	0.030
1351	1.1	0.78	-	-	0.74
1352	0.12	0.016	-	-	0.028
1353	0.46	0.51	-	-	-
1354	1.6	0.84	-	-	1.2
1355	0.062	0.033	-	-	0.028
1356	1.9	3.4	-	-	1.3
1357	0.12	0.020	-	-	-
1358	1.7	0.68	-	-	1.2
1359	0.052	0.025	-	-	0.044
1360	0.83	0.11	-	-	0.70
1361	0.011	0.011	-	-	-
1362	0.16	0.050	-	-	-
1363	0.045	0.55	-	-	0.43
1364	0.15	0.029	-	-	0.058
1365	0.48	0.48	-	-	2.2
1366	0.024	0.015	-	-	0.011
1367	0.17	2.9	-	-	1.9
1368	0.33	0.034	-	-	0.063
1369	1.4	0.75	-	-	1.3
1370	0.023	0.14	-	-	0.24
1371	0.021	0.058	-	-	0.15
1372	0.46	1.7	-	-	1.4
1373	0.0095	0.032	-	-	0.095

[3611]

1374	0.29	0.28	-	-	2.7
1375	0.19	0.89	-	-	1.8
1376	0.84	17	-	-	-
1377	0.029	0.27	-	-	2.0
1378	1.4	2.8	-	-	9.5
1379	0.0088	0.16	-	-	0.51
1380	0.85	0.18	-	-	0.47
1381	19	2.1	-	-	20
1382	0.66	0.060	-	-	
1383	0.97	0.48	-	-	7.0
1384	9.4	0.26	-	-	8.0
1385	5.9	0.70	-	-	5.3
1386	0.14	2.2	-	-	3.9
1387	2.6	12	-	-	20
1388	1.1	2.8	-	-	0.88
1389	0.17	0.88	-	-	0.92
1390	4.0	15	-	-	14
1391	0.15	2.0	-	-	0.70
1392	1.9	3.8	-	-	14
1393	0.022	0.016	-	-	
1394	0.053	0.037	-	-	0.45
1395	-	0.070	-	-	0.19
1396	0.062	0.012	-	-	0.026
1397	1.3	0.054	-	-	-
1398	5.5	1.6	-	-	-
1399	0.16	0.45	-	-	3.0
1400	0.053	0.020	-	-	0.12
1401	0.30	0.049	-	-	0.47
1402	0.30	0.10	-	-	0.26
1403	1.1	0.045	-	-	1.9
1404	0.90	0.050	-	-	0.9

1405	0.96	0.057	-	-	0.48
1406	2.7	0.95	-	-	12
1407	7.1	0.35	-	-	4.4
1408	0.019	0.083	-	-	
1409	9.2	0.81	-	-	2.3
1410	22	0.098	-	-	1.8
1411	0.20	1.2	-	-	2.2
1412	0.29	1.7	-	-	1.6
1413	-	1.8	-	-	1.4
1414	40	4.9	-	-	10
1415	19	1.8	-	-	6.9
1416	48	52	-	-	20
1417	26	65	-	-	11
1418	67	62	-	-	20
1419	0.075	0.68	-	-	1.1
1420	0.82	1.7	-	-	1.7
1421	2.1	0.47	-	-	1.5
1422	0.29	4.2	-	-	6.9
1423	50	44	-	-	20
1424	3.7	14	-	-	20
1425	5.9	4.9	-	-	20
1426	33	4.0	-	-	20
1427	21	5.2	-	-	20
1428	34	53	-	-	20
1429	48	18	-	-	20
1430	21	4.7	-	-	7.0
1431	59	12	-	-	13
1432	2.1	7.7	-	-	20
1433	2.5	2.8	-	-	13
1434	2.1	0.96	-	-	21
1435	160	250	-	-	-

[3612]

1436	11	5.6	-	-	-
1437	150	250	-	-	-
1438	250	250	-	-	-
1439	0.20	0.65	-	-	0.25
1440	1.6	1.1	-	-	2.1
1441	20	4.8	-	-	5.4
1442	0.065	1.0	-	-	0.53
1443	0.056	0.24	-	-	0.81
1444	10	0.48	-	-	-
1445	5.4	3.6	-	-	5.3
1446	0.26	0.23	-	-	0.23
1447	0.28	0.024	-	-	0.050
1448	4.2	1.7	-	-	1.6
1449	0.61	0.35	-	-	0.87
1450	22	3.6	-	-	6.8
1454	1.6	45	-	-	10

[3613]

[3614] 표 1은 DGKα 및 DGKζ 리포솜 (LIPGLO) 검정에서 측정된 시험관내 DGK 억제 IC_{50} 활성 값을 열거한다.

[3615] 본 발명의 화합물은 DGKα 및 DGKζ 효소 중 하나 또는 둘 다의 억제제(들)로서의 활성을 보유하고, 따라서 DGKα 및 DGKζ 활성의 억제와 연관된 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[3616] hDGKα-(M1-S735)-Ct-TVMV-His를 코딩하는 뉴클레오티드 서열:

[3617]

```
   1   ATGGCCAAGG AGAGGGGCCT AATAAGCCCC AGTGATTTTG CCCAGCTGCA
  51   AAAATACATG GAATACTCCA CCAAAAAGGT CAGTGATGTC CTAAAGCTCT
 101 TCGAGGATGG CGAGATGGCT AAATATGTCC AAGGAGATGC CATTGGGTAC
 151 GAGGGATTCC AGCAATTCCT GAAAATCTAT CTCGAAGTGG ATAATGTTCC
 201 CAGACACCTA AGCCTGGCAC TGTTTCAATC CTTTGAGACT GGTCACTGCT
 251 TAAATGAGAC AAATGTGACA AAAGATGTGG TGTGTCTCAA TGATGTTTCC
 301 TGCTACTTTT CCCTTCTGGA GGGTGGTCGG CCAGAAGACA AGTTAGAATT
 351 CACCTTCAAG CTGTACGACA CGGACAGAAA TGGGATCCTG GACAGCTCAG
 401  AAGTGGACAA AATTATCCTA CAGATGATGC GAGTGGCTGA ATACCTGGAT
 451  TGGGATGTGT CTGAGCTGAG GCCGATTCTT CAGGAGATGA TGAAAGAGAT
 501 TGACTATGAT GGCAGTGGCT CTGTCTCTCA AGCTGAGTGG GTCCGGGCTG
 551 GGGCCACCAC CGTGCCACTG CTAGTGCTGC TGGGTCTGGA GATGACTCTG
 601 AAGGACGACG GACAGCACAT GTGGAGGCCC AAGAGGTTCC CCAGACCAGT
```

[3617]

```
 651 CTACTGCAAT CTGTGCGAGT CAAGCATTGG TCTTGGCAAA CAGGGACTGA
 701 GCTGTAACCT CTGTAAGTAC ACTGTTCACG ACCAGTGTGC CATGAAAGCC
 751 CTGCCTTGTG AAGTCAGCAC CTATGCCAAG TCTCGGAAGG ACATTGGTGT
 801 CCAATCACAT GTGTGGGTGC GAGGAGGCTG TGAGTCCGGG CGCTGCGACC
 851 GCTGTCAGAA AAAGATCCGG ATCTACCACA GTCTGACCGG GCTGCATTGT
 901 GTATGGTGCC ACCTAGAGAT CCACGATGAC TGCCTGCAAG CGGTGGGCCA
 951 TGAGTGTGAC TGTGGGCTGC TCCGGGATCA CATCCTGCCT CCATCTTCCA
1001       TCTATCCCAG TGTCCTGGCC TCTGGACCGG ATCGTAAAAA TAGCAAAACA
1051       AGCCAGAAGA CCATGGATGA TTTAAATTTG AGCACCTCTG AGGCTCTGCG
1101       GATTGACCCT GTTCCTAACA CCCACCCACT TCTCGTCTTT GTCAATCCTA
1151       AGAGTGGCGG GAAGCAGGGG CAGAGGGTGC TCTGGAAGTT CCAGTATATA
1201       TTAAACCCTC GACAGGTGTT CAACCTCCTA AAGGATGGTC CTGAGATAGG
1251       GCTCCGATTA TTCAAGGATG TTCCTGATAG CCGGATTTTG GTGTGTGGTG
1301       GAGACGGCAC AGTAGGCTGG ATTCTAGAGA CCATTGACAA AGCTAACTTG
1351       CCAGTTTTGC CTCCTGTTGC TGTGTTGCCC CTGGGTACTG GAAATGATCT
1401       GGCTCGATGC CTAAGATGGG GAGGAGGTTA TGAAGGACAG AATCTGGCAA
1451       AGATCCTCAA GGATTTAGAG ATGAGTAAAG TGGTACATAT GGATCGATGG
1501       TCTGTGGAGG TGATACCTCA ACAAACTGAA GAAAAAAGTG ACCCAGTCCC
1551       CTTTCAAATC ATCAATAACT ACTTCTCTAT TGGCGTGGAT GCCTCTATTG
1601       CTCATCGATT CCACATCATG CGAGAGAAAT ATCCGGAGAA GTTCAACAGC
1651       AGAATGAAGA ACAAGCTATG GTACTTCGAA TTTGCCACAT CTGAATCCAT
1701       CTTCTCAACA TGCAAAAAGC TGGAGGAGTC TTTGACAGTT GAGATCTGTG
1751       GGAAACCGCT GGATCTGAGC AACCTGTCCC TAGAAGGCAT CGCAGTGCTA
1801       AACATCCCTA GCATGCATGG TGGCTCCAAC CTCTGGGGTG ATACCAGGAG
1851       ACCCCATGGG GATATCTATG GGATCAACCA GGCCTTAGGT GCTACAGCTA
1901       AAGTCATCAC CGACCCTGAT ATCCTGAAAA CCTGTGTACC AGACCTAAGT
1951       GACAAGAGAC TGGAAGTGGT TGGGCTGGAG GGTGCAATTG AGATGGGCCA
2001       AATCTATACC AAGCTCAAGA ATGCTGGACG TCGGCTGGCC AAGTGCTCTG
2051       AGATCACCTT CCACACCACA AAAACCCTTC CCATGCAAAT TGACGGAGAA
2101       CCCTGGATGC AGACGCCCTG TACAATCAAG ATCACCCACA AGAACCAGAT
2151       GCCCATGCTC ATGGGCCCAC CCCCCCGCTC CACCAATTTC TTTGGCTTCT
2201       TGAGCGGATC CTCGGAGACA GTGCGGTTTC AGGGACACCA CCACCATCAC
2251       CACTGA
```

(SEQ ID NO: 1)

[3618]

[3619] hDGKα-(M1-S735)-Ct-TVMV-His의 아미노산 서열:

```
0001 MAKERGLISP SDFAQLQKYM EYSTKKVSDV LKLFEDGEMA KYVQGDAIGY EGFQQFLKIY 0060
0061 LEVDNVPRHL SLALFQSFET GHCLNETNVT KDVVCLNDVS CYFSLLEGGR PEDKLEFTFK 0120
0121 LYDTDRNGIL DSSEVDKIIL QMMRVAEYLD WDVSELRPIL QEMMKEIDYD GSGSVSQAEW 0180
0181 VRAGATTVPL LVLLGLEMTL KDDGQHMWRP KRFPRPVYCN LCESSIGLGK QGLSCNLCKY 0240
0241 TVHDQCAMKA LPCEVSTYAK SRKDIGVQSH VWVRGGCESG RCDRCQKKIR IYHSLTGLHC 0300
0301 VWCHLEIHDD CLQAVGHECD CGLLRDHILP PSSIYPSVLA SGPDRKNSKT SQKTMDDLNL 0360
0361 STSEALRIDP VPNTHPLLVF VNPKSGGKQG QRVLWKFQYI LNPRQVFNLL KDGPEIGLRL 0420
0421 PKDVPDSRIL VCGGDGTVGW ILETIDKANL PVLPPVAVLP LGTGNDLARC LRWGGGYEGQ 0480
0481 NLAKILKDLE MSKVVHMDRW SVEVIPQQTE EKSDPVPFQI INNYFSIGVD ASIAHRFHIM 0540
0541 REKYPEKFNS RMKNKLWYFE FATSESIFST CKKLEESLTV EICGKPLDLS NLSLEGIAVL 0600
0601 NIPSMHGGSN LWGDTRRPHG DIYGINQALG ATAKVITDPD ILKTCVPDLS DKRLEVVGLE 0660
0661 GAIEMGQIYT KLKNAGRRLA KCSEITFHTT KTLPMQIDGE PWMQTPCTIK ITHKNQMPML 0720
0721 MGPPPRSTNF FGFLSGSSET VRFQGHHHHH H  0751
```

(SEQ ID NO: 2)

[3620]

[3621] hDGKζ-(M1-A928)-전사체 변이체-2 Ct-TVMV-His를 코딩하는 뉴클레오티드 서열:

```
   1   ATGGAGCCGC GGGACGGTAG CCCCGAGGCC CGGAGCAGCG ACTCCGAGTC
  51   GGCTTCCGCC TCGTCCAGCG GCTCCGAGCG CGACGCCGGT CCCGAGCCGG
 101 ACAAGGCGCC GCGGCGACTC AACAAGCGGC GCTTCCCGGG GCTGCGGCTC
 151 TTCGGGCACA GGAAAGCCAT CACGAAGTCG GGCCTCCAGC ACCTGGCCCC
 201 CCCTCCGCCC ACCCCTGGGG CCCCGTGCAG CGAGTCAGAG CGGCAGATCC
 251 GGAGTACAGT GGACTGGAGC GAGTCAGCGA CATATGGGGA GCACATCTGG
 301 TTCGAGACCA ACGTGTCCGG GGACTTCTGC TACGTTGGGG AGCAGTACTG
 351 TGTAGCCAGG ATGCTGCAGA AGTCAGTGTC TCGAAGAAAG TGCGCAGCCT
 401  GCAAGATTGT GGTGCACACG CCCTGCATCG AGCAGCTGGA GAAGATAAAT
 451  TTCCGCTGTA AGCCGTCCTT CCGTGAATCA GGCTCCAGGA ATGTCCGCGA
 501 GCCAACCTTT GTACGGCACC ACTGGGTACA CAGACGACGC CAGGACGGCA
 551 AGTGTCGGCA CTGTGGGAAG GGATTCCAGC AGAAGTTCAC CTTCCACAGC
 601 AAGGAGATTG TGGCCATCAG CTGCTCGTGG TGCAAGCAGG CATACCACAG
 651 CAAGGTGTCC TGCTTCATGC TGCAGCAGAT CGAGGAGCCG TGCTCGCTGG
 701 GGGTCCACGC AGCCGTGGTC ATCCCGCCCA CCTGGATCCT CCGCGCCCGG
 751 AGGCCCCAGA ATACTCTGAA AGCAAGCAAG AAGAAGAAGA GGGCATCCTT
 801 CAAGAGGAAG TCCAGCAAGA AAGGGCCTGA GGAGGGCCGC TGGAGACCCT
 851 TCATCATCAG GCCCACCCCC TCCCCGCTCA TGAAGCCCCT GCTGGTGTTT
 901 GTGAACCCCA AGAGTGGGGG CAACCAGGGT GCAAAGATCA TCCAGTCTTT
 951 CCTCTGGTAT CTCAATCCCC GACAAGTCTT CGACCTGAGC CAGGGAGGGC
1001       CCAAGGAGGC GCTGGAGATG TACCGCAAAG TGCACAACCT GCGGATCCTG
1051       GCGTGCGGGG GCGACGGCAC GGTGGGCTGG ATCCTCTCCA CCCTGGACCA
1101       GCTACGCCTG AAGCCGCCAC CCCCTGTTGC CATCCTGCCC CTGGGTACTG
1151       GCAACGACTT GGCCCGAACC CTCAACTGGG GTGGGGGCTA CACAGATGAG
1201       CCTGTGTCCA AGATCCTCTC CCACGTGGAG GAGGGGAACG TGGTACAGCT
1251       GGACCGCTGG GACCTCCACG CTGAGCCCAA CCCCGAGGCA GGGCCTGAGG
1301       ACCGAGATGA AGGCGCCACC GACCGGTTGC CCCTGGATGT CTTCAACAAC
1351       TACTTCAGCC TGGGCTTTGA CGCCCACGTC ACCCTGGAGT TCCACGAGTC
1401       TCGAGAGGCC AACCCAGAGA AATTCAACAG CCGCTTTCGG AATAAGATGT
1451       TCTACGCCGG GACAGCTTTC TCTGACTTCC TGATGGGCAG CTCCAAGGAC
1501       CTGGCCAAGC ACATCCGAGT GGTGTGTGAT GGAATGGACT TGACTCCCAA
1551       GATCCAGGAC CTGAAACCCC AGTGTGTTGT TTTCCTGAAC ATCCCCAGGT
1601       ACTGTGCGGG CACCATGCCC TGGGGCCACC CTGGGGAGCA CCACGACTTT
1651       GAGCCCCAGC GGCATGACGA CGGCTACCTC GAGGTCATTG GCTTCACCAT
1701       GACGTCGTTG GCCGCGCTGC AGGTGGGCGG ACACGGCGAG CGGCTGACGC
1751       AGTGTCGCGA GGTGGTGCTC ACCACATCCA AGGCCATCCC GGTGCAGGTG
1801       GATGGCGAGC CCTGCAAGCT TGCAGCCTCA CGCATCCGCA TCGCCCTGCG
1851       CAACCAGGCC ACCATGGTGC AGAAGGCCAA GCGGCGGAGC GCCGCCCCCC
1901       TGCACAGCGA CCAGCAGCCG GTGCCAGAGC AGTTGCGCAT CCAGGTGAGT
1951       CGCGTCAGCA TGCACGACTA TGAGGCCCTG CACTACGACA AGGAGCAGCT
2001       CAAGGAGGCC TCTGTGCCGC TGGGCACTGT GGTGGTCCCA GGAGACAGTG
2051       ACCTAGAGCT CTGCCGTGCC CACATTGAGA GACTCCAGCA GGAGCCCGAT
2101       GGTGCTGGAG CCAAGTCCCC GACATGCCAG AAACTGTCCC CCAAGTGGTG
2151       CTTCCTGGAC GCCACCACTG CCAGCCGCTT CTACAGGATC GACCGAGCCC
2201       AGGAGCACCT CAACTATGTG ACTGAGATCG CACAGGATGA GATTTATATC
2251       CTGGACCCTG AGCTGCTGGG GGCATCGGCC CGGCCTGACC TCCCAACCCC
2301       CACTTCCCCT CTCCCCACCT CACCCTGCTC ACCCACGCCC CGGTCACTGC
2351       AAGGGGATGC TGCACCCCCT CAAGGTGAAG AGCTGATTGA GGCTGCCAAG
2401       AGGAACGACT TCTGTAAGCT CCAGGAGCTG CACCGAGCTG GGGGCGACCT
2451       CATGCACCGA GACGAGCAGA GTCGCACGCT CCTGCACCAC GCAGTCAGCA
2501       CTGGCAGCAA GGATGTGGTC CGCTACCTGC TGGACCACGC CCCCCCAGAG
2551       ATCCTTGATG CGGTGGAGGA AAACGGGGAG ACCTGTTTGC ACCAAGCAGC
2601       GGCCCTGGGC CAGCGCACCA TCTGCCACTA CATCGTGGAG GCCGGGGCCT
2651       CGCTCATGAA GACAGACCAG CAGGGCGACA CTCCCCGGCA GCGGGCTGAG
```

[3622]

```
2701       AAGGCTCAGG ACACCGAGCT GGCCGCCTAC CTGGAGAACC GGCAGCACTA
2751       CCAGATGATC CAGCGGGAGG ACCAGGAGAC GGCTGTGGGA TCCTCGGAGA
2801       CAGTGCGGTT TCAGGGACAC CACCACCATC ACCACTGA
```

(SEQ ID NO: 3)

[3623]

[3624] hDGKζ-(M1-A928)-전사체 변이체-2 Ct-TVMV-His의 아미노산 서열:

```
0001 MEPRDGSPEA RSSDSESASA SSSGSERDAG PEPDKAPRRL NKRRFPGLRL FGHRKAITKS 0060
0061 GLQHLAPPPP TPGAPCSESE RQIRSTVDWS ESATYGEHIW FETNVSGDFC YVGEQYCVAR 0120
0121 mLQKSVSRRK CAACKIVVHT PCIEQLEKIN FRCKPSFRES GSRNVREPTF VRHHWVHRRR 0180
0181 QDGKCRHCGK GFQQKFTFHS KEIVAISCSW CKQAYHSKVS CFMLQQIEEP CSLGVHAAVV 0240
0241 IPPTWILRAR RPQNTLKASK KKKRASFKRK SSKKGPEEGR WRPFIIRPTP SPLMKPLLVF 0300
0301 VNPKSGGNQG AKIIQSFLWY LNPRQVFDLS QGGPKEALEM YRKVHNLRIL ACGGDGTVGW 0360
0361 ILSTLDQLRL KPPPPVAILP LGTGNDLART LNWGGGYTDE PVSKILSHVE EGNVVQLDRW 0420
0421 DLHAEPNPEA GPEDRDEGAT DRLPLDVFNN YFSLGFDAHV TLEFHESREA NPEKFNSRFR 0480
0481 NKMFYAGTAF SDFLMGSSKD LAKHIRVVCD GMDLTPKIQD LKPQCVVFLN IPRYCAGTMP 0540
0541 WGHPGEHHDF EPQRHDDGYL EVIGFTMTSL AALQVGGHGE RLTQCREVVL TTSKAIPVQV 0600
0601 DGEPCKLAAS RIRIALRNQA TMVQKAKRRS AAPLHSDQQP VPEQLRIQVS RVSMHDYEAL 0660
0661 HYDKEQLKEA SVPLGTVVVP GDSDLELCRA HIERLQQEPD GAGAKSPTCQ KLSPKWCFLD 0720
0721 ATTASRFYRI DRAQEHLNYV TEIAQDEIYI LDPELLGASA RPDLPTPTSP LPTSPCSPTP 0780
0781 RSLQGDAAPP QGEELIEAAK RNDFCKLQEL HRAGGDLMHR DEQSRTLLHH AVSTGSKDVV 0840
0841 RYLLDHAPPE ILDAVEENGE TCLHQAAALG QRTICHYIVE AGASLMKTDQ QGDTPRQRAE 0900
0901 KAQDTELAAY LENRQHYQMI QREDQETAVG SSETVRFQGH HHHHH  0945
```

(SEQ ID NO: 4)

[3625]

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

<120> SUBSTITUTED NAPHTHYRIDINONE COMPOUNDS USEFUL AS T CELL ACTIVATORS

<130> 13151-WO-PCT

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 2256

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

atggccaagg agaggggcct aataagcccc agtgattttg cccagctgca aaaatacatg 60

gaatactcca ccaaaaaggt cagtgatgtc ctaaagctct tcgaggatgg cgagatggct 120

aaatatgtcc aaggagatgc cattgggtac gagggattcc agcaattcct gaaaatctat 180

ctcgaagtgg ataatgttcc cagacaccta agcctggcac tgtttcaatc ctttgagact 240

ggtcactgct taaatgagac aaatgtgaca aaagatgtgg tgtgtctcaa tgatgtttcc 300

tgctactttt cccttctgga gggtggtcgg ccagaagaca agttagaatt caccttcaag 360

ctgtacgaca cggacagaaa tgggatcctg gacagctcag aagtggacaa aattatccta 420

cagatgatgc gagtggctga atacctggat tgggatgtgt ctgagctgag gccgattctt 480

caggagatga tgaaagagat tgactatgat ggcagtggct ctgtctctca agctgagtgg 540

gtccgggctg gggccaccac cgtgccactg ctagtgctgc tgggtctgga gatgactctg 600

aaggacgacg gacagcacat gtggaggccc aagaggttcc ccagaccagt ctactgcaat 660

ctgtgcgagt caagcattgg tcttggcaaa cagggactga gctgtaacct ctgtaagtac 720

actgttcacg accagtgtgc catgaaagcc ctgccttgtg aagtcagcac ctatgccaag 780

tctcggaagg acattggtgt ccaatcacat gtgtgggtgc gaggaggctg tgagtccggg 840

cgctgcgacc gctgtcagaa aaagatccgg atctaccaca gtctgaccgg gctgcattgt 900

gtatggtgcc acctagagat ccacgatgac tgcctgcaag cggtgggcca tgagtgtgac 960

tgtgggctgc tccgggatca catcctgcct ccatcttcca tctatcccag tgtcctggcc 1020

tctggaccgg atcgtaaaaa tagcaaaaca agccagaaga ccatggatga tttaaatttg 1080

agcacctctg aggctctgcg gattgaccct gttcctaaca cccacccact tctcgtcttt 1140

gtcaatccta agagtggcgg gaagcagggg cagagggtgc tctggaagtt ccagtatata 1200

ttaaaccctc gacaggtgtt caacctccta aaggatggtc ctgagatagg gctccgatta 1260

ttcaaggatg ttcctgatag ccggattttg gtgtgtggtg gagacggcac agtaggctgg 1320

attctagaga ccattgacaa agctaacttg ccagttttgc ctcctgttgc tgtgttgccc 1380

ctgggtactg gaaatgatct ggctcgatgc ctaagatggg gaggaggtta tgaaggacag 1440

aatctggcaa agatcctcaa ggatttagag atgagtaaag tggtacatat ggatcgatgg 1500

tctgtggagg tgatacctca acaaactgaa gaaaaaagtg acccagtccc ctttcaaatc 1560

atcaataact acttctctat tggcgtggat gcctctattg ctcatcgatt ccacatcatg 1620

cgagagaaat atccggagaa gttcaacagc agaatgaaga acaagctatg gtacttcgaa 1680

tttgccacat ctgaatccat cttctcaaca tgcaaaaagc tggaggagtc tttgacagtt 1740

gagatctgtg ggaaaccgct ggatctgagc aacctgtccc tagaaggcat cgcagtgcta 1800

aacatcccta gcatgcatgg tggctccaac ctctggggtg ataccaggag accccatggg 1860

gatatctatg ggatcaacca ggccttaggt gctacagcta aagtcatcac cgaccctgat 1920

atcctgaaaa cctgtgtacc agacctaagt gacaagagac tggaagtggt tgggctggag 1980

ggtgcaattg agatgggcca aatctatacc aagctcaaga atgctggacg tcggctggcc 2040

aagtgctctg agatcacctt ccacaccaca aaaacccttc ccatgcaaat tgacggagaa 2100

ccctggatgc agacgccctg tacaatcaag atcacccaca agaaccagat gcccatgctc 2160

atgggcccac ccccccgctc caccaatttc tttggcttct tgagcggatc ctcggagaca 2220

gtgcggtttc agggacacca ccaccatcac cactga 2256

<210> 2

<211> 751

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Lys Glu Arg Gly Leu Ile Ser Pro Ser Asp Phe Ala Gln Leu
1 5 10 15
Gln Lys Tyr Met Glu Tyr Ser Thr Lys Lys Val Ser Asp Val Leu Lys
20 25 30
Leu Phe Glu Asp Gly Glu Met Ala Lys Tyr Val Gln Gly Asp Ala Ile
35 40 45
Gly Tyr Glu Gly Phe Gln Gln Phe Leu Lys Ile Tyr Leu Glu Val Asp
50 55 60

Asn Val Pro Arg His Leu Ser Leu Ala Leu Phe Gln Ser Phe Glu Thr
65 70 75 80
Gly His Cys Leu Asn Glu Thr Asn Val Thr Lys Asp Val Val Cys Leu
85 90 95
Asn Asp Val Ser Cys Tyr Phe Ser Leu Leu Glu Gly Gly Arg Pro Glu
100 105 110
Asp Lys Leu Glu Phe Thr Phe Lys Leu Tyr Asp Thr Asp Arg Asn Gly
115 120 125

Ile Leu Asp Ser Ser Glu Val Asp Lys Ile Ile Leu Gln Met Met Arg
130 135 140
Val Ala Glu Tyr Leu Asp Trp Asp Val Ser Glu Leu Arg Pro Ile Leu
145 150 155 160
Gln Glu Met Met Lys Glu Ile Asp Tyr Asp Gly Ser Gly Ser Val Ser
165 170 175
Gln Ala Glu Trp Val Arg Ala Gly Ala Thr Thr Val Pro Leu Leu Val
180 185 190

Leu Leu Gly Leu Glu Met Thr Leu Lys Asp Asp Gly Gln His Met Trp
195 200 205
Arg Pro Lys Arg Phe Pro Arg Pro Val Tyr Cys Asn Leu Cys Glu Ser
210 215 220
Ser Ile Gly Leu Gly Lys Gln Gly Leu Ser Cys Asn Leu Cys Lys Tyr

225 230 235 240

Thr Val His Asp Gln Cys Ala Met Lys Ala Leu Pro Cys Glu Val Ser

245 250 255

Thr Tyr Ala Lys Ser Arg Lys Asp Ile Gly Val Gln Ser His Val Trp

260 265 270

Val Arg Gly Gly Cys Glu Ser Gly Arg Cys Asp Arg Cys Gln Lys Lys

275 280 285

Ile Arg Ile Tyr His Ser Leu Thr Gly Leu His Cys Val Trp Cys His

290 295 300

Leu Glu Ile His Asp Asp Cys Leu Gln Ala Val Gly His Glu Cys Asp

305 310 315 320

Cys Gly Leu Leu Arg Asp His Ile Leu Pro Pro Ser Ser Ile Tyr Pro

325 330 335

Ser Val Leu Ala Ser Gly Pro Asp Arg Lys Asn Ser Lys Thr Ser Gln

340 345 350

Lys Thr Met Asp Asp Leu Asn Leu Ser Thr Ser Glu Ala Leu Arg Ile

355 360 365

Asp Pro Val Pro Asn Thr His Pro Leu Leu Val Phe Val Asn Pro Lys

370 375 380

Ser Gly Gly Lys Gln Gly Gln Arg Val Leu Trp Lys Phe Gln Tyr Ile

385 390 395 400

Leu Asn Pro Arg Gln Val Phe Asn Leu Leu Lys Asp Gly Pro Glu Ile

405 410 415

Gly Leu Arg Leu Phe Lys Asp Val Pro Asp Ser Arg Ile Leu Val Cys

420 425 430

Gly Gly Asp Gly Thr Val Gly Trp Ile Leu Glu Thr Ile Asp Lys Ala

435 440 445

Asn Leu Pro Val Leu Pro Pro Val Ala Val Leu Pro Leu Gly Thr Gly

450 455 460

Asn Asp Leu Ala Arg Cys Leu Arg Trp Gly Gly Gly Tyr Glu Gly Gln

465 470 475 480

Asn Leu Ala Lys Ile Leu Lys Asp Leu Glu Met Ser Lys Val Val His
485 490 495
Met Asp Arg Trp Ser Val Glu Val Ile Pro Gln Gln Thr Glu Glu Lys
500 505 510

Ser Asp Pro Val Pro Phe Gln Ile Ile Asn Asn Tyr Phe Ser Ile Gly
515 520 525
Val Asp Ala Ser Ile Ala His Arg Phe His Ile Met Arg Glu Lys Tyr
530 535 540
Pro Glu Lys Phe Asn Ser Arg Met Lys Asn Lys Leu Trp Tyr Phe Glu
545 550 555 560
Phe Ala Thr Ser Glu Ser Ile Phe Ser Thr Cys Lys Lys Leu Glu Glu
565 570 575

Ser Leu Thr Val Glu Ile Cys Gly Lys Pro Leu Asp Leu Ser Asn Leu
580 585 590
Ser Leu Glu Gly Ile Ala Val Leu Asn Ile Pro Ser Met His Gly Gly
595 600 605
Ser Asn Leu Trp Gly Asp Thr Arg Arg Pro His Gly Asp Ile Tyr Gly
610 615 620
Ile Asn Gln Ala Leu Gly Ala Thr Ala Lys Val Ile Thr Asp Pro Asp
625 630 635 640

Ile Leu Lys Thr Cys Val Pro Asp Leu Ser Asp Lys Arg Leu Glu Val
645 650 655
Val Gly Leu Glu Gly Ala Ile Glu Met Gly Gln Ile Tyr Thr Lys Leu
660 665 670
Lys Asn Ala Gly Arg Arg Leu Ala Lys Cys Ser Glu Ile Thr Phe His
675 680 685
Thr Thr Lys Thr Leu Pro Met Gln Ile Asp Gly Glu Pro Trp Met Gln
690 695 700

Thr Pro Cys Thr Ile Lys Ile Thr His Lys Asn Gln Met Pro Met Leu
705 710 715 720
Met Gly Pro Pro Pro Arg Ser Thr Asn Phe Phe Gly Phe Leu Ser Gly

725 730 735

Ser Ser Glu Thr Val Arg Phe Gln Gly His His His His His His

740 745 750

<210> 3

<211> 2838

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 3

atggagccgc gggacggtag ccccgaggcc cggagcagcg actccgagtc ggcttccgcc 60

tcgtccagcg gctccgagcg cgacgccggt cccgagccgg acaaggcgcc gcggcgactc 120

aacaagcggc gcttcccggg gctgcggctc ttcgggcaca ggaaagccat cacgaagtcg 180

ggcctccagc acctggcccc ccctccgccc acccctgggg ccccgtgcag cgagtcagag 240

cggcagatcc ggagtacagt ggactggagc gagtcagcga catatgggga gcacatctgg 300

ttcgagacca acgtgtccgg ggacttctgc tacgttgggg agcagtactg tgtagccagg 360

atgctgcaga agtcagtgtc tcgaagaaag tgcgcagcct gcaagattgt ggtgcacacg 420

ccctgcatcg agcagctgga gaagataaat ttccgctgta agccgtcctt ccgtgaatca 480

ggctccagga atgtccgcga gccaaccttt gtacggcacc actgggtaca cagacgacgc 540

caggacggca agtgtcggca ctgtgggaag ggattccagc agaagttcac cttccacagc 600

aaggagattg tggccatcag ctgctcgtgg tgcaagcagg cataccacag caaggtgtcc 660

tgcttcatgc tgcagcagat cgaggagccg tgctcgctgg gggtccacgc agccgtggtc 720

atcccgccca cctggatcct ccgcgcccgg aggccccaga atactctgaa agcaagcaag 780

aagaagaaga gggcatcctt caagaggaag tccagcaaga aagggcctga ggagggccgc 840

tggagaccct tcatcatcag gcccaccccc tccccgctca tgaagcccct gctggtgttt 900

gtgaacccca agagtggggg caaccagggt gcaaagatca tccagtcttt cctctggtat 960

ctcaatcccc gacaagtctt cgacctgagc cagggagggc ccaaggaggc gctggagatg 1020

taccgcaaag tgcacaacct gcggatcctg gcgtgcgggg gcgacggcac ggtgggctgg 1080

atcctctcca ccctggacca gctacgcctg aagccgccac cccctgttgc catcctgccc 1140

ctgggtactg gcaacgactt ggcccgaacc ctcaactggg gtgggggcta cacagatgag 1200

cctgtgtcca agatcctctc ccacgtggag gaggggaacg tggtacagct ggaccgctgg 1260

gacctccacg ctgagcccaa ccccgaggca gggcctgagg accgagatga aggcgccacc 1320

gaccggttgc ccctggatgt cttcaacaac tacttcagcc tgggctttga cgcccacgtc 1380

accctggagt tccacgagtc tcgagaggcc aacccagaga aattcaacag ccgctttcgg 1440

aataagatgt tctacgccgg gacagctttc tctgacttcc tgatgggcag ctccaaggac 1500

ctggccaagc acatccgagt ggtgtgtgat ggaatggact tgactcccaa gatccaggac 1560

ctgaaacccc agtgtgttgt tttcctgaac atccccaggt actgtgcggg caccatgccc 1620

tggggccacc ctggggagca ccacgacttt gagccccagc ggcatgacga cggctacctc 1680

gaggtcattg gcttcaccat gacgtcgttg gccgcgctgc aggtgggcgg acacggcgag 1740

cggctgacgc agtgtcgcga ggtggtgctc accacatcca aggccatccc ggtgcaggtg 1800

gatggcgagc cctgcaagct tgcagcctca cgcatccgca tcgccctgcg caaccaggcc 1860

accatggtgc agaaggccaa gcggcggagc gccgcccccc tgcacagcga ccagcagccg 1920

gtgccagagc agttgcgcat ccaggtgagt cgcgtcagca tgcacgacta tgaggccctg 1980

cactacgaca aggagcagct caaggaggcc tctgtgccgc tgggcactgt ggtggtccca 2040

ggagacagtg acctagagct ctgccgtgcc cacattgaga gactccagca ggagcccgat 2100

ggtgctggag ccaagtcccc gacatgccag aaactgtccc ccaagtggtg cttcctggac 2160

gccaccactg ccagccgctt ctacaggatc gaccgagccc aggagcacct caactatgtg 2220

actgagatcg cacaggatga gatttatatc ctggaccctg agctgctggg ggcatcggcc 2280

cggcctgacc tcccaacccc cacttccct ctccccacct caccctgctc acccacgccc 2340

cggtcactgc aaggggatgc tgcacccct caaggtgaag agctgattga ggctgccaag 2400

aggaacgact tctgtaagct ccaggagctg caccgagctg ggggcgacct catgcaccga 2460

gacgagcaga gtcgcacgct cctgcaccac gcagtcagca ctggcagcaa ggatgtggtc 2520

cgctacctgc tggaccacgc ccccccagag atccttgatg cggtggagga aaacggggag 2580

acctgtttgc accaagcagc ggccctgggc cagcgcacca tctgccacta catcgtggag 2640

gccggggcct cgctcatgaa gacagaccag cagggcgaca ctccccggca gcgggctgag 2700

aaggctcagg acaccgagct ggccgcctac ctggagaacc ggcagcacta ccagatgatc 2760

cagcgggagg accaggagac ggctgtggga tcctcggaga cagtgcggtt tcagggacac 2820

caccaccatc accactga 2838

<210> 4

<211> 945

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

Met Glu Pro Arg Asp Gly Ser Pro Glu Ala Arg Ser Ser Asp Ser Glu

1 5 10 15

Ser Ala Ser Ala Ser Ser Ser Gly Ser Glu Arg Asp Ala Gly Pro Glu

20 25 30

Pro Asp Lys Ala Pro Arg Arg Leu Asn Lys Arg Arg Phe Pro Gly Leu

35 40 45

Arg Leu Phe Gly His Arg Lys Ala Ile Thr Lys Ser Gly Leu Gln His

50 55 60

Leu Ala Pro Pro Pro Pro Thr Pro Gly Ala Pro Cys Ser Glu Ser Glu

65 70 75 80

Arg Gln Ile Arg Ser Thr Val Asp Trp Ser Glu Ser Ala Thr Tyr Gly

85 90 95

Glu His Ile Trp Phe Glu Thr Asn Val Ser Gly Asp Phe Cys Tyr Val

100 105 110

Gly Glu Gln Tyr Cys Val Ala Arg Met Leu Gln Lys Ser Val Ser Arg

115 120 125

Arg Lys Cys Ala Ala Cys Lys Ile Val Val His Thr Pro Cys Ile Glu

130 135 140

Gln Leu Glu Lys Ile Asn Phe Arg Cys Lys Pro Ser Phe Arg Glu Ser

145 150 155 160

Gly Ser Arg Asn Val Arg Glu Pro Thr Phe Val Arg His His Trp Val

165 170 175

His Arg Arg Arg Gln Asp Gly Lys Cys Arg His Cys Gly Lys Gly Phe

180 185 190

Gln Gln Lys Phe Thr Phe His Ser Lys Glu Ile Val Ala Ile Ser Cys

195 200 205

Ser Trp Cys Lys Gln Ala Tyr His Ser Lys Val Ser Cys Phe Met Leu

210 215 220

Gln Gln Ile Glu Glu Pro Cys Ser Leu Gly Val His Ala Ala Val Val

225 230 235 240

Ile Pro Pro Thr Trp Ile Leu Arg Ala Arg Arg Pro Gln Asn Thr Leu

245 250 255

Lys Ala Ser Lys Lys Lys Lys Arg Ala Ser Phe Lys Arg Lys Ser Ser

260 265 270

Lys Lys Gly Pro Glu Glu Gly Arg Trp Arg Pro Phe Ile Ile Arg Pro

275 280 285

Thr Pro Ser Pro Leu Met Lys Pro Leu Leu Val Phe Val Asn Pro Lys

290 295 300

Ser Gly Gly Asn Gln Gly Ala Lys Ile Ile Gln Ser Phe Leu Trp Tyr

305 310 315 320

Leu Asn Pro Arg Gln Val Phe Asp Leu Ser Gln Gly Gly Pro Lys Glu

325 330 335

Ala Leu Glu Met Tyr Arg Lys Val His Asn Leu Arg Ile Leu Ala Cys

340 345 350

Gly Gly Asp Gly Thr Val Gly Trp Ile Leu Ser Thr Leu Asp Gln Leu

355 360 365

Arg Leu Lys Pro Pro Pro Pro Val Ala Ile Leu Pro Leu Gly Thr Gly

370 375 380

Asn Asp Leu Ala Arg Thr Leu Asn Trp Gly Gly Gly Tyr Thr Asp Glu

385 390 395 400

Pro Val Ser Lys Ile Leu Ser His Val Glu Glu Gly Asn Val Val Gln

405 410 415

Leu Asp Arg Trp Asp Leu His Ala Glu Pro Asn Pro Glu Ala Gly Pro

420 425 430

Glu Asp Arg Asp Glu Gly Ala Thr Asp Arg Leu Pro Leu Asp Val Phe

435 440 445

Asn Asn Tyr Phe Ser Leu Gly Phe Asp Ala His Val Thr Leu Glu Phe

450 455 460

His Glu Ser Arg Glu Ala Asn Pro Glu Lys Phe Asn Ser Arg Phe Arg

465 470 475 480

Asn Lys Met Phe Tyr Ala Gly Thr Ala Phe Ser Asp Phe Leu Met Gly

485 490 495

Ser Ser Lys Asp Leu Ala Lys His Ile Arg Val Val Cys Asp Gly Met

500 505 510

Asp Leu Thr Pro Lys Ile Gln Asp Leu Lys Pro Gln Cys Val Val Phe

515 520 525

Leu Asn Ile Pro Arg Tyr Cys Ala Gly Thr Met Pro Trp Gly His Pro

530 535 540

Gly Glu His His Asp Phe Glu Pro Gln Arg His Asp Asp Gly Tyr Leu

545 550 555 560

Glu Val Ile Gly Phe Thr Met Thr Ser Leu Ala Ala Leu Gln Val Gly

565 570 575

Gly His Gly Glu Arg Leu Thr Gln Cys Arg Glu Val Val Leu Thr Thr

580 585 590

Ser Lys Ala Ile Pro Val Gln Val Asp Gly Glu Pro Cys Lys Leu Ala

595 600 605

Ala Ser Arg Ile Arg Ile Ala Leu Arg Asn Gln Ala Thr Met Val Gln

610 615 620

Lys Ala Lys Arg Arg Ser Ala Ala Pro Leu His Ser Asp Gln Gln Pro

625 630 635 640

Val Pro Glu Gln Leu Arg Ile Gln Val Ser Arg Val Ser Met His Asp

645 650 655

Tyr Glu Ala Leu His Tyr Asp Lys Glu Gln Leu Lys Glu Ala Ser Val

660 665 670

Pro Leu Gly Thr Val Val Val Pro Gly Asp Ser Asp Leu Glu Leu Cys

675 680 685

Arg Ala His Ile Glu Arg Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Ala Gly Ala

690 695 700

Lys Ser Pro Thr Cys Gln Lys Leu Ser Pro Lys Trp Cys Phe Leu Asp

705 710 715 720

Ala Thr Thr Ala Ser Arg Phe Tyr Arg Ile Asp Arg Ala Gln Glu His

725 730 735

Leu Asn Tyr Val Thr Glu Ile Ala Gln Asp Glu Ile Tyr Ile Leu Asp

740 745 750

Pro Glu Leu Leu Gly Ala Ser Ala Arg Pro Asp Leu Pro Thr Pro Thr

755 760 765

Ser Pro Leu Pro Thr Ser Pro Cys Ser Pro Thr Pro Arg Ser Leu Gln

770 775 780

Gly Asp Ala Ala Pro Pro Gln Gly Glu Glu Leu Ile Glu Ala Ala Lys

785 790 795 800

Arg Asn Asp Phe Cys Lys Leu Gln Glu Leu His Arg Ala Gly Gly Asp

805 810 815

Leu Met His Arg Asp Glu Gln Ser Arg Thr Leu Leu His His Ala Val

820 825 830

Ser Thr Gly Ser Lys Asp Val Val Arg Tyr Leu Leu Asp His Ala Pro

835 840 845

Pro Glu Ile Leu Asp Ala Val Glu Glu Asn Gly Glu Thr Cys Leu His

850 855 860

Gln Ala Ala Ala Leu Gly Gln Arg Thr Ile Cys His Tyr Ile Val Glu

865 870 875 880

Ala Gly Ala Ser Leu Met Lys Thr Asp Gln Gln Gly Asp Thr Pro Arg

885 890 895

Gln Arg Ala Glu Lys Ala Gln Asp Thr Glu Leu Ala Ala Tyr Leu Glu

900 905 910

Asn Arg Gln His Tyr Gln Met Ile Gln Arg Glu Asp Gln Glu Thr Ala

915 920 925

Val Gly Ser Ser Glu Thr Val Arg Phe Gln Gly His His His His His

930 935 940

His

945