



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년06월08일

(11) 등록번호 10-2540872

(24) 등록일자 2023년06월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01) A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/541 (2006.01) A61K 31/675 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01) A61P 9/06 (2006.01)

C07F 9/6561 (2006.01)

(52) CPC특허분류

C07D 471/04 (2022.08)

A61K 31/4375 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2019-7014044

(22) 출원일자(국제) 2017년10월19일

심사청구일자 2020년10월15일

(85) 번역문제출일자 2019년05월16일

(65) 공개번호 10-2019-0066052

(43) 공개일자 2019년06월12일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2017/056515

(87) 국제공개번호 WO 2018/073788

국제공개일자 2018년04월26일

(30) 우선권주장

PCT/CN2016/102928 2016년10월21일 중국(CN)

(뒷면에 계속)

(56) 선행기술조사문헌

W02009104819 A1

W02003027113 A1

JP2011512324 A

JP2005504808 A

(73) 특허권자

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

바르브, 기욤

미국 02186 매사추세츠주 밀턴 플레전트 스트리트 583

베버니츠, 그레고리 레이몬드

미국 12986 뉴욕주 터퍼 레이크 바틀렛 캐리 로드 799

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 이상영

전체 청구항 수 : 총 17 항

심사관 : 강신건

(54) 발명의 명칭 나프티리디논 유도체 및 부정맥의 치료에서의 이들의 용도

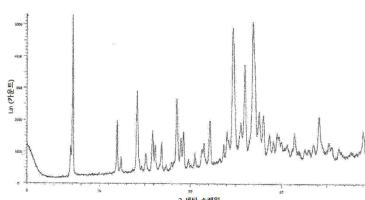
(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염((I) 여기에서 R^1 , R^3 내지 R^6 , X^2 및 X^3 는 본원에 정의되는 바와 같음), 본 발명의 화합물의 제조 방법, 및 이의 치료적 용도를 제공한다. 본 발명은 추가로 약리학적 활성제의 조합 및 약제학적 조성물을 제공한다.

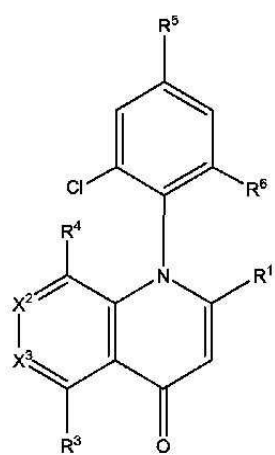
(뒷면에 계속)

대표도

실시예 1 수화물 형태 B의 XRPD



[화학식 I]



(52) CPC특허분류

A61K 31/496 (2013.01)
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/541 (2013.01)
A61K 31/675 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 9/06 (2018.01)
C07F 9/6561 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

경, 시총

중국 201203 상하이 푸둥 장지양 하이-테크 파크
 진케 로드 4218 상하이 노바티스 트레이딩 엘티디.

굴게제 에프티미오우, 하티스 벨진

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
 서치, 인크.

리아오, 레브

중국 201203 상하이 푸둥 장지양 하이-테크 파크
 진케 로드 4218 상하이 노바티스 트레이딩 엘티디.

마, 푸평

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
 서치, 인크.

모, 뤼웨이

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
 서치, 인크.

파커, 데이비드 토마스

미국 03087 뉴햄프셔주 윈덤 크레스트우드 로드 25

평, 원산

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
 서치, 인크.

튀케르트, 슈테판

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
 서치, 인크.

야마다, 켄

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
 서치, 인크.

야소시마, 카요

미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 250 노바티스 인스티튜츠 포 바이오메디칼 리
 서치, 인크.

(30) 우선권주장

62/410,930 2016년10월21일 미국(US)
 62/413,292 2016년10월26일 미국(US)

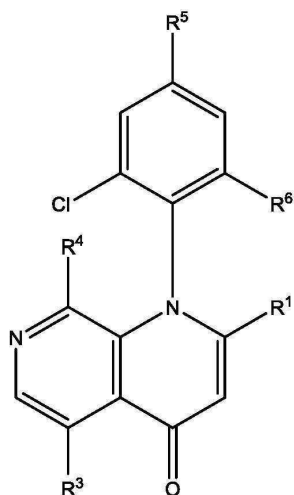
명세서

청구범위

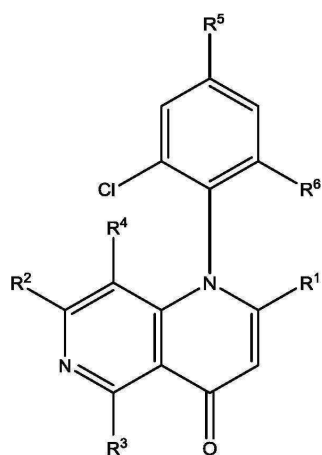
청구항 1

화학식 II 또는 화학식 III의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

[화학식 II]



[화학식 III]



여기에서:

R^1 은 C_{1-4} 알킬, $-CH_2CN$, $-CN$, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, 할로- C_{1-4} 알킬, $-CH=N-OH$, $-CH=N-O-C_{1-4}$ 알킬, $-CH=N-O$ -(하이드록시 C_{1-4} 알킬), 하이드록시- C_{1-4} 알킬, $-CH_2OP(O)(OH)_2$ 또는 C_{3-5} 사이클로알킬이고;

R^3 은 $-OR^a$; $-NHR^b$; $-C(O)NH_2$; $-C(O)[\text{하이드록시}C_{1-4}\text{알킬}]$; O, N 및 S로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고 OH 및 하이드록시 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릴; 및 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 하나 이상의 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이거나;

R^3 은 $-C(O)[\text{하이드록시}C_{1-4}\text{알킬}]$ 및 $-OR^c$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^a 는 $-OR^c$, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-4}$ 알킬, 및 O, N 및 S로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 7원 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이며, 이는 C_{1-4} 알킬 및 하이드록시 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되거나;

R^a 는 H, $-[CH_2-CH_2-O]_n-H$, $-[CH_2-CH_2-O]_m-CH_3$, 또는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 하나 이상의 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고; 여기에서 n은 2 내지 6이고 m은 1 내지 6이고;

R^b 는 $-OR^c$, $-C(O)NH-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)NH-(\text{하이드록시}C_{1-4}\text{알킬})$, 하이드록시 C_{1-4} 알킬, O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴, O, N 및 S로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하는 4 내지 7원 헤테로사이클릴, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬 및 $-NHS(O)_2C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이거나;

R^b 는 $-S(O)_2-(O, N \text{ 및 } S \text{로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 5 또는 6원 헤테로아릴})$ 이거나;

R^b 는 O, N 및 S로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 함유하고 하나 이상의 하이드록시기로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릴이거나;

R^b 는 H, $-OR^c$; $-[CH_2-CH_2-O]_n-H$, $-[CH_2-CH_2-O]_m-CH_3$, 또는 O, N 및 S로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하고 하나 이상의 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 5 또는 6원 헤테로아릴이고; 여기에서 n은 2 내지 6이고 m은 1 내지 6이고;

R^c 는 H 또는 하이드록시 C_{1-4} 알킬이고;

R^2 는 H, C_{1-4} 알콕시, 할로- C_{1-4} 알콕시, 할로, C_{1-4} 알킬, $-S-C_{1-4}$ 알킬 또는 $-NH-C_{1-4}$ 알킬이고;

R^4 는 H, 할로, 할로- C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-5} 사이클로알킬이고;

R^5 는 H, 할로, CN, C_{1-4} 알콕시, 하이드록시- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시, $-CH=NH-O-C_{1-4}$ 알킬 또는 $-CH=NH-O(\text{하이드록시}C_{1-4}\text{알킬})$ 이거나;

R^5 는 NR^gR^h 또는 OH로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알킬닐이고, 여기에서 R^g 및 R^h 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이거나;

R^g 및 R^h 는 이들이 부착된 질소와 함께 O, S 및 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는 4 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기에서 헤테로원자는 산화된 형태일 수 있고; 상기 헤테로사이클릴은 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환되고;

R^6 는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 CN이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^1 이 CH_3 , 사이클로프로필, $-CH_2OH$ 또는 $CH=NH-OH$ 인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R^2 가 H 또는 $-NH-CH_3$ 인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R^4 가 H 또는 할로인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 5

제1항에 있어서, R^5 가 H, F, CN, OH로 치환된 C_{2-4} 알킬닐, 또는 티오모르폴린인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 6

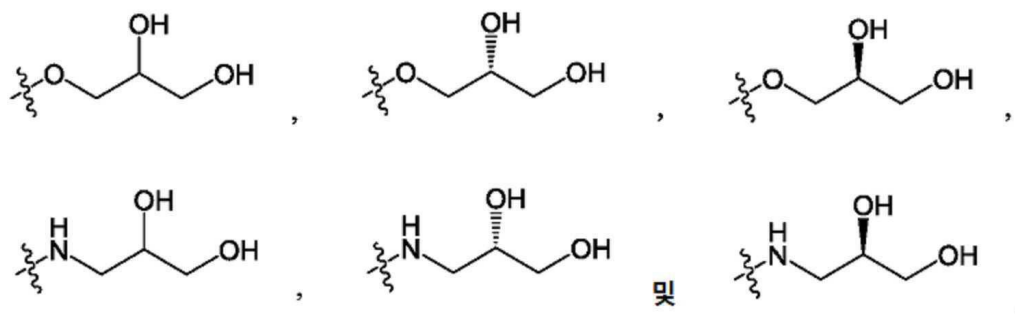
제1항에 있어서, R^6 가 Cl 또는 CN인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 7

제1항에 있어서, R^3 가 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 하이드록시 C_{1-6} 알콕시, $-O-(CH_2CH_2-O)_nH$, $-O-(CH_2CH_2-O)_mCH_3$, $-NH-(CH_2CH_2O)_nH$, $-NH-(CH_2CH_2-O)_mCH_3$, 하이드록실로 치환된 아세트딘, 하이드록실 및 하이드록시 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 피롤리딘, 또는 하이드록시 C_{1-4} 알킬로 치환된 피페라진인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 8

제1항에 있어서, R^3 가 다음 기로부터 선택되는 것인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:



청구항 9

제1항에 있어서, R^1 이 CH_3 또는 CH_2OH 이고, R^2 가 H이고, R^3 가 $-OR^a$ 또는 $-NHR^b$ 이고, R^4 가 Cl이고, R^5 가 H 또는 F이고, R^6 가 Cl인 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 10

제1항에 있어서, 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

(S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

(R)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시-3-메틸부톡시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-5-((3-(하이드록시메틸)옥세탄-3-일)메톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

- N-(2-((8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-5-일)옥시)에틸)메탄술폰아미드;
- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((1,3-디하이드록시프로판-2-일)옥시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-5-(옥세탄-3-일메톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-5-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2-하이드록시에톡시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((14-하이드록시-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- 5-(2,5,8,11,14,17-헥사옥사노나데칸-19-일옥시)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- 3-클로로-2-(8-클로로-5-((2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴;
- 3-((8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-5-일)아미노)-2-하이드록시-N-(2-하이드록시에틸)프로판아미드;
- 3,5-디클로로-4-(5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴;
- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((17-하이드록시-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)옥시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-하이드록시프로폭시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- 3-클로로-2-(8-클로로-5-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴;
- N-(2-((1-(2,6-디클로로-4-시아노페닐)-2-메틸-4-옥소-1,4-디하이드로-1,7-나프티리딘-5-일)아미노)에틸)메탄술폰아미드;
- 3-클로로-2-(8-클로로-5-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)-5-플루오로벤조니트릴;
- 8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-5-((17-하이드록시-3,6,9,12,15-펜타옥사헵타데실)옥시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- 3,5-디클로로-4-(8-클로로-5-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴;
- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-5-(2,3,4-트리하이드록시부톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- 3,5-디클로로-4-(5-((2-하이드록시에틸)아미노)-2-메틸-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴;
- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3-하이드록시-2,2-비스(하이드록시메틸)프로폭시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- 3,5-디클로로-4-(5-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-2-메틸-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2R,4S)-4-하이드록시-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-5-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((3R,4S)-3,4-디하이드록시피롤리딘-1-일)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

3-클로로-2-(8-클로로-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴;

5-((2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

N-(2-((8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-5-일)옥시)에틸)메탄술폰아מיד;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

(S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,3-디하이드록시프로필)아미노)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로폭시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

3,5-디클로로-4-(8-클로로-5-(((3R,4S)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일)아미노)-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴;

3,5-디클로로-4-(8-클로로-5-((2-하이드록시에톡시)아미노)-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-5-((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)아미노)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-5-((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)옥시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-5-((2-메틸-2H-테트라졸-5-일)아미노)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2-하이드록시에톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2-하이드록시에톡시)아미노)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-5-(옥세탄-3-일메톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-5-((2-(메틸술폰일)에틸)아미노)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-사이클로프로필-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로폭시)-2-(메톡시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(메톡시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

3-클로로-2-(8-클로로-2-사이클로프로필-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴;

4-(5-((2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-2-메틸-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)-3,5-디클로로벤조니트릴;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

(R)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 (S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-5-(2-하이드록시에톡시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(디플루오로메틸)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-카르보나이트릴;
 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-7-(메틸아미노)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-7-에틸-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 1-(2-클로로-6-에틸페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-7-에틸-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-7-메톡시-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-8-에틸-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 N-(1-(2,6-디클로로-4-시아노페닐)-2-메틸-4-옥소-1,4-디하이드로-1,7-나프티리딘-5-일)-1H-피라졸-4-술폰아미드;
 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-5-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 3,5-디클로로-4-(2-메틸-4-옥소-5-(1H-피라졸-3-일)-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)벤조나이트릴;
 3,5-디클로로-4-(2-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)벤조나이트릴;
 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-5-(3-하이드록시프로필)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 (R)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 (S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로필)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 (R)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로필)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 (S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로필)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로필)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(1,2-디하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 (R)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(1,2-디하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 (S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(1,2-디하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(1,2-디하이드록시에틸)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2-하이드록시아세틸)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,3-디하이드록시프로폭시)메틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(((1,3-디하이드록시프로판-2-일)옥시)메틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,4-디하이드록시-3-옥소부탄-2-일)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

1-(4-(3-아미노-3-메틸부트-1-인-1-일)-2,6-디클로로페닐)-8-클로로-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)페닐)-5-(2-하이드록시에톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-(3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-1-인-1-일)페닐)-5-(2-하이드록시에톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-(3-(디메틸아미노)프로프-1-인-1-일)페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온; 및

(8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트.

청구항 11

제1항에 있어서, 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염:

(S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

(R)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

(R)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

(S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온.

청구항 12

제10항에 있어서, (S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온인 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 13

CuK α 방사선을 사용하여 1.5418 Å의 파장으로 22°C의 온도에서 측정할 때 $7.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $14.1 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $18.5 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $24.7 \pm 0.2^\circ 2\theta$, $26.0 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 및 $26.9 \pm 0.2^\circ 2\theta$ 로부터 선택되는 하나 이상의 피크를 포함하는 X-선 분말 회절(XRPD) 패턴을 특징으로 하는 제12항에 따른 화합물의 수화물의 결정 형태.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제13항에 따른 결정 형태를 포함하는, 심장 부정맥, 심방세동, 원발성 고알도스테론증, 고혈압 또는 동기능부전 증후군의 치료에 사용하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 15

치료적 유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제13항에 따른 결정 형태 및 하나 이상의 치료적으로 활성인 공동작용제를 포함하는, 심장 부정맥, 심방세동, 원발성 고알도스테론증, 고혈압 또는 동기능부전 증후군의 치료에 사용하기 위한 조합물.

청구항 16

제15항에 있어서, 공동작용제는 클래스 I 항부정맥제, 클래스 II 항부정맥제, 클래스 III 항부정맥제, 클래스 IV 항부정맥제, 클래스 V 항부정맥제, 강심 배당체, 심방 불응기에 영향을 미치는 기타 약물; 지혈 조절제, 항

혈전제; 트롬빈 억제제; 인자 VIIa 억제제; 항응고제, 인자 Xa 억제제, 직접적 트롬빈 억제제; 항혈소판제, 사이클로옥시게나아제 억제제, 아데노신 디포스페이트(ADP) 수용체 억제제, 포스포디에스테라아제 억제제, 당단백질 IIB/IIA, 아데노신 재흡수 억제제; 이상지질혈증 치료제, HMG-CoA 리덕타아제 억제제, 기타 콜레스테롤-저하제; PPAR α 효능제; 담즙산 분리제; 콜레스테롤 흡수 억제제; 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질(CETP) 억제제; 회장 담즙산 수송 시스템 억제제(IBAT 억제제); 담즙산 결합 수지; 니코틴산 및 이의 유사체; 항산화제; 오메가-3 지방산; 항고혈압제, 아드레날린 작동성 수용체 길항제, 베타 차단제, 알파 차단제, 알파/베타 혼합 차단제; 아드레날린 작동성 수용체 효능제, 알파-2 효능제; 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제, 칼슘 채널 차단제; 안지오텐신 II 수용체 길항제; 알도스테론 수용체 길항제; 중추성 아드레날린 작용 약물, 중추성 알파 효능제; 이뇨제; 비만증 치료제, 체장 리파아제 억제제, 마이크로솜 전달 단백질(MTP) 조절제, 디아실 글리세로아실트랜스퍼라아제(DGAT) 억제제, 칸나비노이드(CBI) 수용체 길항제; 인슐린 및 인슐린 유사체; 인슐린 분비촉진제; 인크레틴 작용 개선제, 디펩티딜 펩티다아제 IV(DPP-4) 억제제, 글루카곤-유사 펩티드-I(GLP-1) 효능제; 인슐린 민감화제, 피옥시즘 증식체 활성화 수용체 감마(PPAR γ) 효능제, 간 글루코오스 균형 조절제, 프룩토오스 1,6-비스포스파타아제 억제제, 글리코겐 포스포릴라아제 억제제, 글리코겐 신타아제 키나아제 억제제, 글루코키나아제 활성화제; 장관으로부터 글루코오스의 흡수를 감소/지연시키도록 설계된 약제, 알파-글루코시다아제 억제제; 글루카곤의 작용에 길항하거나 글루카곤의 분비를 감소시키는 약제, 아밀린 유사체; 신장에 의한 글루코오스의 재흡수를 방지하는 약제, 및 나트륨-의존성 글루코오스 수송체 2(SGLT-2) 억제제로부터 선택되는 것인 조합물.

청구항 17

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 제13항에 따른 결정 형태를 포함하는, 심장 부정맥, 심방세동, 원발성 고알도스테론증, 고혈압 또는 동기능부전 증후군의 치료에 사용하기 위한 약제.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 나프티리딘은 화합물, GIRK 1/4 채널 억제를 위한 이의 용도 및 이를 사용한 질환의 치료 방법을 제공한다.

배경 기술

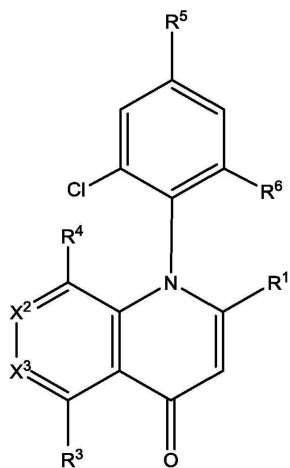
[0002] 정상적인 심장 주기는 동방 결절에서 시작하는데, 이는 심방 및 심실 심근을 통해 질서정연한 방식으로 수축을 유발하도록 전파되는 흥분성 전기적 자극을 생성한다(심장 수축기). 세포 수준에서, 흥분성 전기적 자극은 심장 활동 전위를 촉발한다. 이것은 초기의 신속한 막 탈분극에 이어지는 편평기, 그리고 안정 막 전위로 돌아가기 위한 차후의 재분극을 특징으로 한다. 심장 활동 전위는 심장 전체를 통한 신호 전파를 통제한다. 예를 들어, 초기 세포 탈분극의 속도는 흥분성 자극이 전파되는 속도를 결정한다. 재분극 시기의 지속시간은 활동 전위 지속시간(action potential duration, APD) 및 불응기, 또는 심근세포가 다른 전기적 자극에 반응할 수 없는 시간

을 결정한다.

- [0003] 심장 활동 전위에서의 이상은 부정맥과 관련된다. 예를 들어, 활동 전위 지속시간 및 관련된 불응기의 과도한 감소는 기질에 소위 말하는 회귀성 빈맥성 부정맥을 제공할 수 있다. 이 병태에서는, 정상적인 전과 대신 심장 자극이 흥분성 조직을 통해 스스로 피드백되어 회귀성 회로를 형성한다(Waldo and Wit, 1993. Mechanism of cardiac arrhythmias. Lancet 341, 1189-1193). 현존하는 클래스 III 항부정맥 약물은 APD 및 관련된 유효 불응기(effective refractory period, ERP)를 연장하는 작용을 하고, 이에 의해 재흥분 및 차후의 세동성 회귀 회로의 형성 위험을 최소화하는 것으로 생각된다(Singh B.N. and Vaughan Williams, E.M., 1970. A third class of anti-arrhythmic action. Effects on atrial and ventricular intracellular potentials, and other pharmacological actions on cardiac muscle, of MJ 1999 and AH3474. British Journal of pharmacology 39, 675-687).
- [0004] 특정 클래스 III 항부정맥 약물(예를 들어, 소탈롤)은 심방 세동(atrial fibrillation, AF)의 치료에 사용된다. AF는 인간에서 지속적인 심장 부정맥의 가장 흔한 형태이고 심방 기능을 위협하는 세동성 수축을 특징으로 한다. AF는 심혈관 이상 반응과 관련된다. 특히, AF의 존재는 혈전색전성 뇌졸중, 심부전 및 전 사망률 원인과 독립된 위험 인자이다(Estes et al., (2008). Journal of the American College of Cardiology 51, 865-884)(Fang et al., 2008. Comparison of risk stratification schemes to predict thromboembolism in people with nonvalvular atrial fibrillation. Journal of the American College of Cardiology 51, 810-815). AF는 또한, 심계항진을 유도하고 운동 내성을 저하시켜 일부 환자에서 삶의 질을 감소시킬 수 있다(Thrall et al., 2006. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review. The American journal of medicine 119, 448.e441-419). AF에 대한 항부정맥 요법의 목표는 이들 부작용 및 결과를 회피하는 것이다.
- [0005] 현존하는 클래스 III 항부정맥 약물의 단점은, 이들이 심방 및 심실 둘 다에서 유효 불응기를 연장하도록 작용한다는 것이다. 심실 조직에서 과도한 연장은 QT 간격을 길어지게 하고 부정맥을 촉진할 수 있고, 이러한 작용 기전을 갖는 특정 약물(예를 들어, 도페틸리드)은 다형성 심실빈맥(Torsades de Pointes)과 같은 잠재적으로 생명을 위협하는 심실성 부정맥을 유발하는 것으로 알려져 있다(Redfern et al., 2003. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. Cardiovascular research 58, 32-45). 이에 따라, 심실이 아닌 심방 조직을 선택적으로 표적으로 하는 AF에 대한 새로운 항부정맥 요법의 필요성이 존재한다.
- [0006] 심장 활동 전위의 구성 및 지속시간은 복수의 상이한 막관통 이온 채널의 작용에 의해 세포 수준에서 조절된다. 예를 들어, 초기 탈분극 시기는 심장-특이적 $Na_v1.5$ 채널을 통한 나트륨 이온의 유입에 의해 매개된다. 칼륨 채널은 후반기의 재분극을 담당하고, 따라서 활동 전위의 전체 지속시간의 조절을 돕는다. 사실, 칼륨 채널을 표적으로 하는 클래스 III 항부정맥 약물(예를 들어, 도페틸리드)은 활동 전위 지속시간 및 유효 불응기 둘 다를 연장한다. 다음을 포함하는 몇 가지 상이한 종류의 막관통 칼륨 채널이 존재한다(Schmitt et al., 2014. Cardiac potassium channel subtypes: new roles in repolarization and arrhythmia. Physiological reviews 94, 609-653; Tamargo et al., 2004. Pharmacology of cardiac potassium channels. Cardiovascular research 62, 9-33):
- [0007] • 전위-의존성 채널(K_v1-9)
 - [0008] • 칼슘-의존성 채널(K_{Ca1-2})
 - [0009] • 탠덤-포어 도메인 채널(예를 들어, TASK)
 - [0010] • 내향성 정류 채널(inwardly rectifying channel)(K_{ir1-6})
 - [0011] 대부분의 심장 칼륨 채널이 인간에서 심방 및 심실 조직 둘 다에서의 재분극에 기여하는 한편, $K_v1.5$ 및 $GIRK1/4$ (즉, G-단백질 조절 내향성 정류 칼륨 채널 1/4) 두 가지는 심방에서 단독으로 발현되는 것으로 생각된다(Gaborit et al., 2007. Regional and tissue specific transcript signatures of ion channel genes in the non-diseased human heart. The Journal of physiology 582, 675-693). 이러한 심방-특이적 발현 패턴은 이들을 AF에 대한 새로운 항부정맥 요법을 위한 특히 매력적인 표적으로 만드는데, 이들이 도페틸리드와 같은 현존하는 클래스 III 약물의 심실성 부작용을 갖지 않을 것이기 때문이다.

- [0012] 포유류는 4개의 상이한 GIRK 채널(GIRK 1, 2, 3 및 4; 각각 *KCNJ3*, *KCNJ6*, *KCNJ9* 및 *KCNJ5*에 의해 암호화됨)을 발현한다. 이들 막관통 스페닝 단백질은 사량체(호모사량체 또는 헤테로사량체)로서 배열되어 기능성 칼륨 채널을 형성한다(Krapivinsky et al., 1995. The G-protein-gated atrial K⁺ channel IK_{ACh} is a heteromultimer of two inwardly rectifying K(+) channel proteins. *Nature* 374, 135-141). 이들 채널은 리간드-개폐형이다(즉, 동일한 세포막에 존재하는 Gi-단백질 커플링된 수용체에 대한 리간드의 결합에 의해 조절됨). 예를 들어, GIRK1/4 채널은 헤테로사량체(GIRK1 및 GIRK4 각각 2개 서브유닛)로 동방 결절 및 방실 결절뿐만 아니라 심방의 심근에서도 강하게 발현된다(Wickman et al., 1999. Structure, G protein activation, and functional relevance of the cardiac G protein-gated K⁺ channel, IK_{ACh}. *Annals of the New York Academy of Sciences* 868, 386-398). 이 채널의 한 기능은 심박동수의 자율적 조절을 매개하는 것이다. 심장 미주신경 원심성 뉴런의 부교감신경성 자극으로 방출되는 아세틸콜린은 심장에서 Gi-커플링된 M2 무스카린 수용체에 결합한다. 이는 Gβγ 서브유닛을 유리시키고, 차례로 GIRK1/4 채널을 개방하여 심근세포로부터 칼륨의 유출을 허용하고 이어서 막 재분극을 촉진한다. 동방 결절의 자발적 탈분극 심박조율 세포에서, 이 재분극의 규모는 탈분극 사이의 시기를 지시하고, 따라서 심박동수를 지시한다. 이는 아세틸콜린에 의해 조절되기 때문에, GIRK1/4 채널에 의해 매개되는 전류를 *I_{KACh}*라고 부른다(Wickman et al., 1999).
- [0013] 몇 가지 종류의 증거에서는 AF에 대한 바람직한 항부정맥 표적으로서 GIRK1/4를 가리킨다. 동물에서, 미주신경 자극은 구심성 미주신경으로부터 아세틸콜린 방출 및 *I_{KACh}*의 증가를 촉진한다. 이는 차례로 심방(그러나 심실은 아님) 활동 전위 지속시간 및 유효 불응기를 단축하고 회귀 기전을 통해 AF를 유도할 수 있다(Hashimoto et al., 2006. Tertiapin, a selective IK_{ACh} blocker, terminates atrial fibrillation with selective atrial effective refractory period prolongation. *Pharmacological research: the official journal of the Italian Pharmacological Society* 54, 136-141). 지속적인 AF를 갖는 인간으로부터의 심방 조직뿐 아니라 심방 고속 조율을 받는 동물(AF에 대한 민감성 및 전기적 재형성을 촉진하기 위한 허용된 모델)로부터의 심방 조직에서, *I_{KACh}*는 조절 장애를 보여주었다. 구체적으로, 이 채널은 아세틸콜린의 부재시조차 구조적으로 개방되는 경향이 있다(Cha et al., 2006. Kir3-based inward rectifier potassium current: potential role in atrial tachycardia remodeling effects on atrial repolarization and arrhythmias. *Circulation* 113, 1730-1737; Voigt et al., 2014. Constitutive activity of the acetylcholine-activated potassium current IK_{ACh} in cardiomyocytes. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif)* 70, 393-409). 이들 연구에서는, 심방 APD/ERP이 짧은 것이 환자 및 동물에서 관찰된다.
- [0014] 따라서, GIRK1/4 차단제의 개발은 심방세동과 같은 심장 부정맥의 치료에 유익할 것이다.
- 발명의 내용**
- [0015] 부정맥의 새로운 치료 및 요법에 대한 필요성이 남아있다. 본 발명은 GIRK1/4 채널 차단제인 화합물, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 이의 약제학적 조성물 및 이의 조합을 제공한다. 본 발명은 추가로, 유효량의 GIRK1/4 채널 차단제를 이를 필요로 하는 대상에 투여하는 단계를 포함하는, 심장 부정맥, 심방세동, 원발성 고알도스테론증, 고혈압 및/또는 동기능부전증후군을 치료, 예방, 또는 개선하는 방법을 제공한다.
- [0016] 본 발명의 다양한 구현예가 본원에 기술된다.
- [0017] 특정 양태 내에서, 화학식 I의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 본원에 제공된다:

[0018] [화학식 I]



[0019]

[0020] 여기에서:

[0021] X^2 는 CR^2 또는 N이고;

[0022] X^3 는 CH 또는 N이고;

[0023] R^1 은 C_{1-4} 알킬, $-CH_2CN$, $-CN$, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, 할로- C_{1-4} 알킬, $-CH=N-OH$, $-CH=N-O-C_{1-4}$ 알킬, $-CH=N-O$ -(하이드록시 C_{1-4} 알킬), 하이드록시- C_{1-4} 알킬, $-CH_2OP(O)(OH)_2$ 또는 C_{3-5} 사이클로알킬이고;

[0024] R^3 는 $-OR^a$, $-NHR^b$, $-C(O)NH_2$; $-C(O)[\text{하이드록시}C_{1-4}\text{알킬}]$, OH 및 하이드록시 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 5 또는 6원 고리 헤테로아릴이거나; R^3 는 $-C(O)[\text{하이드록시}C_{1-4}\text{알킬}]$ 및 $-OR^c$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;

[0025] R^3 는 $-OR^c$, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-4}$ 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬로, 이것은 C_{1-4} 알킬 또는 하이드록시 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되거나;

[0026] R^a 는 H, $-[CH_2-CH_2-O]_n-H$, $-[CH_2-CH_2-O]_m-CH_3$, 또는 하나 이상의 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 여기에서 n은 2 내지 6이고 m은 1 내지 6이고;

[0027] R^b 는 $-OR^c$, $-C(O)NH-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)NH-(\text{하이드록시}C_{1-4}\text{알킬})$, 하이드록시 C_{1-4} 알킬, 5 또는 6원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬 및 $-NHS(O)_2C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이거나; R^b 는 $-S(O)_2$ 헤테로아릴이거나; R^b 는 하나 이상의 하이드록시기로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릴이거나;

[0028] R^b 는 H, $-OR^c$; $-[CH_2-CH_2-O]_n-H$, $-[CH_2-CH_2-O]_m-CH_3$, 또는 하나 이상의 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 여기에서 n 및 m은 위에 정의된 바와 같고;

[0029] R^c 는 H 또는 하이드록시 C_{1-4} 알킬이고;

[0030] R^2 는 H, C_{1-4} 알콕시, 할로- C_{1-4} 알콕시, 할로, C_{1-4} 알킬, $-S-C_{1-4}$ 알킬 또는 $-NH-C_{1-4}$ 알킬이고;

- [0031] R^4 는 H, 할로, 할로- C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬이고;
- [0032] R^5 는 H, 할로, CN, C_{1-4} 알콕시, 하이드록시- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시, $-CH=NH-O-C_{1-4}$ 알킬, $-CH=NH-O$ (하이드록시 C_{1-4} 알킬)이거나;
- [0033] R^5 는 NR^gR^h 또는 OH로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알킬닐이고, 여기에서 R^g 및 R^h 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이거나;
 R^g 및 R^h 는 이들이 부착된 질소와 함께 O, S 또는 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 4 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기에서 헤테로원자는 산화된 형태일 수 있고; 상기 헤테로사이클릴은 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0034] R^6 는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 CN이다.
- [0035] 다른 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I 또는 이의 하위화학식 II 또는 III의 정의에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0036] 다른 구현예에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 I 또는 이의 하위화학식 II 또는 III의 정의에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 하나 이상의 치료적 활성제를 포함하는 조합, 특히 약제학적 조합을 제공한다.

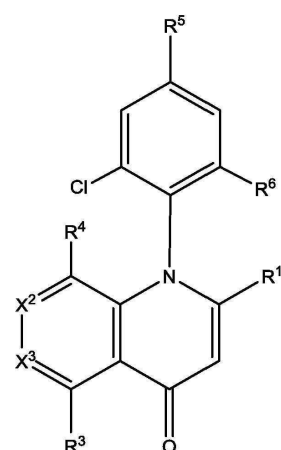
도면의 간단한 설명

- [0037] 도 1은 실시예 1 수화물 형태 B의 x-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.
- 도 2는 핀홀 샘플 팬을 사용한 실시예 1 수화물 형태 B의 시차 주사 열량측정법(DSC)을 나타낸다.
- 도 3은 밀봉 샘플 팬을 사용한 실시예 1 수화물 형태 B의 시차 주사 열량측정법(DSC)을 나타낸다.
- 도 4는 실시예 1 수화물 형태 B의 열중량 분석(TGA)을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0038] 구현예 1에서, 본 발명은 이에 따라 화학식 I의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다:

[0039] [화학식 I]



- [0040]
- [0041] 여기에서:

[0042] X^2 는 CR^2 또는 N이고;

[0043] X^3 는 CH 또는 N이고;

- [0044] R^1 은 C_{1-4} 알킬, $-CH_2CN$, $-CN$, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬, 할로- C_{1-4} 알킬, $-CH=N-OH$, $-CH=N-O-C_{1-4}$ 알킬, $-CH=N-O$ -(하이드록시 C_{1-4} 알킬), 하이드록시- C_{1-4} 알킬, $-CH_2OP(O)(OH)_2$ 또는 C_{3-5} 사이클로알킬이고;
- [0045] R^3 는 $-OR^a$, $-NHR^b$, $-C(O)NH_2$; $-C(O)[\text{하이드록시}C_{1-4}\text{알킬}]$, OH 및 하이드록시 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴; 하나 이상의 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 5 또는 6원 고리 헤테로아릴이거나; R^3 는 $-C(O)[\text{하이드록시}C_{1-4}\text{알킬}]$ 및 $-OR^c$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 C_{1-4} 알킬이고;
- [0046] R^a 는 $-OR^c$, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬, $-NHS(O)_2C_{1-4}$ 알킬 및 헤테로사이클릴로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬로, 이것은 C_{1-4} 알킬 또는 하이드록시 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 추가 치환되거나;
- [0047] R^a 는 H , $-[CH_2-CH_2-O]_n-H$, $-[CH_2-CH_2-O]_m-CH_3$, 또는 하나 이상의 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 여기에서 n 은 2 내지 6이고 m 은 1 내지 6이고;
- [0048] R^b 는 $-OR^c$, $-C(O)NH-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)NH$ -(하이드록시 C_{1-4} 알킬), 하이드록시 C_{1-4} 알킬, 5 또는 6원 헤테로아릴, 헤테로사이클릴, $-SO_2C_{1-4}$ 알킬 및 $-NHS(O)_2C_{1-4}$ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 $-C_{1-6}$ 알킬이거나; R^b 는 $-S(O)_2$ 헤테로아릴이거나; R^b 는 하나 이상의 하이드록시기로 선택적으로 치환된 4 내지 7원 헤테로사이클릴이거나;
- [0049] R^b 는 H , $-OR^c$; $-[CH_2-CH_2-O]_n-H$, $-[CH_2-CH_2-O]_m-CH_3$, 또는 하나 이상의 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환된 헤테로아릴이고; 여기에서 n 및 m 은 위에 정의된 바와 같고;
- [0050] R^c 는 H 또는 하이드록시 C_{1-4} 알킬이고;
- [0051] R^2 는 H , C_{1-4} 알콕시, 할로- C_{1-4} 알콕시, 할로, C_{1-4} 알킬, $-S-C_{1-4}$ 알킬 또는 $-NH-C_{1-4}$ 알킬이고;
- [0052] R^4 는 H , 할로, 할로- C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬, C_{3-5} 사이클로알킬이고;
- [0053] R^5 는 H , 할로, CN , C_{1-4} 알콕시, 하이드록시- C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시- C_{1-4} 알콕시, $-CH=NH-O-C_{1-4}$ 알킬, $-CH=NH-O$ -(하이드록시 C_{1-4} 알킬)이거나;
- [0054] R^5 는 NR^gR^h 또는 OH 로 선택적으로 치환된 C_{2-6} 알킬닐이고, 여기에서 R^g 및 R^h 는 독립적으로 H 또는 C_{1-4} 알킬이거나; R^g 및 R^h 는 이들이 부착된 질소와 함께 O , S 또는 N 으로부터 선택되는 추가의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 4 내지 7원 헤테로사이클릴을 형성하고, 여기에서 헤테로원자는 산화된 형태일 수 있고; 상기 헤테로사이클릴은 C_{1-4} 알킬로 선택적으로 치환되고;
- [0055] R^6 는 할로, C_{1-4} 알킬 또는 CN 이다.
- [0056] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "본 발명의 화합물" 또는 "이 발명의 화합물"은 화학식 I 및 이의 하위화학식 II 또는 III의 화합물, 및 이의 염뿐만 아니라, 모든 입체이성체(부분입체이성체 및 거울상 이성체를 포함함), 회전이성체, 호변이성체 및 동위원소 표지 화합물(중수소 치환체를 포함함)뿐만 아니라, 본질적으로 형성된 모이더티를 의미한다.
- [0057] 이 명세서를 해석하는 목적을 위해, 달리 명시되지 않는 한 다음 정의가 적용될 것이고 적절한 경우에는 언제나, 단수로 사용된 용어는 또한 복수를 포함할 것이고 역도 또한 같다.
- [0058] 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥에서 명확히 달리 지시

하지 않는 한 복수의 지시 대상을 포함하는 것이 주목되어야 한다. 따라서, 예를 들어, "화합물"의 언급은 하나 이상의 화합물에 대한 언급을 포함하는 등의 식이다.

[0059] 용어 "알킬"은 1 내지 6개 탄소 원자를 포함하는 완전 포화된 분지 또는 비분지(또는 직쇄 또는 선형) 탄화수소 모이어티를 말한다. 바람직하게는, 알킬은 1 내지 4개 탄소 원자를 포함한다. C_{1-4} 알킬은 1 내지 4개 탄소를 포함하는 알킬 쇠를 말한다. C_{1-6} 알킬은 1 내지 6개 탄소를 포함하는 알킬 쇠를 말한다.

[0060] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로알킬"(즉, 할로- C_{1-4} 알킬)은 본원에서 정의되는 바와 같은 하나 이상의 할로기로 치환된, 본원에서 정의되는 바와 같은 알킬(즉, C_{1-4} 알킬)을 말한다. 바람직하게는, 할로알킬은 모노할로알킬, 디할로알킬 또는 폴리할로알킬일 수 있고 퍼할로알킬을 포함한다. 모노할로알킬은 알킬기 내에 하나의 요오도, 브로모, 클로로 또는 플루오로를 가질 수 있다. 디할로알킬기 및 폴리할로알킬기는 알킬 내에 둘 이상의 동일한 할로 원자 또는 상이한 할로기의 조합을 가질 수 있다. 바람직하게는, 폴리할로알킬은 12, 또는 10, 또는 8, 또는 6, 또는 4, 또는 3, 또는 2개까지의 할로기를 포함한다. 할로알킬의 대표적인 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 클로로메틸, 디클로로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로메틸, 헥사플루오로메틸, 디플루오로클로로메틸, 디클로로플루오로메틸, 디플루오로에틸, 디플루오로프로필, 디클로로에틸 및 디클로로프로필이다. 용어 "할로- C_{1-4} 알킬"은 1 내지 4개 탄소 원자를 갖고 하나 이상의 할로기로 치환된 탄화수소를 의미한다.

[0061] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "하이드록시알킬"(즉, 하이드록시- C_{1-4} 알킬)은 본원에서 정의되는 바와 같은 하나 이상의 하이드록시기로 치환된, 본원에서 정의되는 바와 같은 알킬(즉, C_{1-4} 알킬)을 말한다.

[0062] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알콕시알킬"(즉, C_{1-4} 알콕시 C_{1-4} 알킬)은 본원에서 정의되는 바와 같은 하나 이상의 알콕시기(즉, C_{1-4} 알콕시)로 치환된, 본원에서 정의되는 바와 같은 알킬(즉, C_{1-4} 알킬)을 말한다.

[0063] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "알콕시"는(즉 라디칼 알킬-O-를 의미하고, 여기에서 알킬은 본원에서 위에 정의된다. 알콕시의 대표적인 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 2-프로톡시, 부톡시, *tert*-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 사이클로프로필옥시-, 사이클로헥실옥시- 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 알콕시기는 약 1 내지 8개, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 4개 탄소 원자를 갖는다.

[0064] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "할로알콕시"(즉, 할로- C_{1-4} 알콕시)는 본원에서 정의되는 바와 같은 하나 이상의 할로기로 치환된, 본원에서 정의되는 바와 같은 알콕시를 말한다.

[0065] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 " C_{3-5} 사이클로알킬"은 포화되거나 불포화되지만 비-방향족인 3 내지 5개 탄소 원자의 모노사이클릭 탄화수소를 말한다. 예시적인 모노사이클릭 탄화수소는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥세닐을 포함한다.

[0066] 헤테로아릴이라는 용어는 탄소 원자 및 1 내지 4개 헤테로원자로부터 선택되는 5 또는 6개 고리 구성원을 포함하는 모노사이클릭 헤테로아릴을 포함하고, 각각의 헤테로원자는 O, N 또는 S로부터 독립적으로 선택되는데, 여기에서 S 및 N은 다양한 산화 상태로 산화될 수 있다. 헤테로아릴 라디칼은 탄소 원자 또는 헤테로원자를 통해(예를 들어, N을 통해) 결합할 수 있다. 전형적인 모노사이클릭 헤테로아릴기는 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사-2,3-디아졸릴, 옥사-2,4-디아졸릴, 옥사-2,5-디아졸릴, 옥사-3,4-디아졸릴, 티아-2,3-디아졸릴, 티아-2,4-디아졸릴, 티아-2,5-디아졸릴, 티아-3,4-디아졸릴, 3-, 4-, 또는 5-이소티아졸릴, 2-, 4-, 또는 5-옥사졸릴, 3-, 4-, 또는 5-이속사졸릴, 3- 또는 5-1,2,4-트리아졸릴, 4- 또는 5-1,2,3-트리아졸릴, 테트라졸릴, 2-, 3-, 또는 4-피리딜, 3- 또는 4-피리다지닐, 3-, 4-, 또는 5-피라지닐, 2-피라지닐, 2-, 4-, 또는 5-피리미디닐을 포함한다.

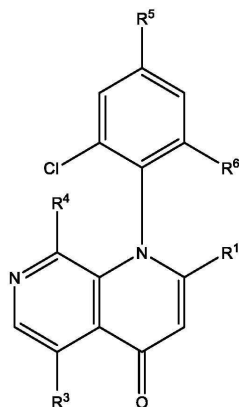
[0067] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "헤테로사이클릴"은 4, 5, 6, 또는 7원 모노사이클릭이고, O, S 및 N으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는, 선택적으로 치환된 포화 또는 불포화 비-방향족(부분 불포화) 고리이고, 여기에서 N 및 S는 또한 다양한 산화 상태로 선택적으로 산화될 수 있다. 헤테로사이클릴 라디칼은 탄소 원자 또는 헤테로원자(예를 들어, N)를 통해 결합될 수 있다. 일 구현 예에서, 헤테로사이클릴 모이어티는 4 내지 7개 고리 원자를 포함하고 O, S 또는 N으로부터 선택되는 추가의 헤테로원자를 선택적으로 포함하는 포화 모노사이클릭 고리를 나타낸다. 헤테로사이클릭기는 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 부착될 수 있다. 헤테로사이클의 예는 디하이드로푸라닐, 디옥솔라닐, 디옥사닐, 디티아닐, 피페라

지닐, 피롤리딘, 디하이드로피라닐, 옥사티올라닐, 디티올란, 옥사티아닐, 티오모르폴리노, 옥시라닐, 아지리디닐, 옥세타닐, 옥세파닐, 아제티디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티오페닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로피라닐, 피페리디닐, 모르폴리노, 피페라지닐, 아제피닐, 옥사피닐, 옥사아제파닐, 옥사티아닐, 티에파닐, 아제파닐, 디옥세파닐, 및 디아제파닐을 포함한다.

[0068] 본 발명의 다양한(열거된) 구현예가 본원에 기술된다. 각각의 구현예에 명시된 특징은 다른 명시된 특징과 조합하여 본 발명의 추가의 구현예를 제공할 수 있음이 인정될 것이다.

[0069] 구현예 2에서, 본 발명은 R^1 및 R^3 내지 R^6 이 구현예 1에서 정의된 바와 같은 화학식 II를 갖는 구현예 2에 따른 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

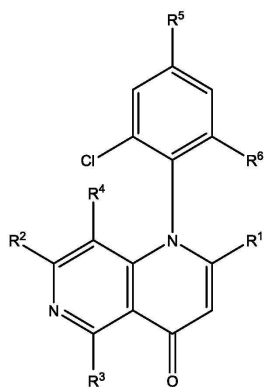
[0070] [화학식 II]



[0071]

[0072] 구현예 3에서, 본 발명은 R^1 내지 R^6 이 구현예 1에서 정의된 바와 같은 화학식 III을 갖는 구현예 1에 따른 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

[0073] [화학식 III]



[0074]

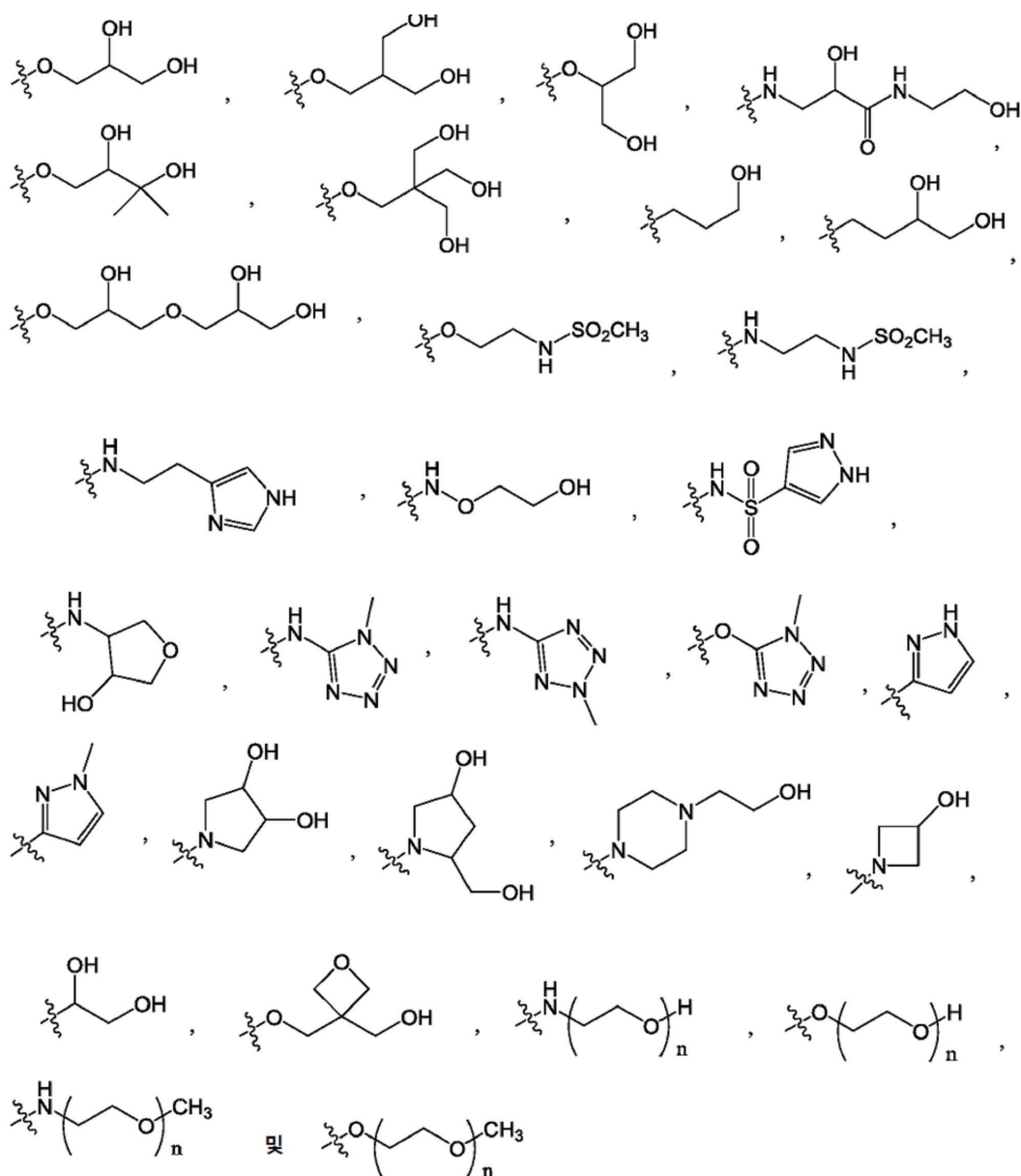
[0075] 구현예 4에서, 본 발명은 R^1 이 CH_3 , 사이클로프로필 $-CH_2OH$ 또는 $CH=NH-OH$ 인, 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 따른 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[0076] 구현예 4A에서, 본 발명은 R^1 이 CH_3 또는 $-CH_2OH$ 인 구현예 4에 따른 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[0077] 구현예 4B에서, 본 발명은 R^1 이 $-CH_2OH$ 인 구현예 4에 따른 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

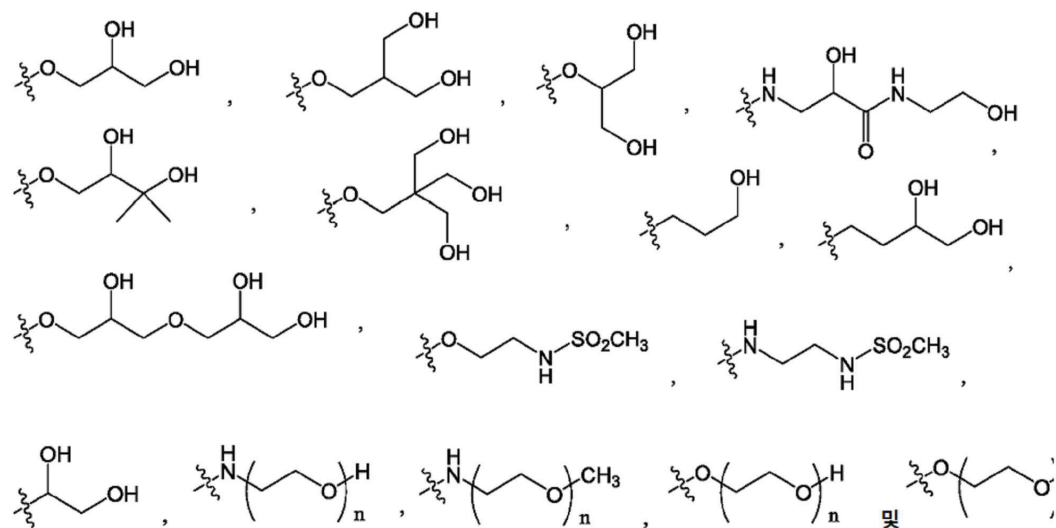
[0078] 구현예 5에서, 본 발명은 R^2 가 H 또는 $-NH-CH_3$ 인, 구현예 1, 3, 4, 4A 및 4B 중 어느 하나에 따른 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

- [0079] 구현예 5A에서, 본 발명은 R^2 가 H인 구현예 5에 따른 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0080] 구현예 6에서, 본 발명은 R^4 가 H 또는 할로인, 구현예 1 내지 5, 4A, 4B 및 5A 중 어느 하나에 따른 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0081] 구현예 6A에서, 본 발명은 R^4 가 Cl인 구현예 6에 따른 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0082] 구현예 7에서, 본 발명은 R^5 가 H, F, CN, 티오모르폴린 또는 OH로 치환된 C_{2-4} 알킬닐인, 구현예 1 내지 6, 4A, 4B, 5A 및 6A 중 어느 하나에 따른 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0083] 구현예 7A에서, 본 발명은 R^5 가 H, F 또는 CN인 구현예 7에 따른 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0084] 구현예 8에서, 본 발명은 R^6 가 Cl 또는 CN인, 구현예 1 내지 7, 4A, 4B, 5A, 6A 및 7A 중 어느 하나에 따른 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0085] 구현예 8A에서, 본 발명은 R^6 가 Cl인 구현예 7에 따른 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0086] 구현예 9에서, 본 발명은 R^3 가 하이드록시 C_{1-6} 알킬, 하이드록시 C_{1-6} 알콕시, $-O-(CH_2CH_2-O)_nH$, $-O-(CH_2CH_2-O)_mCH_3$, $-NH-(CH_2CH_2O)_nH$, $-NH-(CH_2CH_2-O)_mCH_3$, 하이드록실로 치환된 아제티딘, 하이드록실 및 하이드록시 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환기로 치환된 피롤리딘; 또는 하이드록시 C_{1-4} 알킬로 치환된 피페라진인, 구현예 1 내지 8, 4A, 4B, 5A, 6A, 7A 및 8A 중 어느 하나에 따른 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0087] 구현예 10에서, 본 발명은 R^3 가 다음 기로부터 선택되는 것인, 구현예 1 내지 8, 4A, 4B, 5A, 6A, 7A 및 8A 중 어느 하나에 따른 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



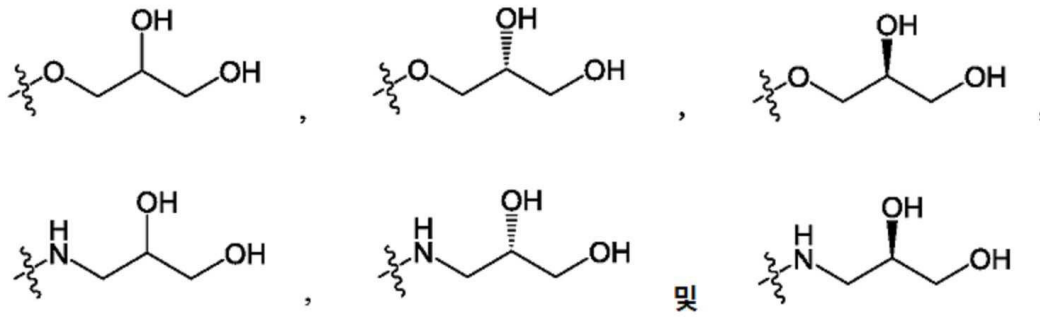
[0088]

[0089] 구현예 10A에서, 본 발명은 R^3 가 다음 기로부터 선택되는 것인 구현예 10에 따른 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:



[0090]

[0091] 구현예 11에서, 본 발명은 R^3 가 다음으로부터 선택되는 것인 구현예 10에 따른 화합물에 관한 것이다:



[0092]

[0093] 구현예 12에서, 본 발명은 R^1 이 CH_3 또는 CH_2OH 이고, R^2 가 H이고, R^3 가 $-OR^a$ 또는 $-NHR^b$ 이고, R^4 가 Cl이고, R^5 가 H 또는 F이고 R^6 가 Cl인 화학식 III의 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[0094] 구현예 13에서, 본 발명은 하기 실시예 1 내지 93에서 기술되는 특정 화합물로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.

[0095] 구현예 13A에서, 본 발명은 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

[0096] 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-5-((3-(하이드록시메틸)옥세탄-3-일)메톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

[0097] N-(2-((8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-5-일)옥시)에틸)메탄술폰아미드;

[0098] 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

[0099] 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-5-((2-(메틸술포닐)에틸)아미노)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

[0100] 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-카르보나이트릴;

[0101] 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

[0102] 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로필)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

[0103] 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(1,2-디하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온; 및

[0104] 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온.

[0105] 구현예 13B에서, 본 발명은 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

[0106] (R)- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

[0107] (S)- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온; 및

[0108] 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온.

[0109] 구현예 13C에서, 본 발명은 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:

[0110] (S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

[0111] (R)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;

- [0112] 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온.
- [0113] 구현예 13D에서, 본 발명은 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:
- [0114] (R)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- [0115] (S)- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온; 및
- [0116] 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온.
- [0117] 구현예 13E에서, 본 발명은 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:
- [0118] (R)-
- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로필)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- [0119] (S)-
- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로필)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온; 및
- [0120] 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로필)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온.
- [0121] 구현예 13F에서, 본 발명은 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다:
- [0122] (R)- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(1,2-디하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온;
- [0123] (S)- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(1,2-디하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온; 및
- [0124] 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(1,2-디하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온.
- [0125] 구현예 14에서, 본 발명은 실시예 1의 수화물 결정 형태 B이다.
- [0126] 구현예 15에서, 본 발명은 약 22℃의 온도 및 1.5418 Å의 x-선 파장 λ 에서 측정된 $14.294 \pm 0.2^\circ$, $18.666 \pm 0.2^\circ$, $22.353 \pm 0.2^\circ$, $24.878 \pm 0.2^\circ$, $26.163 \pm 0.2^\circ$, $27.106 \pm 0.2^\circ$, $27.744 \pm 0.2^\circ$ 및 $28.228 \pm 0.2^\circ$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 4개 이상의 2 θ 값($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å)을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 실시예 1의 수화물 결정 형태 B이다.
- [0127] 구현예 16에서, 본 발명은 약 22℃의 온도 및 1.5418 Å의 x-선 파장 λ 에서 측정된 $14.294 \pm 0.2^\circ$, $18.666 \pm 0.2^\circ$, $22.353 \pm 0.2^\circ$, $24.878 \pm 0.2^\circ$, $26.163 \pm 0.2^\circ$, $27.106 \pm 0.2^\circ$, $27.744 \pm 0.2^\circ$ 및 $28.228 \pm 0.2^\circ$ 로 구성되는 군으로부터 선택되는 5개 이상의 2 θ 값($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1.5418$ Å)을 포함하는 x-선 분말 회절 패턴을 특징으로 하는 실시예 1의 수화물 결정 형태 B이다.
- [0128] 구현예 17에서, 본 발명은 도 1에 나타난 X-선 분말 회절 스펙트럼과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 스펙트럼을 갖는 실시예 1의 수화물 결정 형태 B이다.
- [0129] X-선 회절 피크 위치와 관련하여 "실질적으로 동일한"이라는 용어는 전형적인 피크 위치 및 강도 변동성이 고려되는 것을 의미한다. 예를 들어, 당업자는 피크 위치(2 θ)가 전형적으로 0.2° 만큼의 어느 정도의 장치간 변동성을 보일 것임을 인정할 것이다. 종종, 변동성은 장치 교정 차이에 따라 0.2° 보다 높을 수 있을 것이다. 추가로, 당업자는 상대적 피크 강도가 장치간 변동성뿐만 아니라 결정화도, 신호 배향, 제조된 샘플 표면, 및 당업자에게 알려진 다른 인자에 기인한 변동성을 보일 것이고, 정성적 척도로만 간주되어야 할 것임을 인정할 것이다.
- [0130] 구현예 18에서, 본 발명은 도 2(핀홀 샘플 팬 사용) 및 도 3(밀봉 샘플 팬 사용)에 나타난 것과 실질적으로 동일한 시차 주사 열량측정법(DSC) 온도기록도를 갖는 실시예 1의 수화물 결정 형태 B이다.
- [0131] 구현예 19에서, 본 발명은 도 4에 나타난 것과 실질적으로 동일한 열중량 분석(TGA) 다이어그램을 갖는 실시예 1의 수화물 결정 형태 B이다.
- [0132] 출발 물질 및 절차의 선택에 따라, 화합물은 비대칭 탄소 원자의 수에 따라 가능한 입체이성체 중 하나의 형태

로, 또는 이의 혼합물로서, 예를 들어, 순수한 광학 이성체로서, 또는 라세미체 및 부분입체이성체 혼합물과 같은 입체이성체 혼합물로서 존재할 수 있다. 본 발명은 라세미 혼합물, 부분입체이성체 혼합물 및 광학적으로 순수한 형태를 포함하여, 이러한 가능한 입체이성체 모두를 포함하는 것을 의미한다. 광학적으로 활성인 (*R*)- 및 (*S*)- 입체이성체는 키랄 신포논 또는 키랄 시약을 사용하여 제조되거나, 통상의 기법을 사용하여 분해될 수 있다. 화합물이 이중 결합을 포함하는 경우, 치환기는 *E* 또는 *Z* 배열일 수 있다. 화합물이 이치환된 사이클로알킬을 포함하는 경우, 이 사이클로알킬 치환기는 시스- 또는 트랜스-배열을 가질 수 있다. 모든 호변이성체 형태 또한 포함시키고자 한다.

[0133] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "염" 또는 "염들"은 본 발명의 화합물의 산 부가염 또는 염기 부가염을 의미한다. "염"은 특히 "약제학적으로 허용 가능한 염"을 포함한다. 용어 "약제학적으로 허용 가능한 염"은 이 발명의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하고, 전형적으로 생물학적으로나 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 염을 의미한다. 많은 경우에, 본 발명의 화합물은 아미노기 및/또는 카르복실기 또는 이와 유사한 기의 존재로 인해 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다.

[0134] 약제학적으로 허용 가능한 산 부가염은 무기산 및 유기산으로 형성될 수 있다.

[0135] 염이 유도될 수 있는 무기산은, 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다.

[0136] 염이 유도될 수 있는 유기산은, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 톨루엔술폰산, 술폰살리실산 등을 포함한다.

[0137] 다른 양태에서, 본 발명은 아세테이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 브로마이드/하이드로브로마이드, 비카르보네이트/카르보네이트, 비술피이트/술피이트, 캄포스포네이트, 카프레이트, 클로라이드/하이드로클로라이드, 클로르테오필로네이트, 시트레이트, 에탄디술폰네이트, 푸마레이트, 글루세이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리콜레이트, 히푸레이트, 하이드로요오다이드/요오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우릴술피이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸술피이트, 뮤케이트, 나프토에이트, 나프실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타데카노에이트, 올리에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/하이드로겐 포스페이트/디하이드로겐 포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 프로피오네이트, 세바케이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 술폰살리실레이트, 술피이트, 타르트레이트, 토실레이트 트리페나테이트, 트리플루오로아세테이트 또는 크시나포에이트 염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

[0138] 본원에 주어진 임의의 화학식은 또한 비표지 형태뿐만 아니라 동위원소 표지된 형태의 화합물을 나타내고자 한다. 동위원소 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 교체된 것을 제외하고는 본원에 주어진 화학식으로 나타낸 구조를 갖는다.

[0139] 본 발명의 화합물로 포함될 수 있는 동위원소는, 예를 들어, 수소의 동위원소를 포함한다.

[0140] 추가로, 더 무거운 동위원소, 특히 중수소(즉, ^2H 또는 D)로의 치환은 더 큰 대사 안정성으로부터 야기되는 특정 치료적 장점, 예를 들어, 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여량 요건 또는 치료 지수 또는 내약성의 개선을 제공할 수 있다. 이 맥락에서 중수소는 화학식 I, II 또는 III의 화합물의 치환기로서 간주되는 것으로 이해된다. 중수소의 농도는 동위원소 농축 인자에 의해 정의될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "동위원소 농축 인자(isotopic enrichment factor)"는 특정 동위원소의 동위원소 존재율과 천연 존재율 사이의 비율을 의미한다. 이 발명의 화합물에서 치환기가 중수소인 것으로 표시되는 경우, 이러한 화합물은 각각의 지정된 중수소 원자에 대하여 적어도 3500(각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 포함), 적어도 4000(60% 중수소 포함), 적어도 4500(67.5% 중수소 포함), 적어도 5000(75% 중수소 포함), 적어도 5500(82.5% 중수소 포함), 적어도 6000(90% 중수소 포함), 적어도 6333.3(95% 중수소 포함), 적어도 6466.7(97% 중수소 포함), 적어도 6600(99% 중수소 포함), 또는 적어도 6633.3(99.5% 중수소 포함)의 동위원소 농축 인자를 갖는다. 용어 "동위원소 농축 인자"는 중수소에 대하여 기술되는 것과 동일한 방식으로 임의의 동위원소에 적용될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0141] 본 발명의 화합물로 포함될 수 있는 동위원소의 다른 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소, 및 염소의 동위원소, 예를 들어, 각각 ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I 를 포함한다. 따라서 본 발명은, 예를 들어, ^3H 및 ^{14}C 와 같은 방사성 동위원소를 포함하는 하나 이상의 임의의 전술한 동위원소를 포함하는

화합물, 또는 ^2H 및 ^{13}C 와 같은 비-방사성 동위원소가 존재하는 것들을 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 동위원소 표지 화합물은 대사 연구(^{14}C 사용), 반응 동역학 연구(예를 들어, ^2H 또는 ^3H 사용), 약물 또는 기질 조직 분포 분석을 포함하는 검출 또는 이미징 기법, 예를 들어 양전자 방출 단층촬영(PET) 또는 단일-광자 방출 컴퓨터 단층촬영(SPECT), 또는 환자의 방사성 처치에 유용하다. 특히, ^{18}F 또는 표지 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있다. 동위원소-표지된 화학식 I의 화합물은 일반적으로 당업자에게 알려진 통상의 기법에 의하거나 첨부된 실시예 및 제조에 기술된 것과 유사한 공정에 의해 적절한 동위원소-표지 시약을 이전에 이용된 비-표지 시약 대신 사용하여 제조될 수 있다.

[0142] 본 발명에 따른 약제학적으로 허용 가능한 용매화물은 결정화의 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것들, 예를 들어, D_2O , d_6 -아세톤, d_6 -DMSO를 포함한다.

[0143] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적 조성물"은 경구 또는 비경구 투여에 적합한 형태인, 적어도 하나의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 의미한다.

[0144] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용 가능한 담체"는 약제학적 조성물의 제조 또는 사용에 유용한 물질을 의미하고, 예를 들어, 적합한 희석제, 용매, 분산 매질, 계면활성제, 항산화제, 보존제, 등장화제, 완충제, 유화제, 흡수 지연제, 염, 약물 안정화제, 결합제, 부형제, 붕해제, 활택제, 습윤제, 감미제, 풍미제, 염료, 및 이의 조합을 포함하는데, 이는 당업자에게 알려진 바와 같을 것이다(예를 들어, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070 참조).

[0145] 본 발명의 화합물의 "치료적 유효량"이라는 용어는 대상의 생물학적 또는 의학적 반응, 예를 들어, 효소 또는 단백질 활성의 감소 또는 억제, 증상을 개선하거나, 병태를 완화하거나, 질환 진행을 늦추거나 지연시키거나, 질환을 예방하는 등의 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 하나의 비-제한적 구현예에서, 용어 "치료적 유효량"은 대상에 투여시, (1) (i) GIRK1/4 채널에 의해 매개되거나, (ii) GIRK1/4 채널 활성화와 관련되거나, (iii) GIRK1/4 채널의 활성화(정상 또는 이상)를 특징으로 하는 병태, 또는 장애 또는 질환을 적어도 부분적으로 완화, 억제, 예방 및/또는 개선하거나; (2) GIRK1/4 채널의 활성을 감소 또는 억제하거나; (3) GIRK1/4 채널의 발현을 감소 또는 억제하는 데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 의미한다. 다른 비-제한적 구현예에서, 용어 "치료적 유효량"은 세포 또는 조직, 또는 비-세포성 생물학적 물질, 또는 매질에 투여시, GIRK1/4 채널의 활성을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하거나; GIRK1/4 채널의 발현을 적어도 부분적으로 감소 또는 억제하는 데 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 의미한다.

[0146] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "대상"은 인간, 남성 또는 여성을 의미한다. 또 다른 구현예에서, 대상은 인간이다.

[0147] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "억제하다", "억제" 또는 "억제하는 것"은 주어진 병태, 증상, 또는 장애, 또는 질환의 감소 또는 억제, 또는 생물학적 활성 또는 과정의 기준선 활성의 유의미한 저하를 의미한다.

[0148] 본원에서 사용되는 바와 같이, 임의의 질환 또는 장애를 "치료하다", "치료하는 것" 또는 "치료"라는 용어는 질환 또는 장애를 완화 또는 개선하는 것(즉, 질환 또는 이의 임상 증상의 적어도 하나의 발생을 지연 또는 저지하는 것); 또는 환자가 인식할 수 없는 것을 포함하여, 질환 또는 장애와 관련된 적어도 하나의 신체적 파라미터 또는 생물지표를 완화 또는 개선하는 것을 의미한다.

[0149] 본원에서 사용되는 바와 같이, 임의의 질환 또는 장애를 "예방하다", "예방하는 것" 또는 "예방"이라는 용어는 질환 또는 장애의 예방적 처치; 또는 질환 또는 장애의 시작 또는 진행을 지연시키는 것을 의미한다.

[0150] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "a," "an," "the" 및 본 발명의 맥락에서(특히 청구범위의 맥락에서) 사용되는 유사한 용어는, 본원에서 달리 지시하거나 문맥에서 명확히 부정하지 않는 한 단수 및 복수 둘 다를 포함하도록 해석될 것이다.

[0151] 본원에 기술되는 모든 방법은, 본원에서 달리 지시하거나 문맥에서 달리 명확히 부정하지 않는 한 임의의 적절한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공되는 임의의 모든 예, 또는 예시적 언어(예를 들어, "와 같은")의 사용은 단지 본 발명을 더욱 분명히 하고자 하는 것이고 달리 청구된 발명의 범위에 대한 한정을 제기하지 않는다.

[0152] 본 발명의 화합물(들)의 임의의 비대칭 원자(예를 들어, 탄소 등)는 라세미체로 또는 거울상 이성체가

풍부하게, 예를 들어, (R)-, (S)- 또는 (R,S)-배열로 존재할 수 있다. 특정 구현예에서, 각각의 비대칭 원자는 적어도 50% 거울상 이성체 과잉, 적어도 60% 거울상 이성체 과잉, 적어도 70% 거울상 이성체 과잉, 적어도 80% 거울상 이성체 과잉, 적어도 90% 거울상 이성체 과잉, 적어도 95% 거울상 이성체 과잉, 또는 적어도 99% 거울상 이성체 과잉의 (R)- 또는 (S)- 배열을 갖는다. 불포화 이중 결합을 갖는 원자에서의 치환기는, 가능할 경우, 시스- (Z)- 또는 트랜스- (E)- 형태로 존재할 수 있다.

[0153] 따라서, 본원에 사용되는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 가능한 입체이성체, 회전 이성체, 회전장애 이성체, 호변이성체 또는 이의 혼합물 중 하나의 형태로, 예를 들어, 실질적으로 순수한 기하학적(시스 또는 트랜스) 입체이성체, 부분입체이성체, 광학 이성체(대장체), 라세미체 또는 이의 혼합물로서 존재할 수 있다.

[0154] 입체이성체의 임의의 생성된 혼합물은 구성성분의 물리화학적 차이에 근거하여, 예를 들어, 크로마토그래피 및/또는 분별 결정화에 의해, 순수하거나 실질적으로 순수한 기하 또는 광학 이성체, 부분입체이성체, 라세미체로 분리될 수 있다.

[0155] 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 생성된 라세미체는 공지 방법에 의해, 예를 들어, 광학적으로 활성인 산 또는 염기로 얻어진 이의 부분입체이성체 염의 분리에 의해 광학적 대장체(antipode)로 분해될 수 있고, 광학적으로 활성인 산성 또는 염기성 화합물이 유리된다. 특히, 염기성 모이어티는 이에 따라, 예를 들어, 광학적으로 활성인 산, 예를 들어, 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, 디-0,0'-p-톨루오일 타르타르산, 만델산, 말산 또는 캄포-10-술폰산으로 형성된 염의 분별 결정화에 의해, 본 발명의 화합물을 이들의 광학적 대장체로 분해하도록 이용될 수 있다. 라세미 생성물은 또한, 키랄 크로마토그래피, 예를 들어, 키랄 흡착제를 사용하는 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 분해될 수 있다.

[0156] 본 발명은 또한, 생체내에서 본 발명의 화합물로 전환되는 본 발명의 화합물의 전구약물을 제공한다. 전구약물은 대상에 전구 약물의 투여 후 가수분해, 대사 등과 같은 생체내 생리적 활동을 통해 이 발명의 화합물로 화학적으로 변형되는 활성 또는 비활성 화합물이다. 전구약물을 제조하고 사용하는 데 관련되는 기법 및 적합성은 당업자에게 잘 알려져 있다. 전구약물은 개념상 생물전구체 전구약물 및 담체 전구약물의 두 비-배타적인 카테고리 분류될 수 있다. *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001) 참조. 일반적으로, 생물전구체 전구약물은 상응하는 활성 약물 화합물과 비교하여 낮은 활성을 갖거나 비활성인 화합물로, 하나 이상의 보호기를 포함하고 대사 또는 가용매분해에 의해 활성 형태로 전환된다. 활성 약물 형태 및 임의의 방출된 대사 산물 둘 다 허용 가능한 낮은 독성을 가져야 할 것이다.

[0157] 담체 전구약물은 수송 모이어티를 포함하는, 예를 들어 작용 부위(들)로의 섭취 및/또는 국소적 전달을 개선하는 약물 화합물이다. 이러한 담체 전구약물에 바람직하게는, 약물 모이어티와 수송 모이어티 사이의 연결이 공유 결합이고, 전구약물은 약물 화합물보다 덜 활성이거나 비활성이고, 임의의 방출된 수송 모이어티는 허용 가능한 비-독성이다. 수송 모이어티가 섭취를 향상시키고자 하는 전구약물에서는, 전형적으로 수송 모이어티의 방출이 신속하여야 할 것이다. 다른 경우에는, 느린 방출을 제공하는 모이어티, 예를 들어, 특정 폴리머 또는 다른 모이어티, 예를 들어, 사이클로덱스트린을 이용하는 것이 바람직하다. 담체 전구약물은, 예를 들어, 다음 특성 중 하나 이상을 개선하기 위해 사용될 수 있다: 친유성 증가, 약리학적 작용의 지속 시간 증가, 부위-특이성 증가, 독성 및 유해 반응 저하, 및/또는 약물 제형화의 개선(예를 들어, 안정성, 수용성, 원치 않는 관능적 또는 물리화학적 특성의 억제). 예를 들어, 친유성은 (a) 하이드록실기를 친유성 카르복실산(예를 들어, 적어도 하나의 친유성 모이어티를 갖는 카르복실산)으로 에스테르화하거나, (b) 카르복실산기를 친유성 알코올(예를 들어, 적어도 하나의 친유성 모이어티를 갖는 알코올, 예를 들어, 지방족 알코올)로 에스테르화함으로써 증가시킬 수 있다. 예를 들어, 용해도는 하이드록시기를 인산으로 에스테르화함으로써 증가시킬 수 있다.

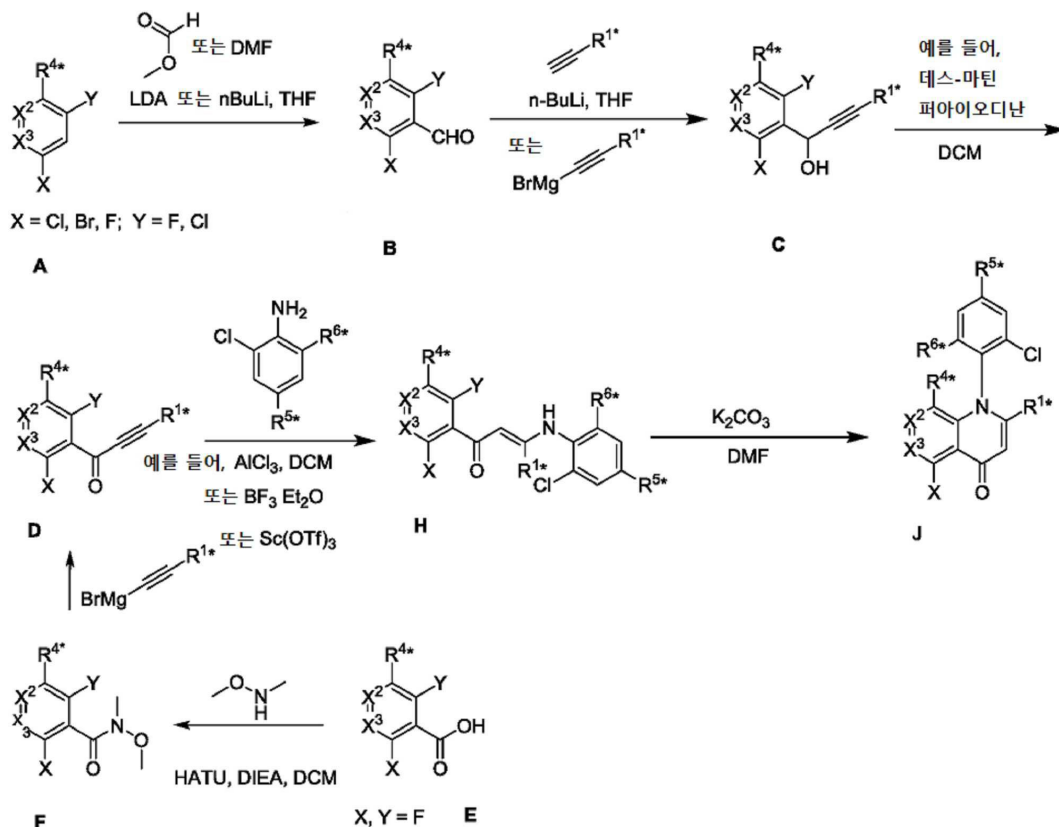
[0158] 예시적인 전구약물은, 예를 들어, 알코올 또는 페놀의 O-아실 또는 O-인산염 유도체이고, 여기에서 아실은 본원에 정의되는 바와 같은 의미를 갖는다. O-아실 전구약물의 형성에 적합한 산은, 예를 들어, 치환되거나 비치환된 알킬-, 사이클로알킬- 또는 벤질-카르복실산이다. 아민은 생체내 에스테라아제에 의해 절단되어 유리 약물 및 포름알데히드를 방출하는 아릴카르보닐옥시메틸 치환된 유도체로서 마스킹된다(Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). 더욱이, 이미다졸, 이미드, 인돌 등과 같이 산성 NH 기를 포함하는 약물은 N-아실옥시메틸기로 마스킹된다(Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). 하이드록시기는 에스테르 및 에테르로서 마스킹되고, 인접 디올은 사이클릭 아세탈 또는 케탈로서 마스킹된다. 추가로, 본 발명의 화합물은 이들의 염을 포함하여, 이들의 수화물의 형태로 얻어질 수도 있거나, 이들의 결정화에 사용된 다른 용매를 포함할 수도 있다. 본 발명의 화합물은 원래, 또는 설계상으로, 약제학적으로 허용 가능한 용매(물을 포함)와의 용매화물을 형성할 수 있고; 따라서, 본 발명은 용매화 및 비용매화 형태 둘 다를 포함하고자 한다. 용어 "용매화물"은 본 발명의

화합물(이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함함)과 하나 이상의 용매 분자의 분자 복합체를 의미한다. 이러한 용매 분자는, 수용자에게 무해한 것으로 알려진, 약제학 분야에서 통상적으로 사용되는 것들, 예를 들어, 물, 에탄올 등이다. 용어 "수화물"은 용매 분자가 물인 복합체를 의미한다.

일 구현예에서, 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 수화물 형태이다.

전형적으로, 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 아래 제공되는 반응식 B, C, D에 따라 제조될 수 있다. 요구되는 중간체 J는 아래 반응식 A에 기술되는 바와 같이 제조된다.

[반응식 A]

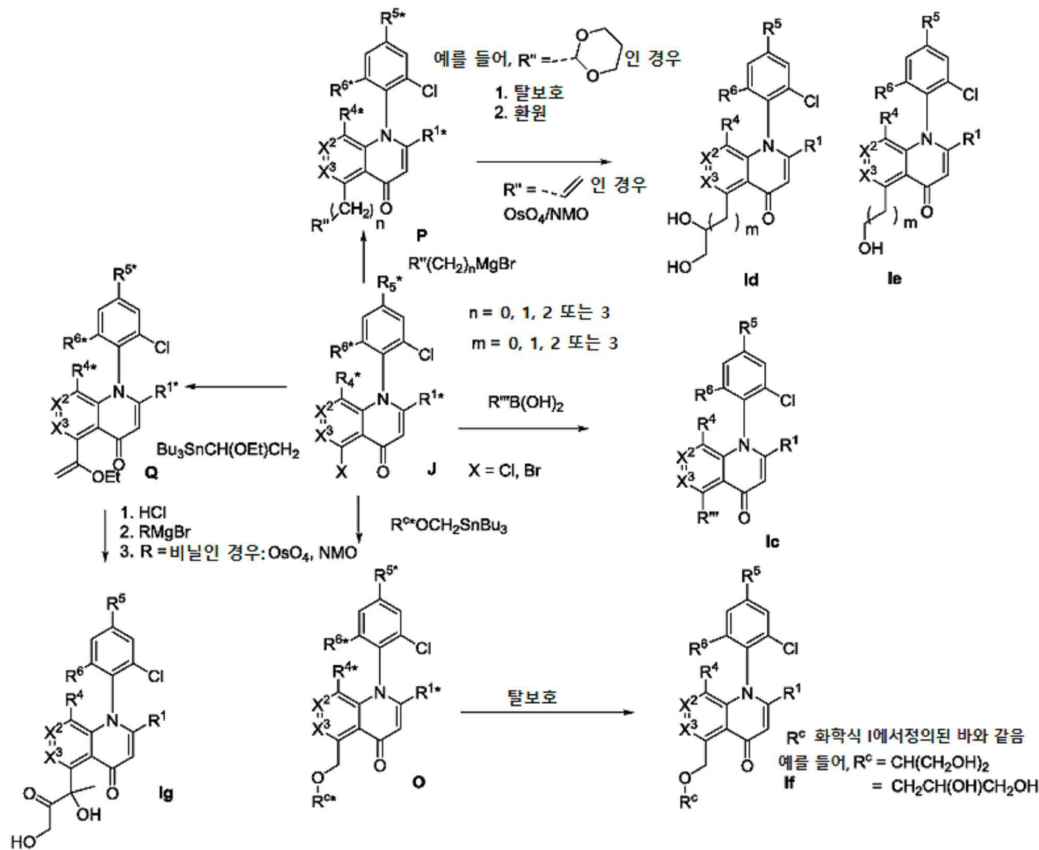


반응식 A에서 방향족 출발 물질 **A**는 강염기(예를 들어, LDA 또는 $n\text{-BuLi}$)에 의해 탈보호되고, 예를 들어, 알킬 포르메이트 또는 DMF와 반응하여 방향족 알데히드를 생성한다. 알데히드 **B**는 탈보호된 알킨(예를 들어, 그리냐르 시약 또는 리튬화된 종류)과 반응하여 벤질알코올 **C**를 제공할 수 있고, 이는 데스-마틴 피라이오디난(Dess-Martin periodinane) 시약과 같은 적절한 산화 조건 하에 케톤으로 산화된다. 대안적으로, 케톤 **D**는 방향족 산 **E**로부터 제조될 수 있는데, 방향족 산 **E**는 아민과의 커플링으로 아마이드 **F**를 형성하고, 아마이드 **F**는 적절한 그리냐르 시약과의 반응을 위한 기질이다. 루이스-촉매작용(예를 들어, AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$) 하에서 아닐린의 반응은 중간체 **H**를 제공하고, 이것은 염기성 조건(예를 들어, 탄산칼륨) 하에 고리 형성된 4-피리돈으로 환화될 수 있다.

X^2, X^3 는 발명의 내용에서 정의되는 바와 같고, R^{1*}, R^{4*}, R^{5*} 및 R^{6*} 는 발명의 내용에서 정의되는 바와 같은 R^1, R^4, R^5 및 R^6 에 대한 정의를 포함하지만, 또한 R^1, R^4, R^5 및 R^6 으로 변환될 수 있는 치환기일 수 있다.

반응식 B는 화학식 I의 화합물, 특히 R¹이 CH₂OH, CHF₂, CHO, CN, CH₃이고, R³가 -OR^a 또는 -NHR^b이고/이거나 R²가 C₁₋₄알콕시, 할로C₁₋₄알콕시 및 -NH-C₁₋₄알킬인 화학식 I의 화합물의 합성을 기술한다.

[0170] [반응식 C]

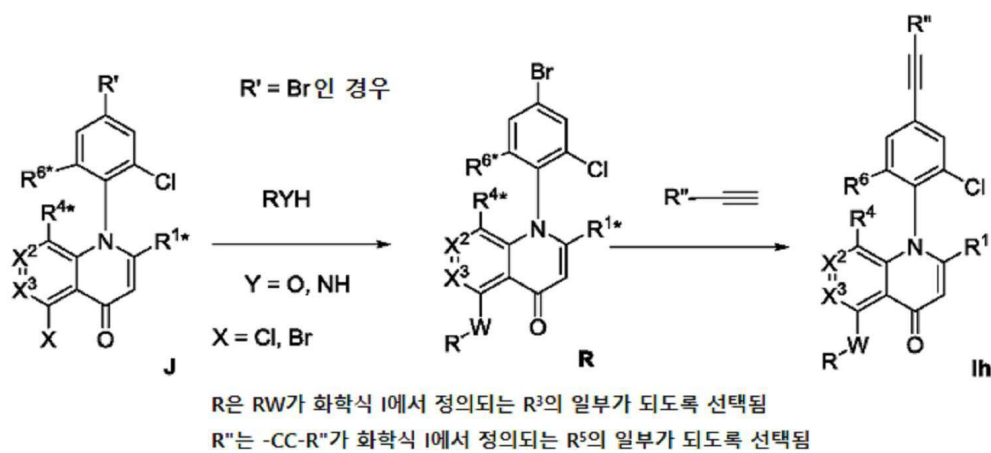


[0171]

[0172] 반응식 C에 따라, 중간체 J는 보론산과 Pd-촉매의 스즈키 커플링을 통해 일반식 Ic의 예로 커플링될 수 있고, 여기에서 R은 C-C 결합을 통해 고리 시스템에 연결된다. 대안적으로, 중간체 J는 또한, 그리냐르 시약과 반응하여 화합물 P로 될 수 있고, 이는 반응식에 나타낸 조건에 의해 화학식 Id 및 Ie의 예로 변환될 수 있다. 중간체 J와 스타닌의 반응은, 예를 들어 중간체 O 및 Q를 제공하고, 이들은 일련의 조건을 통해 일반식 If 및 Ig의 추가 예로 변환될 수 있다.

[0173] 반응식 D는 R^5 가 C_{2-6} 알킬일인 화학식 I의 화합물의 합성을 기술한다.

[0174] [반응식 D]



[0175]

[0176] 중간체 J는 친핵성 방향족 치환에 의해 화합물 R로 변환될 수 있다. Pd/Cu-촉매작용을 통한 말단 알킨과의 반응(소노가시라(Sonogashira) 커플링) 및 -필요한 경우- 차후의 보호기 처리는 일반식 Ih의 예로 생성한다.

[0177] 본 발명은 추가로 본 공정의 임의의 변형을 포함하는데, 이의 임의의 단계에서 얻을 수 있는 중간체 생성물은 출발 물질로서 사용되고 나머지 단계가 실시되거나, 출발 물질이 반응 조건 하에서 원 위치에 형성되거나, 반응

성분이 이들의 염 또는 광학적으로 순수한 물질의 형태로 사용된다.

[0178] 본 발명의 화합물 및 중간체는 또한, *당업자에게* 일반적으로 알려진 방법에 따라 서로 전환될 수 있다.

[0179] 다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 추가의 구현예에서, 조성물은 본원에 기술되는 것과 같은 적어도 2개의 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 본 발명의 목적을 위해, 달리 지칭하지 않는 한, 용매화물 및 수화물은 일반적으로 조성물로 고려된다. 바람직하게는, 약제학적으로 허용 가능한 담체는 멸균된다. 약제학적 조성물은 경구 투여, 비경구 투여, 및 직장 투여 등과 같은 특정 투여 경로를 위해 제형화될 수 있다. 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 형태(캡슐, 정제, 환제, 과립제, 산제 또는 좌제를 제한 없이 포함함), 또는 액체 형태(용액, 현탁액 또는 에멀전을 제한 없이 포함함)로 만들어질 수 있다. 약제학적 조성물은 멸균과 같은 통상의 약제학적 작업을 받을 수 있고/있거나 통상의 불활성 희석제, 활택제, 또는 완충제뿐만 아니라 보조제, 예를 들어, 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제 및 완충제 등을 포함할 수 있다.

[0180] 전형적으로, 약제학적 조성물은 다음 중 하나 이상과 함께 활성 성분을 포함하는 정제 또는 젤라틴 캡슐이다:

[0181] a) 희석제, 예를 들어, 락토오스, 텍스트로스, 수크로오스, 만니톨, 소르비톨, 셀룰로오스 및/또는 글리신;

[0182] b) 활택제, 예를 들어, 실리카, 탈크, 스테아르산, 이의 마그네슘 또는 칼슘 염 및/또는 폴리에틸렌글리콜; 정제의 경우 또한

[0183] c) 결합제, 예를 들어, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 전분 풀, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 및/또는 폴리비닐피롤리돈; 요망되는 경우

[0184] d) 봉해제, 예를 들어, 전분, 한천, 알긴산 또는 이의 나트륨염, 또는 발포 혼합물; 및

[0185] e) 흡수제, 착색제, 풍미제 및 감미제.

[0186] 정제는 분야 공지의 방법에 따라 필름 코팅되거나 장용 코팅될 수 있다.

[0187] 경구 투여에 적합한 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물을 정제, 로젠지, 수성 또는 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐, 또는 시럽이나 엘릭서의 형태로 포함한다. 경구용 조성물은 약제학적 조성물의 제조를 위한 분야 공지의 임의의 방법에 따라 제조되고 이러한 조성물은 약제학적으로 품격 있고 구미에 맞는 제제를 제공하기 위해 감미제, 풍미제, 착색제 및 보존제로 구성되는 군으로부터 선택되는 하나 이상의 물질을 포함할 수 있다. 정제는 정제의 제조에 적합한 비독성의 약제학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합된 활성 성분을 포함할 수 있다. 이들 부형제는, 예를 들어, 불활성 희석제, 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토오스, 인산칼슘 또는 인산나트륨; 과립화제 및 봉해제, 예를 들어, 옥수수 전분, 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어, 전분, 젤라틴 또는 아카시아; 및 활택제, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 또는 탈크이다. 정제는 비코팅되거나, 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연시키고 이에 의해 장기간에 걸쳐 지속 작용을 제공하도록 공지 기법으로 코팅된다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 이용될 수 있다. 경구 사용을 위한 제형은, 활성 성분이 불활성 고형 희석제, 예를 들어, 탄산칼슘, 인산칼슘 또는 카올린과 혼합되는 경질 젤라틴 캡슐로서, 또는 활성 성분이 물 또는 오일 매질, 예를 들어, 땅콩유, 유동 파라핀 또는 올리브유와 혼합되는 연질 캡슐로서 제시될 수 있다.

[0188] 특정 주사 가능 조성물은 수성 등장성 용액 또는 현탁액이고, 좌제는 지방성 에멀전 또는 현탁액으로부터 유리하게 제조된다. 상기 조성물은 멸균될 수 있고/있거나 보조제, 예를 들어, 보존제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 용해 촉진제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충제를 포함할 수 있다. 또한, 이들은 다른 치료적 가치가 있는 물질을 포함할 수도 있다. 상기 조성물은 각각 통상의 혼합, 과립화 또는 코팅 방법에 따라 제조되고, 약 0.1 내지 75%, 또는 약 1 내지 50%의 활성 성분을 포함한다.

[0189] 본 발명은 추가로 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 포함하는 무수 약제학적 조성물 및 제형을 제공하는데, 물은 특정 화합물의 분해를 용이하게 할 수 있기 때문이다.

[0190] 본 발명의 무수 약제학적 조성물 및 제형은 무수 또는 낮은 수분 함유 성분을 사용하여, 그리고 낮은 수분 또는 낮은 습도 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 무수 약제학적 조성물은 이의 무수 성질이 유지되도록 제조 및 저장될 수 있다. 따라서, 무수 조성물은 이들이 적합한 처방 키트에 포함될 수 있도록 물에 대한 노출을 방지하는 것으로 알려진 재료를 사용하여 포장된다. 적합한 포장의 예는 완전 밀봉된 포일, 플라스틱, 단위 용량 용기(예를 들어, 바이알), 블리스터 팩, 및 스트립 팩을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

- [0191] 본 발명은 추가로, 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 분해하는 속도를 감소시키는 하나 이상의 물질을 포함하는 약제학적 조성물 및 제형을 제공한다. 본원에서 "안정화제"로서 언급되는 이러한 물질은 아스코르브산과 같은 항산화제, pH 완충제, 또는 염 완충제 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.
- [0192] 본 발명의 방법:
- [0193] 유리 형태 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 형태의 화학식 I 내지 III 중 임의의 하나의 화합물은, 예를 들어 다음 섹션에 제공되는 시험관내 및 생체내 시험에서 나타내는 바와 같이, 가치 있는 약리학적 특성, 예를 들어, GIRK1/4 채널 조절 특성을 나타내고, 따라서, 치료용 또는 연구 화합물질로서, 예를 들어, 도구 화합물로서의 용도를 보여준다.
- [0194] 앞서 기술된 바와 같이, GIRK1/4는 심방세동에 대한 바람직한 항부정맥 표적으로서 확인되었다.
- [0195] 추가로, GIRK1/4 차단제는 동방/방실 결절 기능장애에 잠재적으로 유용한 것으로 기술되었는데: GIRK1/4 채널은 동방(SAN) 및 방실(AVN) 결절의 자발적 탈분극 세포의 재분극을 매개한다. 원심성 미주신경으로부터 방출된 아세틸콜린은 이들 조직에 존재하는 M2 무스카린 수용체에 결합하고, 차례로 GIRK1/4 채널에 작용하여 이들을 개방하고 세포로부터 칼륨 이온 유출을 허용한다. 이 재분극(또는 유출의 규모에 따라 과분극)은 자발적 탈분극 사이의 시기를 결정하고, 따라서 심박동수 및 AV 결절 전도 속도를 결정한다. GIRK1/4 채널의 차단은 아세틸콜린의 심박동 감소 효과에 반대할 것으로 예상되고, 이는 선택적 펩티드 GIRK1/4 차단제 테르티아핀으로 관찰되었다(Drici et al., 2000. The bee venom peptide tertiapin underlines the role of I(KACh) in acetylcholine-induced atrioventricular blocks. British journal of pharmacology 131, 569-577). 인간의 심박조율(pacemaking) 질환(예를 들어, 동기능부전 증후군)에서는 동방 또는 방실 결절이 기능장애이고, 이는 서맥 및 무수축을 포함하는 다양한 부정맥을 유도할 수 있다. GIRK1/4 차단은 이러한 부정맥을 개선할 것으로 예상될 수 있다. 예를 들어, 최근 연구에서, GIRK4의 유전적 결실은, 동방 및 방실 조직에서 자발적 탈분극을 매개하는, 소위 말하는 "퍼니 전류(funny current)"의 심장-특이적 침묵(silencing)에 의해 유도되는 심박동 생성 및 전도의 부전을 구조하는 것으로 나타났다(Mesirca et al., 2014. Cardiac arrhythmia induced by genetic silencing of 'funny' (f) channels is rescued by GIRK4 inactivation. Nature communications 5, 4664).
- [0196] 추가로, GIRK1/4 차단제는 원발성 고알도스테론증에 잠재적으로 유용한 것으로 기술되었으며: (GIRK4를 암호화하는) *KCNJ5*에서의 체세포 및 생식계열 기능획득 돌연변이는 최근 고혈압을 유도하는 병태인 원발성 알도스테론증에 연루되었다. 이들 돌연변이는 GIRK4 채널의 선택적 필터를 변화시키고 특정 부신 세포로 나트륨 이온 유입을 허용한다. 생성된 세포 탈분극은 칼슘 유입을 허용하여, 차례로 알도스테론 생산 및 분비를 증진시키고, 또한 알도스테론-분비 선종을 생성하도록 세포 증식을 유도할 수 있다(Scholl and Lifton, 2013. New insights into aldosterone-producing adenomas and hereditary aldosteronism: mutations in the K⁺ channel *KCNJ5*. Current opinion in nephrology and hypertension 22, 141-147). 따라서, 선택적 GIRK4 차단제는 이들 환자에서 나트륨 이온 유입, 및 이에 수반되는 알도스테론 분비 촉진을 방지할 수 있음이 가능하다.
- [0197] 이에 따라, 본 발명의 화합물은 심장 부정맥, 심방세동, 원발성 고알도스테론증, 고혈압 및 동기능부전 증후군으로부터 선택되는 징후의 치료에 유용할 수 있다.
- [0198] 따라서, 추가의 구현예로서, 본 발명은 요법에서의 화학식 I 내지 III 중 임의의 하나의 화합물의 용도를 제공한다. 추가의 구현예에서, 요법은 GIRK1/4 채널의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 질환은 심장 부정맥, 심방세동, 원발성 고알도스테론증, 고혈압 및 동기능부전 증후군으로부터 선택되고, 적합하게는 심방세동이다.
- [0199] 따라서, 추가의 구현예로서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 화학식 I 내지 III 중 임의의 하나의 화합물을 제공한다. 추가의 구현예에서, 요법은 GIRK1/4 채널의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 질환은 심장 부정맥, 심방세동, 원발성 고알도스테론증, 고혈압 및 동기능부전 증후군으로부터 선택되고, 적합하게는 심방세동이다.
- [0200] 다른 구현예에서, 본 발명은 치료적으로 허용 가능한 양의 화학식 I 내지 III의 임의의 화합물의 투여를 포함하는, GIRK1/4 채널의 억제에 의해 치료되는 질환의 치료 방법을 제공한다. 추가의 구현예에서, 질환은 심장 부정맥, 심방세동, 원발성 고알도스테론증, 고혈압 및 동기능부전 증후군으로부터 선택되고, 적합하게는 심방세동이다.

- [0201] 따라서, 추가의 구현예로서, 본 발명은 약제의 제조를 위한 화학식 I 내지 III 중 임의의 하나의 화합물의 용도를 제공한다. 추가의 구현예에서, 약제는 GIRK1/4 채널의 억제에 의해 치료될 수 있는 질환의 치료를 위한 것이다. 다른 구현예에서, 질환은 심장 부정맥, 심방세동, 원발성 고알도스테론증, 고혈압 및 동기능부전 증후군으로부터 선택되고, 적합하게는 심방세동이다.
- [0202] 본 발명의 일 구현예에서, 심장 부정맥, 심방세동, 원발성 고알도스테론증, 고혈압 및/또는 동기능부전 증후군, 적합하게는 심방세동의 치료에 사용하기 위한, (S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온; 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0203] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 심장 부정맥, 심방세동, 원발성 고알도스테론증, 고혈압 및/또는 동기능부전 증후군, 적합하게는 심방세동의 치료에 사용하기 위한, (R)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0204] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 심장 부정맥, 심방세동, 원발성 고알도스테론증, 고혈압 및/또는 동기능부전 증후군, 적합하게는 심방세동의 치료에 사용하기 위한, 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0205] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 심장 부정맥, 심방세동, 원발성 고알도스테론증, 고혈압 및/또는 동기능부전 증후군, 적합하게는 심방세동의 치료에 사용하기 위한, (R)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0206] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 심장 부정맥, 심방세동, 원발성 고알도스테론증, 고혈압 및/또는 동기능부전 증후군, 적합하게는 심방세동의 치료에 사용하기 위한, (S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0207] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 심장 부정맥, 심방세동, 원발성 고알도스테론증, 고혈압 및/또는 동기능부전 증후군, 적합하게는 심방세동의 치료에 사용하기 위한, 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 제공된다.
- [0208] 본 발명의 또 다른 구현예에서, 본 발명은 심장 부정맥, 심방세동, 원발성 고알도스테론증, 고혈압 및/또는 동기능부전 증후군의 치료에 사용하기 위한, 이전의 구현예 1 내지 13F 중 임의의 하나에 따른 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다.
- [0209] 본 발명의 약제학적 조성물 또는 조합은 약 50 내지 70 kg의 대상에 대하여 약 1 내지 1000 mg의 활성 성분(들), 또는 약 1 내지 500 mg 또는 약 1 내지 250 mg 또는 약 1 내지 150 mg 또는 약 0.5 내지 100 mg, 또는 약 1 내지 50 mg의 활성 성분의 단위 투여량일 수 있다. 화합물, 약제학적 조성물, 또는 이의 조합의 치료적 유효 투여량은 대상의 종, 체중, 연령 및 각각의 병태, 치료되는 장애 또는 질환 또는 이의 중증도에 의존한다. 당업자인 의사, 임상사 또는 수의사는 장애 또는 질환의 진행을 예방, 치료 또는 억제하는 데 필요한 각각의 활성 성분의 유효량을 용이하게 결정할 수 있다.
- [0210] 위에 언급된 투여량 특성은 유리하게는 포유류, 예를 들어, 마우스, 래트, 개, 원숭이, 미니 피그 또는 분리된 기관, 조직 및 이의 조제물을 사용하여 시험관내 및 생체내 시험으로 입증 가능하다. 본 발명의 화합물은 용액, 예를 들어, 수용액의 형태로 시험관내, 그리고 장으로, 비경구로, 정맥내로, 예를 들어, 현탁액, 에멀전으로서, 또는 수용액으로 생체내 적용될 수 있다. 시험관내 투여량은 약 10^{-2} 몰 내지 10^{-9} 몰 농도 사이의 범위일 수 있다. 생체내 치료적 유효량은 투여 경로에 따라 약 0.1 내지 500 mg/kg 사이, 또는 약 1 내지 100 mg/kg 사이의 범위일 수 있다.
- [0211] 본 발명에 따른 화합물의 활성은 다음의 시험관내 방법에 의해 평가할 수 있다.
- [0212] 1. **완충액:**
- [0213] a. **외부 완충액:** 10mM NaCl, 50mM 글루콘산나트륨, 80mM 글루콘산칼륨, 1.8mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 10mM HEPES, 10mM 글루코오스, pH 7.4; 오스몰농도 300 내지 310 Osm/L.
- [0214] b. **내부 완충액:** 30mM KCl, 100mM 글루콘산칼륨, 1mM MgCl₂, 10mM HEPES, 1mM EGTA, 10mM NaCl, pH 7.2; 오스몰농도 284 내지 292 Osm/L.
- [0215] 2. **화합물:**

- [0216] a. 384-웰 폴리프로필렌 플레이트에서, 100% DMSO 중 7-배 화합물 연속 희석액(10 mM 내지 20 μ M)을 제조한다.
- [0217] b. 프로파페논(Sigma Aldrich, 카탈로그 번호 P4670)을 양성 대조로서 사용하고 DMSO를 중성 대조로 사용한다.
- [0218] c. DMSO 중 화합물 1 μ l를 384-웰 폴리프로필렌 플레이트에서 65.7 μ l 외부 완충액으로 재현탁하고 몰레큘라 디바이스즈 콰트로(Molecular Devices Quattro)의 플레이트 1 섹션으로 로딩한다.
- [0219] 3. 콰트로(Quattro) 설정:
- [0220] a. 384-웰 포플레이션 패치 플레이트(Population Patch Plate)(Molecular Devices # 9000-0902)를 콰트로(Quattro)로 로딩한다.
- [0221] b. 콰트로 F-함침 트로프(trough)를 20% DMSO 및 50% EtOH로 채운다.
- [0222] c. 콰트로 완충액 트로프를 외부 완충액으로 채운다.
- [0223] d. 내부 완충액 플라스크를 콰트로 내부 완충액 배관에 부착한다.
- [0224] e. PBS(인산염 완충 염수, Ca^{++} 및 Mg^{++} 제거, pH7.4) 병을 콰트로에서 F-헤드 & E-헤드 위치에 부착한다.
- [0225] 4. 항생제:
- [0226] a. 5.6 mg 암포테리신 B(Sigma Aldrich, 카탈로그 번호 A2411)를 175 μ l DMSO에 재현탁한다.
- [0227] b. 생성된 용액을 50 mL 내부 완충액에 첨가하고, 혼합하여 콰트로의 항생제 배관 포트에 부착한다.
- [0228] 5. 세포:
- [0229] a. 다음 세포 배양 배지에서 대략 80% 융합까지 성장한 G1RK 1/4 HEK293 안정 세포(ChanTest, 14656 Neo Parkway, Cleveland, Ohio 44128로부터 입수)를 사용한다: 10%(v/v) 우태혈청, 페니실린/스트렙토마이신(100X 스톱으로부터 "1X" 농도로), 0.5 mg/mL G418 및 0.1 mg/mL 제오신 함유 DMEM.
- [0230] b. 세포를 PBS(Ca^{++} 및 Mg^{++} 제거)로 세척하고, Detachin(Genlantis, 11011 Torreyana, San Diego, CA 92121)을 사용하여 세포를 분리하고, 외부 완충액에 재현탁한다(2.0 내지 2.1×10^6 세포/mL로 5 mL 최종 용적).
- [0231] c. 콰트로의 세포 트로프로 로딩한다.
- [0232] 6. 분석 프로토콜:
- [0233] IonWorks v2 소프트웨어를 사용하여 다음 단계를 수행하도록 콰트로를 조절한다:
- [0234] a. 3.5 μ l 세포 및 3.5 μ l 외부 완충액을 콰트로 패치 플레이트의 웰에 첨가한다.
- [0235] b. 암포테리신 B 및 내부 완충액을 세포로 순환시킨다.
- [0236] c. 다음 전압 프로토콜을 적용한다: 펄스 1: 300 밀리초(ms) 동안 15mV, 이어서 펄스 2: 400 ms 동안 -120mV, 다음에 펄스 3: 400 ms 동안 -15mV, 그리고 최종적으로 펄스 4: -120mV로부터 40mV까지 500 ms에 걸쳐(이것은 전압 램프임).
- [0237] d. 펄스 1의 출발로부터 1200 내지 1220 ms 사이의 시점에서(즉, 전압 램프 시기 동안) 내부로의 칼륨 전류의 규모를 측정.
- [0238] e. 3.5 μ l의 희석된 화합물(또는 DMSO)를 웰에 첨가하고 단계 c 내지 d를 반복한다(최종 화합물 농도는 50 μ M 내지 0.1 μ M, 강력한 화합물은 0.5 μ M 내지 0.01 μ M이고 각 농도는 4중 시험함 - 즉, 4개의 별도 웰에서).
- [0239] f. 화합물-전 대 화합물-후 전류 규모 사이의 차이는 G1RK1/4 억제제의 척도를 제공한다.
- [0240] 7. 데이터 분석:
- [0241] IC_{50} 값은 표준 데이터 분석 소프트웨어를 사용하여 화합물 농도의 함수로서 (DMSO만의 대조에 대하여 정규화된) 전류 억제제의 백분율을 도시하여 계산한다.
- [0242] 시험 분석 No. 1을 사용하여(이 출원에 기술된 바와 같이) 본 발명의 화합물은 아래 제공되는 표 1에 따른 억제 효능을 나타낸다.

표 1 화합물의 억제 활성

실시예	GIRK1/4 IC ₅₀ (μ M)	실시예	GIRK1/4 IC ₅₀ (μ M)
1	0.1044	51	0.041
2	0.159	52	0.073
3	0.131	53	0.028
4	0.141	54	0.029
5	0.235	55	0.054
6	0.099	56	0.197

7	0.431	57	0.032
8	0.351	58	0.017
9	0.257	59	0.014
10	0.120	60	0.261
11	0.073	61	0.068
12	0.036	62	0.013
13	0.071	63	0.016
14	0.052	64	0.97
15	0.025	65	0.39
16	0.176	66	0.034
17	0.060	67	0.168
18	1.855	68	0.234
19	0.098	69	0.115
20	0.173	70	3.052
21	0.154	71	0.176
22	0.148	72	0.28
23	0.344	73	0.329
24	0.253	74	0.069
25	0.146	75	0.214
26	0.031	76	0.355
27	0.150	77	0.366
28	0.039	78	0.352
29	0.505	79	0.299
30	0.025	80	0.365
31	0.1	81	0.023
32	0.033	82	0.147
33	0.1	83	0.278
34	0.240	84	0.116
35	0.035	85	0.019
36	0.009	86	0.037
37	0.006	87	2.265
38	0.008	88	1.227
39	0.015	89	0.024
40	0.013	90	0.327

41	0.028	91	0.04
42	0.015	92	0.047
43	0.026	93	0.046
44	0.056		
45	0.149		
46	0.128		
47	0.059		
48	0.009		
49	0.042		
50	0.011		

[0245]

[0246]

본 발명의 조합:

[0247]

본 발명의 화합물은 하나 이상의 다른 치료제와 동시에, 또는 이전이나 이후에 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 다른 작용제와 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 별개로, 또는 다른 작용제와 동일한 약제학적 조성물 내에서 함께 투여될 수 있다. 치료제는, 예를 들어, 화학적 화합물, 펩티드, 항체, 항체 단편 또는 핵산으로, 본 발명의 화합물과 조합으로 환자에 투여시 치료적으로 활성이거나 치료적 활성을 향상시킨다.

[0248]

일 구현예에서, 본 발명은 요법에서의 동시, 별개 또는 순차적 사용을 위한 조합 제제로서 화학식 I 내지 III 중 임의의 하나의 화합물 및 적어도 하나의 다른 치료제를 포함하는 생성물을 제공한다. 일 구현예에서, 요법은 GIRK1/4 채널의 억제에 대하여 반응성인 질환 또는 병태의 치료이다. 조합 제제로서 제공되는 생성물은, 화학식 I 내지 III 중 임의의 하나의 화합물 및 다른 치료제(들)를 동일한 약제학적 조성물에 함께 포함하는 조성물, 또는 화학식 I 내지 III 중 임의의 하나의 화합물 및 다른 치료제(들)를 별개의 형태로, 예를 들어, 키트의 형태로 포함하는 조성물을 포함한다.

[0249]

일 구현예에서, 본 발명은 화학식 I 내지 III 중 임의의 하나의 화합물 및 다른 치료제(들)를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 선택적으로, 약제학적 조성물은 위에 기술된 바와 같은 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다.

[0250]

일 구현예에서, 본 발명은, 둘 이상의 별개의 약제학적 조성물을 포함하고, 이중 적어도 하나가 화학식 I 내지 III 중 임의의 하나의 화합물을 포함하는 키트를 제공한다. 일 구현예에서, 키트는 상기 조성물을 별개로 보유하기 위한 수단, 예를 들어, 용기, 분리된 병, 또는 분리된 호일 패킷을 포함한다. 이러한 키트의 예는 정제, 캡슐 등의 포장에 전형적으로 사용되는 블리스터 팩이다.

[0251]

본 발명의 키트는 상이한 제형, 예를 들어, 경구 및 비경구로 투여하기 위해, 별개의 조성물을 상이한 투약 간격으로 투여하기 위해, 또는 별개의 조성물을 서로에 대해 적정하기 위해 사용될 수 있다. 순응도를 돕기 위해, 본 발명의 키트는 전형적으로 투여 지침서를 포함한다.

[0252]

본 발명의 조합 요법에서, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 동일하거나 상이한 제조자에 의해 제조 및/또는 제형화될 수 있다. 더욱이, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제는 (i) 의사에게 조합 생성물의 배포 전(예를 들어, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제를 포함하는 키트의 경우); (ii) 투여 직전에 의사 자신에 의해(또는 의사의 지시 하에); (iii) 예를 들어, 본 발명의 화합물 및 다른 치료제의 순차적 투여 중 환자 자신에서, 조합 요법으로 합해질 수 있다.

[0253]

따라서, 본 발명은 GIRK1/4 채널의 억제에 대하여 반응성인 질환 또는 병태를 치료하기 위한 화학식 I 내지 III 중 임의의 하나의 화합물의 용도를 제공하고, 여기에서 약제는 다른 치료제와 함께 투여하기 위해 제조된다. 본 발명은 또한, GIRK1/4 채널의 억제에 대하여 반응성인 질환 또는 병태를 치료하기 위한 다른 치료제의 용도를 제공하고, 여기에서 약제는 화학식 I 내지 III 중 임의의 하나의 화합물과 함께 투여된다.

[0254]

본 발명은 또한, GIRK1/4 채널의 억제에 대하여 반응성인 질환 또는 병태의 치료 방법에 사용하기 위한 화학식 I 내지 III 중 임의의 하나의 화합물을 제공하고, 여기에서 화학식 I, II 또는 III의 화합물은 다른 치료제와 함께 투여하기 위해 제조된다. 본 발명은 또한, GIRK1/4 채널의 억제에 대하여 반응성인 질환 또는 병태의 치료 방법에 사용하기 위한 다른 치료제를 제공하고, 여기에서 다른 치료제는 화학식 I 내지 III 중 임의의 하나의

화합물과 함께 투여하기 위해 제조된다. 본 발명은 또한, GIRK1/4 채널의 억제에 대하여 반응성인 질환 또는 병태의 치료 방법에 사용하기 위한 화학식 I 내지 III 중 임의의 하나의 화합물을 제공하고, 여기에서 화학식 I의 화합물이 다른 치료제와 함께 투여된다. 본 발명은 또한, GIRK1/4 채널의 억제에 대하여 반응성인 질환 또는 병태의 치료 방법에 사용하기 위한 다른 치료제를 제공하고, 여기에서 다른 치료제는 화학식 I 내지 III 중 임의의 하나의 화합물과 함께 투여된다.

[0255] 본 발명은 또한, GIRK1/4 채널의 억제에 대하여 반응성인 질환 또는 병태를 치료하기 위한 화학식 I 내지 III 중 임의의 하나의 화합물의 용도를 제공하고, 여기에서 환자는 이전에(예를 들어, 24시간 이내에) 다른 치료제로 치료받았다. 본 발명은 또한, GIRK1/4 채널의 억제에 대하여 반응성인 질환 또는 병태를 치료하기 위한 다른 치료제의 용도를 제공하고, 여기에서 환자는 이전에(예를 들어, 24시간 이내에) 화학식 I, II 또는 III의 화합물로 치료받았다.

[0256] 일 구현예에서, 다른 치료제는 다음으로부터 선택된다:

[0257] 임의의 다른 항부정맥제, 예를 들어, 클래스 I 약제(예를 들어, 퀴니딘, 리도카인, 및 프로파페논), 클래스 II 약제(예를 들어, 프로프라놀롤), 클래스 III 약제(예를 들어, 소탈롤, 도페틸리드, 아마오다론, 드로네다론, 부디오다론, 아지밀리드 및 이부틸리드), 클래스 IV 약제(예를 들어, 딜티아젠펜 및 베라파밀), "클래스 V 약제"(예를 들어, 아테노신), 강심 배당체(예를 들어, 디기탈리스 및 와베인) 및 심방 불응기에 영향을 미치는 기타 약물(예를 들어, WO2013112932에 기술된 것과 같은 $I_{Na, Late}$ 차단제); 섬유소용해의 활성화제와 같은 항혈전제를 포함하는 지혈 조절제; 트롬빈 억제제; 인자 VIIa 억제제; 항응고제, 예를 들어, 비타민 K 길항제(예를 들어, 와파린), 헤파린 및 이의 저분자량 유사체(예를 들어, 달테파린), 인자 Xa 억제제(예를 들어, 리바록사반 및 아픽사반), 및 직접적 트롬빈 억제제(예를 들어, 아르가트로반); 항혈소판제, 예를 들어 사이클로옥시게나아제 억제제(예를 들어, 아스피린 및 NSAID), 아테노신 디포스페이트(ADP) 수용체 억제제(예를 들어, 클로피도그렐), 포스포디에스테라아제 억제제(예를 들어, 실로스타졸), 당단백질 IIB/IIA 억제제(예를 들어, 티로피반), 및 아테노신 재흡수 억제제(예를 들어, 디피리다몰); 이상지질혈증 치료제, 예를 들어 HMG-CoA 리덕타아제 억제제(스타틴 계열) 및 기타 콜레스테롤-저하제; PPAR α 효능제(피브레이트, 예를 들어, 캄피프로질 및 페노피브레이트); 담즙산 분리제(예를 들어, 콜레스티라민); 콜레스테롤 흡수 억제제(예를 들어, 식물 스테롤(즉, 피토스테롤), 합성 억제제); 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질(CETP) 억제제; 회장 담즙산 수송 시스템 억제제(IBAT 억제제); 담즙산 결합 수지; 니코틴산(나이아신) 및 이의 유사체; 항산화제; 및 오메가-3 지방산; 아드레날린 작용성 수용체 길항제, 예를 들어 베타 차단제(예를 들어, 아테놀롤), 알파 차단제(예를 들어, 독사조신), 및 알파/베타 혼합 차단제(예를 들어, 라베탈롤)를 포함하는 항고혈압제; 알파-2 효능제(예를 들어, 클로니딘)을 포함하는 아드레날린 작용성 수용체 효능제; 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제(예를 들어, 리시노프릴), 칼슘 채널 차단제, 예를 들어 디하이드로피리딘(예를 들어, 니페디핀), 페닐알칼로이드(예를 들어, 베라파밀), 및 벤조티아제핀(예를 들어, 딜티아젠펜); 안지오텐신 II 수용체 길항제(예를 들어, 로사르탄); 알도스테론 수용체 길항제(예를 들어, 에플레레논); 중추성 아드레날린 작용 약물, 예를 들어 중추성 알파 효능제(예를 들어, 클로니딘); 및 이노제(예를 들어, 푸로세미드); 노르아드레날린 작용성 약제(예를 들어, 펜테르민) 및 세로토닌 작용성 약제(예를 들어, 시부트라민), 췌장 리파아제 억제제(예를 들어, 오를리스타트), 마이크로스وم 전달 단백질(MTP) 조절제, 디아실 글리세로아실트랜스퍼라아제(DGAT) 억제제, 및 칸나비노이드(CBI) 수용체 길항제(예를 들어, 리모나반트)를 포함하는, 식욕 억제제(예를 들어, 에페드린)와 같은, 비만증 치료제; 인슐린 및 인슐린 유사체; 술폰닐우레아(예를 들어, 글리피지드) 및 식사 글루코오스 조절제(때때로 "단시간-작용 분비촉진제"로 불림), 예를 들어 메글리티니드(예를 들어, 레파글리니드 및 나테글리니드)를 포함하는 인슐린 분비촉진제; 인크레틴 작용 개선제, 예를 들어, 디펩티딜 펩티다아제 IV(DPP-4) 억제제(예를 들어, 빌다글립틴, 시타글립틴, LAF237, MK-431), 및 글루카곤-유사 펩티드-I(GLP-1) 효능제(예를 들어, 엑세나티드); 과옥시좀 증식제 활성화 수용체 감마(PPAR γ) 효능제, 예를 들어 티아졸리딘디온(예를 들어, 피오글리타존 및 로시글리타존), 및 PPAR 알파, 감마 및 델타 활성의 임의의 조합 약제를 포함하는 인슐린 민감화제; 간 글루코오스 균형 조절제, 예를 들어, 비구아니드(예를 들어, 메트포르민), 프록토오스 1,6-비스포스파타아제 억제제, 글리코젠 포르포릴라아제 억제제, 글리코젠 신타아제 키나아제 억제제, 및 글루코키나아제 활성화제; 장관으로부터 글루코오스의 흡수를 감소/지연시키도록 설계된 약제, 예를 들어 알파-글루코시다아제 억제제(예를 들어, 미글리톨 및 아카보스); 글루카곤의 작용에 길항하거나 글루카곤의 분비를 감소시키는 약제, 예를 들어 아밀린 유사체(예를 들어, 프람린티드); 신장에 의한 글루코오스의 재흡수를 방지하는 약제, 예를 들어 나트륨-의존성 글루코오스 수송체 2(SGLT-2) 억제제.

[0258] 용어 "HMG-Co-A 리덕타아제 억제제"(베타-하이드록시-베타-메틸글루타릴-보조효소-A 리덕타아제 억제제)로도 불

림)는 혈액에서 콜레스테롤을 포함하는 지질 수준을 저하시키기 위해 사용될 수 있는 활성제를 포함한다. 예로는 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 콤팩틴, 달바스타틴, 디하이드로콤팩틴, 플루인도스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 메바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 심바스타틴, 및 벨로스타틴, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 포함된다.

[0259] 용어 "ACE-억제제"(안지오텐신 전환 효소 억제제로도 불림)는 안지오텐신 I의 안지오텐신 II로의 효소적 분해를 방해하는 분자를 포함한다. 이러한 화합물은 혈압의 조절 및 울혈성 심부전의 치료를 위해 사용될 수 있다. 예로는 알라세프릴, 베나제프릴, 베나제프릴라트, 캅토프릴, 세로나프릴, 실라자프릴, 텔라프릴, 에날라프릴, 에나프릴라트, 포시노프릴, 이미다프릴, 리시노프릴, 모벨토프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 스피라프릴, 데모카프릴, 및 트란돌라프릴, 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 포함된다.

[0260] 안지오텐신 II 수용체 길항제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 안지오텐신 II 수용체의 AT₁-수용체 서브타입에 결합하지만 수용체의 활성화를 초래하지 않는 활성 성분인 것으로 이해된다. AT₁ 수용체의 억제의 결과로서, 이들 길항제는, 예를 들어 항고혈압제로서, 또는 울혈성 심부전을 치료하기 위해 이용될 수 있다.

[0261] 용어 "이뇨제"는 티아지드 유도제(예를 들어, 클로로티아지드, 하이드로클로로티아지드, 메틸클로티아지드, 및 클로로탈리돈)를 포함한다.

[0262] DPP-IV는 GLP-1의 불활성화를 담당한다. 더 구체적으로, DPP-IV는 GLP-1 수용체 길항제를 생성하고 이에 의해 GLP-1에 대한 생리적 반응을 단축시킨다. GLP-1은 췌장 인슐린 분비의 주요 자극제이고 글루코오스 처리에서 직접적인 유익한 효과를 갖는다. DPP-IV 억제제는 펩티드형일 수 있거나, 바람직하게는 비-펩티드형일 수 있다. DPP-IV 억제제는 각각의 경우, 예를 들어 WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 및 WO 95/15309에, 각각의 경우 특히 화합물 청구항 및 실시예의 최종 생성물에 총칭적이고 구체적으로 개시되어 있고, 최종 생성물, 약제학적 제제 및 청구범위의 주제는 이에 이들 공보를 참고하여 본원에 포함된다. WO 98/19998의 실시예 3 및 WO 00/34241의 실시예 1에 각각 구체적으로 개시된 이들 화합물이 바람직하다.

[0263] GLP-1은, 예를 들어 W.E. Schmidt 등에 의해 *Diabetologia*, 28, 1985, 704-707 및 US 5,705,483에 기술된 인슐린자극성 단백질이다. 용어 "GLP-1 효능제"는 특히 US 5,120,712, US 5,118,666, US 5,512,549, WO 91/11457 및 C. Orskov 등에 의해 J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826에 개시된 GLP-1(7-36)NH₂의 변종 및 유사체를 포함한다. 추가의 예는 Arg³⁶의 카르복시-말단 아마이드 작용기가 GLP-1(7-36)NH₂ 분자의 37번째 위치에서 Gly로 교체된 GLP-1(7-37) 및 이의 변종 및 유사체를 포함하고, 여기에는 GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), 아세틸 LYS⁹-GLP-1(7-37), LYS¹⁸-GLP-1(7-37) 및, 특히 GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) 및 4-이미다조프로피오닐-GLP-1이 포함된다. 특히 바람직한 것은 Greig 등에 의해 *Diabetologia* 1999, 42, 45-50에 기술된 GLP 효능제 유사체 엑센딘-4이다.

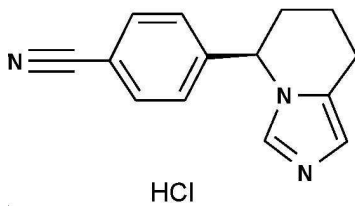
[0264] 알도스테론 합성효소 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 알도스테론의 생산을 억제하는 특성을 갖는 활성 성분인 것으로 이해된다. 알도스테론 합성효소(CYP11B2)는 부신 피질에서 알도스테론 생산의 최종 단계, 즉 11-데옥시코르티코스테론으로부터 알도스테론으로의 전환을 촉매 작용하는 미토콘드리아 사이토크롬 P450 효소이다. 소위 말하는 알도스테론 합성효소 억제제로 알도스테론 생산을 억제하는 것은 저칼륨혈증, 고혈압, 울혈성 심부전, 심방세동, 또는 심부전의 치료에 대한 성공적인 변형인 것으로 알려져 있다. 이러한 알도스테론 합성효소 억제 활성은 표준 분석법에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정된다(예를 들어, US 2007/0049616).

[0265] 알도스테론 합성효소 억제제 계열은 스테로이드성 및 비-스테로이드성 알도스테론 합성효소 억제제를 포함하고, 후자가 가장 바람직하다.

[0266] 바람직한 것은 보건 당국에 의해 승인된 알도스테론 합성효소 억제제들 또는 상업적으로 이용 가능한 알도스테론 합성효소 억제제들이다.

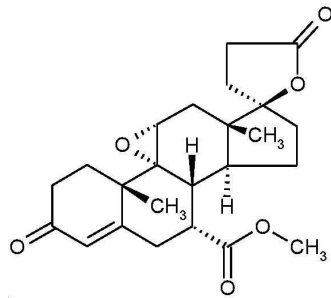
[0267] 알도스테론 합성효소 억제제 계열은 상이한 구조적 특징을 갖는 화합물을 포함한다. 예를 들어, 비-스테로이드성 아로마타제 억제제 아나스트로졸, 파드로졸(이의 (+)-거울상 이성체를 포함함) 뿐만 아니라, 스테로이드성 아로마타제 억제제 엑세메스탄으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물, 또는 각각 가능한 경우, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 언급될 수 있다.

[0268] 가장 바람직한 비-스테로이드성 알도스테론 합성효소 억제제는 하기 구조식의 파드로졸의 염산염의 (+)-거울상 이성체(US 특허 4617307 및 4889861), 또는 적절한 경우, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.



[0269]

[0270] 바람직한 스테로이드성 알도스테론 길항제는 하기 구조식의 에플레레논(EP 122232 A 참조) 또는 스피로노락톤; 또는 각각의 경우, 적절하다면, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.



[0271]

[0272] 상기 조합에 유용한 알도스테론 합성효소 억제제는, 예를 들어 US2007/0049616에, 특히 화합물 청구항 및 실시예의 최종 생성물에 충칭적이고 구체적으로 개시된 화합물 및 유사체이고, 최종 생성물, 약제학적 제제 및 청구범위의 주제는 이에 이 공보를 참고하여 본원에 포함된다.

[0273] 알도스테론 합성효소 억제제라는 용어는 또한, W02008/076860, W02008/076336, W02008/076862, W02008/027284, W02004/046145, W02004/014914, W02001/076574에 개시된 화합물 및 유사체를 포함한다.

[0274] 추가로 알도스테론 합성효소 억제제는 또한, U.S. 특허출원 US2007/0225232, US2007/0208035, US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 및 PCT 출원 W02006/005726, W02006/128853, W02006/128851, W02006/128852, W02007065942, W02007/116099, W02007/116908, W02008/119744 및 유럽 특허출원 EP 1886695에 개시된 화합물 및 유사체를 포함한다.

[0275] 용어 "CETP 억제제"는 콜레스테릴 에스테르 전달 단백질(CETP) 매개의 다양한 콜레스테릴 에스테르 및 중성지방의 HDL로부터 LDL 및 VLDL로의 수송을 억제하는 화합물을 의미한다. 이러한 CETP 억제 활성은 표준 분석법에 따라 당업자에 의해 용이하게 결정된다(예를 들어, US 특허번호 6,140,343). 예로는 US 특허번호 6,140,343 및 US 특허번호 6,197,786에 개시된 화합물(예를 들어, [2R,4S]4-[(3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메톡시카르보닐-아미노]-2-에틸-6-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로-2H-퀴놀린-1-카르복실산 에틸 에스테르(토르세트라피브); US 특허번호 6,723,752에 개시된 화합물(예를 들어, (2R)-3-{[3-(4-클로로-3-에틸-페녹시)-페닐]-[3-(1,1,2,2-테트라플루오로-에톡시)-페닐]-메틸]-아미노}-1,1,1-트리플루오로-2-프로판올); US 특허출원번호 10/807,838에 개시된 화합물; US 특허번호 5,512,548에 개시된 폴리펩티드 유도체; 각각 *J. Antibiot.*, 49(8): 815-816 (1996), 및 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6:1951-1954 (1996)에 개시된 로제노놀락톤 유도체 및 콜레스테릴 에스테르의 인산염-포함 유사체가 포함된다. 추가로, CETP 억제제는 또한, W02000/017165, W02005/095409 및 W02005/097806에 개시된 것들을 포함한다.

[0276] 다른 구현예에서, 기타 치료제는 다음으로부터 선택된다:

[0277] 임의의 다른 항부정맥제, 예를 들어, 클래스 I 약제(예를 들어, 퀸리딘, 리도카인, 및 프로파페논), 클래스 II 약제(예를 들어, 프로프라놀롤), 클래스 III 약제(예를 들어, 소탈롤, 도페틸리드, 아마오다론, 드로니다론, 부디오다론, 아지밀리드 및 이부틸리드), 클래스 IV 약제(예를 들어, 딜티아젠펜 및 베라파밀), "클래스 V 약제"(예를 들어, 아테노신), 강심 배당체(예를 들어, 디기탈리스 및 와베인) 및 심방 불응기에 영향을 미치는 기타 약물(예를 들어, W02013112932에 기술된 것과 같은 $I_{Na,Late}$ 차단제).

[0278] 본 발명의 예시:

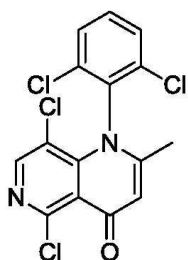
[0279] 다음 실시예는 본 발명을 예시하고자 하는 것이고, 이에 대한 제한으로 해석되지 않을 것이다. 온도는 섭씨 온

도로 주어진다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 증발은 감압 하에, 전형적으로 약 15 mmHg 내지 100 mmHg(= 20 내지 133 mbar)에서 수행된다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예를 들어 미량분석 및 분광학적 특성, 예를 들어 MS, NMR에 의해 확인된다. 사용된 약어는 해당 기술분야에서 통상적인 것들이다.

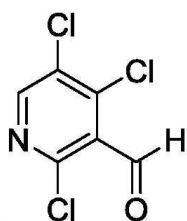
[0280]	본 발명의 화합물을 합성하기 위해 이용되는 모든 출발 물질, 구성 요소, 시약, 산, 염기, 탈수제, 용매, 및 촉매는 상업적으로 이용 가능하거나 당업자에게 알려진 유기 합성 방법에 의해 생산될 수 있다(Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). 추가로, 본 발명의 화합물은 다음 실시예에 나 타낸 바와 같이 당업자에게 알려진 유기 합성 방법에 의해 생산될 수 있다.	
[0281]	아래 실시예에서 화합물은 GIRK1/4에 대하여 약 0.01 nM 내지 약 50,000 nM, 더욱 바람직하게는 1nM 내지 10,000nM 범위의 IC ₅₀ 값을 갖는 것으로 밝혀졌다.	
[0282]	<u>약어 목록</u>	
[0283]	ACN	아세토니트릴
[0284]	aq.	수성
[0285]	BOC	<i>tert</i> -부틸옥시카르보닐
[0286]	br	넓은
[0287]	bs	넓은 단일선
[0288]	°C	섭씨 온도
[0289]	conc.	농축된
[0290]	δ	테트라메틸실란으로부터 다운필드 ppm 단위 NMR 화학적 이동
[0291]	d	이중선
[0292]	DCE	1,2-디클로로에탄
[0293]	DCM	디클로로메탄
[0294]	DEA	디에틸아민
[0295]	DIPEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민
[0296]	DMA	디메틸아세트아미드
[0297]	DMAP	4-(디메틸아미노)피리딘
[0298]	DME	디메톡시에탄
[0299]	DMEM	둘베코(Dulbecco) 변형 이글 배지
[0300]	DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
[0301]	DMSO	디메틸설폭시드
[0302]	DPPF	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센
[0303]	Et	에틸
[0304]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0305]	g	그램
[0306]	h(r)	시간
[0307]	HEPES	(4-(2-하이드록시에틸)-1-피페라진에탄술포산
[0308]	HATU	<i>O</i> -(7-아자벤조트리아졸-1-일)- <i>N,N,N',N'</i> -테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
[0309]	HRMS	고분해능 질량 분석법

[0310]	<i>i</i> -Pr	이소프로필
[0311]	L	리터
[0312]	LDA	리튬 디이소프로필아미드
[0313]	LC/MS	액체 크로마토그래피-질량 분석법
[0314]	M	몰농도
[0315]	m	다중선
[0316]	Me	메틸
[0317]	mg	밀리그램
[0318]	MHz	메가헤르츠
[0319]	min	분
[0320]	mL	밀리리터
[0321]	μ L	마이크로리터
[0322]	mmol	밀리몰
[0323]	N	노르말
[0324]	NBS	<i>N</i> -브로모숙신이미드
[0325]	NCS	<i>N</i> -클로로숙신이미드
[0326]	<i>n</i> -Bu	노르말 부틸
[0327]	<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -부틸리튬
[0328]	NMM	<i>N</i> -메틸모르폴린
[0329]	NMR	핵 자기 공명
[0330]	NMP	<i>N</i> -메틸-2-피롤리돈
[0331]	NMO	<i>N</i> -메틸모르폴린- <i>N</i> -옥사이드
[0332]	o/n	밤새
[0333]	Ph	페닐
[0334]	pH	$-\log_{10}H^{+}$ 농도
[0335]	ppm	백만분율
[0336]	q	사중선
[0337]	Rt	체류 시간
[0338]	RP-HPLC	역상 고성능 액체 크로마토그래피
[0339]	s	단일선
[0340]	SFC	초임계 유체 크로마토그래피
[0341]	sat .	포화된
[0342]	t	삼중선
[0343]	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -부틸
[0344]	TBAF	<i>tert</i> -부틸암모늄 플루오라이드

- [0345] Tf 트리플루오로메탄술포닐
- [0346] TFA 트리플루오로아세트산
- [0347] TFAA 무수 트리플루오로아세트산
- [0348] TBDMS *tert*-부틸디메틸실릴
- [0349] TEA 트리에틸아민
- [0350] temp. 온도
- [0351] THF 테트라하이드로푸란
- [0352] TLC 박막 크로마토그래피
- [0353] 액체 크로마토그래피(LC) 방법
- [0354] **LC 방법 1:** 분 단위 체류 시간(Rt)은 애질런트(Agilent) 1100 시스템에서 엑스브릿지(XBridge) C18 컬럼, 3.5 μm , 3.0x30 mm 컬럼으로 얻었다. 오븐 온도 40℃에서 H₂O(+0.05% 수산화암모늄) / CH₃CN(+0.05% 수산화암모늄) 98/2로부터 2/98까지의 구배를 1.7분에 걸쳐 적용한 다음, 0.3분(용매 흐름으로 2.0 mL/분) 동안 유지하였다.
- [0355] **LC 방법 2:** 분 단위 체류 시간(Rt)은 애질런트(Agilent) 1100 시스템에서 선파이어(Sunfire) C18 컬럼, 3.5 μm , 3.0x30 mm 컬럼으로 얻었다. 오븐 온도 40℃에서 H₂O(+0.05% 트리플루오로아세트산) / CH₃CN(+0.05% 트리플루오로아세트산) 95/5로부터 5/95까지의 구배를 1.7분에 걸쳐 적용한 다음, 0.3분(용매 흐름으로 2.0 mL/분) 동안 유지하였다.
- [0356] **LC 방법 3:** 분 단위 체류 시간(Rt)은 애질런트(Agilent) 1100 시스템에서 엑스브릿지(XBridge) C18 컬럼, 3.5 μm , 3.0x30 mm 컬럼으로 얻었다. 오븐 온도 40℃에서 H₂O(+0.05% 수산화암모늄) / CH₃CN(+0.05% 수산화암모늄) 98/2로부터 2/98까지의 구배를 1.7분에 걸쳐 적용한 다음, 0.3분(용매 흐름으로 2.0 mL/분) 동안 유지하였다.
- [0357] **LC 방법 4:** 분 단위 체류 시간(Rt)은 워터스 어퀴티(Waters AcQuity) UPLC 시스템에서 어퀴티(AcQuity) UPLC BEH C18 1.7 μm 2.1x30mm 컬럼으로 얻었다. 오븐 온도 50℃에서 H₂O(+0.05% 수산화암모늄) / CH₃CN(+0.05% 수산화암모늄) 98/2로부터 2/98까지의 구배를 1.7분에 걸쳐 적용한 다음, 0.3분(용매 흐름으로 1.0 mL/분) 동안 유지하였다.
- [0358] **중간체 1 내지 13의 합성**
- [0359] 5,8-디클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(중간체 1)



- [0360]
- [0361] 단계 1: 2,4,5-트리클로로니코틴알데히드

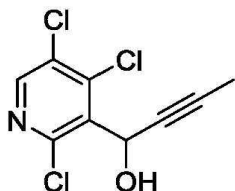


- [0362]
- [0363] THF(150 mL) 중 2,4,5-트리클로로피리딘(5 g, 27.4 mmol)의 용액에 LDA(헵탄 중 2M, 20.56 mL, 41.1 mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 다음에 THF(20 mL) 중 메틸포르메이트(8.23 g, 137 mmol)를 반응 혼합물에 신속하게 첨가한 다음 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화

NH₄Cl 수용액으로 퀀칭하고 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 10%로부터 100%까지의 EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 고체(4.2 g, 73% 수율)로서 제공하였다. ESI-MS *m/z*: 211.8 [M+H]⁺ (Rt= 0.86분, LC-방법 1)

[0364] ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm = 10.43 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

[0365] 단계 2: 1-(2,4,5-트리클로로피리딘-3-일)부트-2-인-1-올

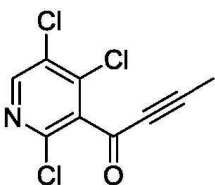


[0366]

[0367] THF(30 mL) 중 2,4,5-트리클로로니코틴알데히드(2.11 g, 10.03 mmol)의 용액에 프로프-1-인-1-일마그네슘 브로마이드(THF 중 0.5M, 26.1 mL, 13.03 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물에 포화 NH₄Cl 수용액을 첨가한 다음 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하여 물 및 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 10%로부터 100%까지의 EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(1.95 g, 78% 수율)을 제공하였다. ESI-MS *m/z*: 250.0 [M+H]⁺ (Rt = 0.94분, LC-방법 1)

[0368] ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm = 8.42 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 3.11 (bs, 1H), 1.90 (s, 3H).

[0369] 단계 3: 1-(2,4,5-트리클로로피리딘-3-일)부트-2-인-1-온

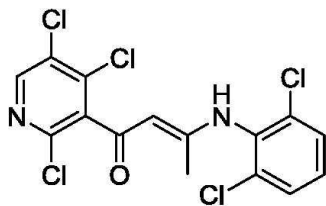


[0370]

[0371] DCM(60 mL) 중 1-(2,4,5-트리클로로피리딘-3-일)부트-2-인-1-올(3.4 g, 13.57 mmol)을 0℃까지 냉각하였다. 다음에 테스-마틴 시약(6.91g, 16.29 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 다음에 이것을 포화 NaHCO₃ 수용액으로 주의하여 퀀칭한 다음 DCM으로 희석하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 10%로부터 100%까지의 EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(2.6 g, 77% 수율)을 제공하였다. ESI-MS *m/z*: 248.0 [M+H]⁺ (Rt = 1.15분, LC-방법 1)

[0372] ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm = 8.51 (s, 1H), 2.16 (s, 3H).

[0373] 단계 4: (E)-3-((2,6-디클로로페닐)아미노)-1-(2,4,5-트리클로로피리딘-3-일)부트-2-엔-1-온



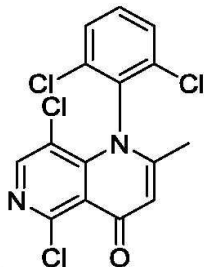
[0374]

[0375] 50 mL의 DCM 중 1-(2,4,5-트리클로로피리딘-3-일)부트-2-인-1-온(2.36 g, 9.50 mmol) 및 2,6-디클로로아닐린(1.69 g, 10.45 mmol)의 용액에 AlCl₃(1.52 g, 11.40 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 2N NaOH 용액을 반응 혼합물에 첨가하고 이것을 DCM으로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 무수

Na₂SO₄ 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 10%로부터 100%까지의 EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(2.99 g, 77%)을 제공하였다.

[0376] ESI-MS m/z : 410.9 [M+H]⁺ (Rt = 1.39분, LC-방법 1)

[0377] 단계 5: 5,8-디클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0378]

[0379] 45 mL의 DMF 중 3-((2,6-디클로로페닐)아미노)-1-(2,4,5-트리클로로피리딘-3-일)부트-2-엔-1-온(2.99 g, 7.28 mmol)의 용액에 K₂CO₃(3.02 g, 21.85 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 밤새 교반하였다. 반응물을 물로 희석하고 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 10%로부터 100%까지의 EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(1.8 g, 66% 수율)을 제공하였다. ESI-MS m/z : 375.0 [M+H]⁺ (Rt = 1.06분, LC-방법 1)

[0380] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm = 8.51 (s, 1H), 7.83 - 7.72 (m, 3H), 6.63 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 1.94 (s, 3H).

[0381] 5,8-디클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(중간체 2)



[0382]

[0383] 중간체 2를 합성 절차의 단계 4에서 2,6-디클로로-4-플루오로아닐린을 사용하는 것을 제외하고는 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하여 백색 분말을 표제 화합물로서 제공하였다.

[0384] 2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm = 8.32 - 8.76 (m, 1 H), 7.92 (d, *J*=8.31 Hz, 2 H), 6.63 (d, *J*=0.73 Hz, 1 H), 1.96 (s, 3 H).

[0385] 3,5-디클로로-4-(5,8-디클로로-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴(중간체 3)



[0386]

[0387] 중간체 3을 합성 절차의 단계 4에서 2,6-디클로로-4-시아노아닐린 및 BF₃·OEt₂을 사용하는 것을 제외하고는 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하여 황색 분말을 제공하였다.

[0388] 3: ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d_3) δ ppm = 8.33 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 6.49 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 1.95 (d, J = 0.6 Hz, 3H).

[0389] 1-(4-브로모-2,6-디클로로페닐)-5,8-디클로로-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(중간체 4)

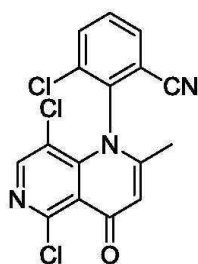


[0390]

[0391] 중간체 4를 합성 절차의 단계 4에서 4-브로모-2,6-디클로로아닐린을 사용하는 것을 제외하고는 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하여 백색 분말을 표제 화합물로서 제공하였다.

[0392] 4: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8.53 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 6.62 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H)

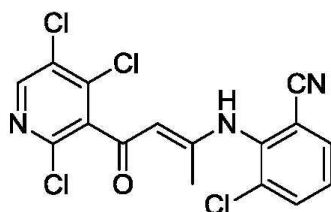
[0393] 3-클로로-2-(5,8-디클로로-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴(중간체 5)



[0394]

[0395] 중간체 5를 아래 기술하는 합성 절차의 단계 4에서 2-시아노-6-클로로 아닐린 및 스칸듐 트리플레이트를 사용하는 것을 제외하고는 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하였다.

[0396] 단계 4: 3-클로로-2-((4-옥소-4-(2,4,5-트리클로로피리딘-3-일)부트-2-엔-2-일)아미노)벤조니트릴

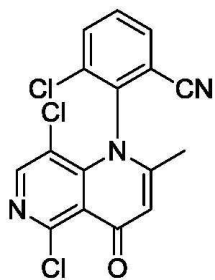


[0397]

[0398] DCM(15 mL) 중 1-(2,4,5-트리클로로피리딘-3-일)부트-2-인-1-온(600 mg, 2.415 mmol) 및 2-아미노-3-클로로벤조니트릴(0.368 g, 2.415 mmol)의 혼합 용액에 스칸듐 트리플루오로메탄술포네이트(1.12g, 2.415 mmol)를 실온에서 주의하여 첨가하였다. 실온에서 밤새 교반한 후, 혼합물을 1N NaOH 수용액으로 퀀칭하고, 생성물을 DCM으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 헵탄 중 0%로부터 50%까지의 EtOAc로 용출하여 정제해서 다음 생성물을 제공하였다: 3-클로로-2-((4-옥소-4-(2,4,5-트리클로로피리딘-3-일)부트-2-엔-2-일)아미노)벤조니트릴(0.166 g, 17.2%), ESI-MS m/z : 400.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 및 3-클로로-2-(5,8-디클로로-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴(0.143g, 16.2% 수율) ESI-MS m/z : 364.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0399] ^1H NMR (400 MHz, MeCN- d_3) δ ppm = 8.36 (s, 1 H) 7.87 - 8.06 (m, 2 H) 7.62 - 7.85 (m, 1 H) 6.47 (d, J =0.63 Hz, 1 H) 1.98 (s, 3 H)

[0400] 단계 5: 3-클로로-2-(5,8-디클로로-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴



[0401]

[0402] DMF(10 mL) 중 3-클로로-2-((4-옥소-4-(2,4,5-트리클로로피리딘-3-일)부트-2-엔-2-일)아미노)벤조니트릴(0.49 g, 1.22 mmol) 및 탄산칼륨(0.422 g, 3.05 mmol)의 혼합물을 95℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 물로 희석하고, 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물, 염수로 세척하고 무수황산염 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피를 통해 실리카겔 상에서 용출액으로 헤파단 중 0%로부터 100%까지의 EtOAc를 사용하여 정제해서 표제 화합물(0.31 g, 70%)을 제공하였다.

[0403] 5: ESI-MS m/z : 364.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, MeCN- d_3) δ ppm = 8.36 (s, 1 H) 7.87 - 8.06 (m, 2 H) 7.62 - 7.85 (m, 1 H) 6.47 (d, $J=0.63$ Hz, 1 H) 1.98 (s, 3 H)

[0404] 3-클로로-2-(5,8-디클로로-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)-5-플루오로벤조니트릴(중간체 6)

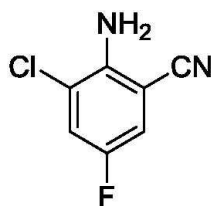


[0405]

[0406] 중간체 6을 다음 절차에 의해 합성된 2-아미노-3-클로로-5-플루오로벤조니트릴을 사용하는 것을 제외하고는 중간체 5와 유사한 방식으로 제조하여 백색 분말을 제공하였다.

[0407] 6: ESI-MS m/z : 382.2 $[M+H]^+$

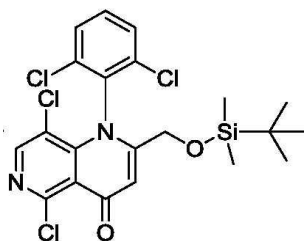
[0408] 2-아미노-3-클로로-5-플루오로벤조니트릴의 제조



[0409]

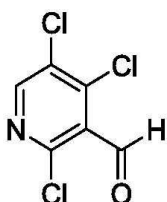
[0410] NCS(4.75 g, 35.6 mmol)를 MeCN(92 mL) 중 2-아미노-5-플루오로벤조니트릴(4.4 g, 32.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 진공 하에서 용적을 절반까지 감소시킨 후, 잔류물을 물에 붓고 침전을 여과로 수집하고, 물로 세척하고 건조하여 원하는 아닐린(4 g, 73%)을 제공하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 7.64 (dd, $J=8.40$, 2.97 Hz, 1 H) 7.50 (dd, $J=8.40$, 2.97 Hz, 1 H) 6.08 (br s, 2 H)

[0411] 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5,8-디클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(중간체 7)



[0412]

[0413] 단계 1: 2,4,5-트리클로로니코틴알데히드

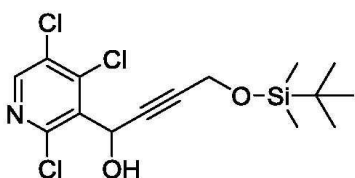


[0414]

[0415] 150 mL의 THF 중 2,4,5-트리클로로피리딘(5 g, 27.4 mmol)의 용액에 LDA(헵탄 중 2M, 20.56 mL, 41.1 mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 다음에 THF(20 mL) 중 메틸포르메이트(8.23 g, 137 mmol)를 반응 혼합물에 신속하게 첨가한 다음 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 NH₄Cl 수용액으로 퀀칭하고 EtOAc로 3회 추출하였다. 유기층을 합하여 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 10%로부터 100%까지의 EtOAc)로 정제하여 원하는 화합물을 고체(4.2 g, 73%)로서 제공하였다. ESI-MS *m/z*: 211.8 [M+H]⁺ (Rt = 0.86분, LC-방법 1),

[0416] ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm = 10.43 (s, 1H), 8.61 (s, 1H).

[0417] 단계 2: 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(2,4,5-트리클로로피리딘-3-일)부트-2-인-1-올

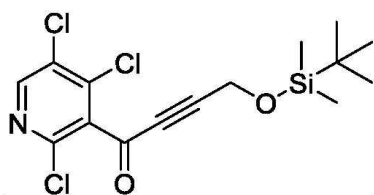


[0418]

[0419] 20 mL의 THF 중 *tert*-부틸디메틸(프로프-2-인-1-일옥시)실란(11.14 g, 65.4 mmol)을 -78℃까지 냉각하고 *n*-BuLi(1.6M, 24.52 mL, 39.2 mmol)을 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 45분 동안 교반한 다음 40 mL의 THF 중 2,4,5-트리클로로니코틴알데히드(6.88 g, 32.7 mmol) 용액으로 처리하였다. 혼합물이 -78℃에서 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응의 진행은 알데히드 출발 물질의 완전한 소비를 보여주는 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 혼합물을 포화 NH₄Cl로 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하여 조 화합물을 황색 액체로서 얻고, 이를 임의의 정제 없이 추가로 사용하였다. ESI-MS *m/z*: 382 [M+H]⁺ (Rt = 1.47분, LC-방법 1)

[0420] ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm = 8.32 (s, 1H), 6.27 - 5.96 (m, 1H), 4.40 - 4.15 (m, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.02 (s, 6H).

[0421] 단계 3: 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(2,4,5-트리클로로피리딘-3-일)부트-2-인-1-온

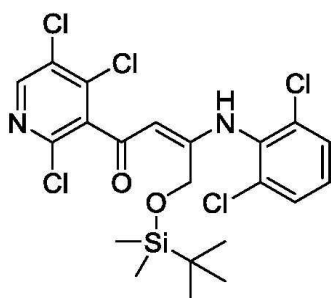


[0422]

[0423] DCM(131 mL) 중 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(2,4,5-트리클로로피리딘-3-일)부트-2-인-1-올(12.45 g, 32.7 mmol)의 교반 용액에, 데스-마틴 피아이오디난(16.64 g, 39.2 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응의 진행은 출발 물질의 완전한 소비를 보여주는 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수용액으로 주의하여 퀀칭한 다음, DCM으로 희석하였다. 침전을 여과하였다. 유기층을 포화 NaHCO₃로 세척하고 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 유기층을 감압 하에서 농축하였다. 조 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 10%로부터 100%까지의 EtOAc)에 의해 정제하여 원하는 화합물(7.5 g, 61%)을 제공하였다. ESI-MS m/z : 380 [M+H]⁺ (Rt = 1.66분, LC-방법 1)

[0424] ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm = 8.38 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.01 (s, 6H).

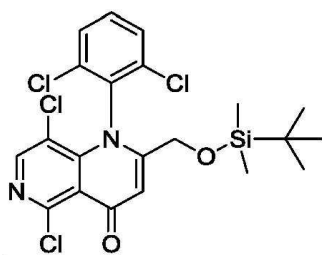
[0425] 단계 4: (E)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-((2,6-디클로로페닐)아미노)-1-(2,4,5-트리클로로피리딘-3-일)부트-2-엔-1-온



[0426]

[0427] DCM(185 mL) 중 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-1-(2,4,5-트리클로로피리딘-3-일)부트-2-인-1-올(7.41 g, 19.56 mmol)의 교반 용액에 2,6-디클로로아닐린(3.49 g, 21.52 mmol)에 이어서 AlCl₃(2.87 g, 21.52 mmol)를 한 번에 0℃에서 첨가하고 반응 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응의 진행은 출발 물질의 완전한 소비를 보여주는 LC-MS에 의해 모니터링하였다. 반응 혼합물에 2N NaOH(20 mL)를 첨가하고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 추출하고 유기층을 합하여 염수로 세척하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 유기층을 감압 하에서 농축하였다. 조 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 10%로부터 100%까지의 EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(6.4 g, 61% 수율)을 제공하였다. ESI-MS m/z : 540.9 [M+H]⁺ (Rt = 2.01분, LC-방법 1)

[0428] 단계 5: 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5,8-디클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

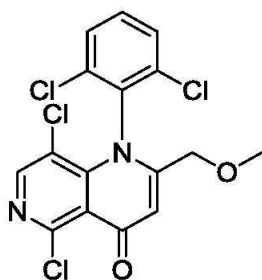


[0429]

[0430] DMF(47 mL) 중 (E)-4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-((2,6-디클로로페닐)아미노)-1-(2,4,5-트리클로로피리딘-3-일)부트-2-엔-1-온(6.37 g, 11.78 mmol)의 교반 용액에 탄산칼륨(8.14 g, 58.9 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 얼음물에 붓고 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하고 감압 하에서 증발시켰다. 조 화합물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헥산 중 10%로부터 100%까지의 EtOAc)에 의해 정제하여 원하는 화합물(4.6 g, 77% 수율)을 제공하였다.

[0431] 7: ESI-MS m/z : 504.9 [M+H]⁺ (Rt = 1.62, LC-방법 1) ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm = 8.26 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 2.0 Hz, 3 H), 6.73 (s, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 0.85 (s, 9H). 0.01 (s, 6H).

[0432] 5,8-디클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(메톡시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(중간체 8)

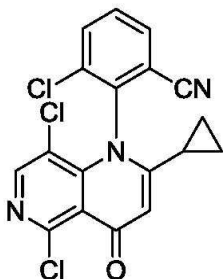


[0433]

[0434] 중간체 8을 합성 절차의 단계 2에서 3-메톡시프로프-1-인을 사용하는 것을 제외하고는 중간체 7과 유사한 방식으로 제조하여 백색 분말을 제공하였다.

[0435] 8: ESI-MS m/z : 405.2 $[M+H]^+$ (R_t = 1.08분, LC-방법 1); ^1H NMR (400 MHz, $DCM-d_2$) δ ppm = 8.33 (s, 1H), 7.63 - 7.49 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.32 (s, 3H).

[0436] 3-클로로-2-(5,8-디클로로-2-사이클로프로필-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴(중간체 9)

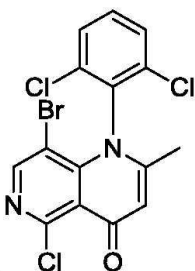


[0437]

[0438] 중간체 9를 합성 절차의 단계 2에서 에틸닐사이클로프로판 및 단계 4에서 2-아미노-3-클로로벤조니트릴을 사용하는 것을 제외하고는 중간체 7과 유사한 방식으로 제조하여 백색 분말을 제공하였다.

[0439] 9: ESI-MS m/z : 392.0 $[M+H]^+$ (R_t = 1.01분, LC-방법 1)

[0440] 8-브로모-5-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(중간체 10)

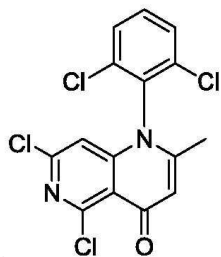


[0441]

[0442] 중간체 10을 출발 물질로서 5-브로모-2,4-디클로로피리딘을 사용하여 중간체 1과 유사한 방식으로 제조하여 백색 분말을 제공하였다.

[0443] 10: ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d_3) δ ppm = 8.50 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 6.51 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 1.96 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 3H).

[0444] 5,7-디클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(중간체 11)



[0445]

[0446] 단계 1: 2,4,6-트리클로로니코틴알데히드



[0447]

[0448] 무수 THF(100 mL) 중 2,4,6-트리클로로피리딘(5 g, 27.4 mmol)을 -78℃까지 냉각하였다. n-부틸리튬의 용액(22.27 mL, 28.8 mmol)(헥산 중 1.6M)을 -78℃에서 서서히 첨가하였다. 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, 내부 온도를 -74℃ 아래로 유지하면서 에틸 포르메이트의 용액(10.15 g, 137 mmol)으로 처리하였다. 생성된 용액을 -78℃에서 모든 출발 물질이 소비될 때까지(TLC, 9:1 헵탄/EtOAc에 의해 모니터링함) 교반한 다음, -78℃에서 포화 염화암모늄 용액 및 50 mL 0.5N HCl 수용액으로 격렬한 교반 하에 퀀칭하였다. 다음에 이것을 실온까지 가온되도록 하였다. 퀀칭한 혼합물을 EtOAc로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하고, MgSO₄ 상에서 건조하고 농축하였다. 조 잔류물(담황색 고체)을 플래시 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 0%로부터 20%까지의 EtOAc/헵탄으로 정제하여 5.1 g(88% 수율)의 원하는 2,4,6-트리클로로니코틴알데히드를 백색 고체로서 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*3) δ ppm = 10.42 (s, 1H), 7.45 (s, 1H).

[0449] 나머지 단계는 중간체 1에 대하여 기술된 것과 유사한 방식으로 제조하였다. 중간체 11은 백색 분말로서 생산된다.

[0450] 11: ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*3) δ ppm = 7.75 - 7.53 (m, 3H), 6.42 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 1.97 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H).

[0451] 3,5-디클로로-4-(5-플루오로-2-메틸-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴(중간체 12)



[0452]

[0453] 단계 1: 3,5-디플루오로-N-메톡시-N-메틸이소니코틴아미드



[0454]

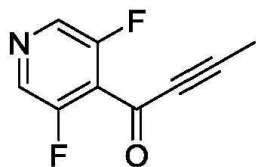
[0455] 3,5-디플루오로이소니코틴산(18.78 g, 118 mmol), N,O-디메틸하이드록실아민 염산염(12.09 g, 124 mmol), HATU(47.1 g, 124 mmol) 및 DIPEA(61.9 mL, 354 mmol)를 DCM(236 mL)에 현탁하였다. 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반되도록 하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc로 추출하고 포화 NH₄Cl 수용액

(2x), 물, 포화 NaHCO_3 및 염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 상에서 건조하고 농축하였다. 조 물질을 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 용출액으로 헵탄 중 0%로부터 75%까지의 EtOAc를 사용하여 정제해서 표제 화합물(18.9 g, 79% 수율)을 제공하였다. ESI-MS m/z : 203.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (R_t = 0.81분, LC-방법 2)

[0456] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm = 9.16 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.82 (s, 3H).

[0457] 단계 2: 3,5-디플루오로-N-메톡시-N-메틸이소니코틴아미드

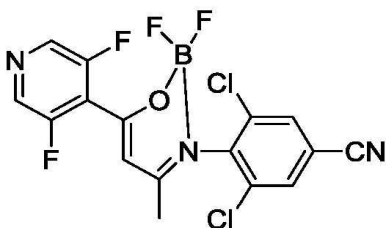
[0458]



[0459] 3,5-디플루오로-N-메톡시-N-메틸이소니코틴아미드(10.25 g, 50.7 mmol)를 THF(127 mL)에 용해하고 반응 혼합물을 0°C까지 냉각하였다. 다음에 프로프-1-인-1-일마그네슘 브로마이드(THF 중 0.5M, 304 mL, 152 mmol)를 투입할때기를 사용하여 서서히(약 30분) 첨가하고 밤새 혼합물이 실온까지 가온되도록 하였다. 다음날 이것을 교반 중인 0.5N HCl 용액에 0°C에서 첨가하여 킨칭하고 DCM(3X)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0%로부터 50%까지의 EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 고체(7.22 g, 79% 수율)로서 제공하였다. ESI-MS m/z : 182.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (R_t = 1.11분, LC-방법 2); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm = 8.74 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

[0460] 단계 3: 3-(2,6-디클로로-4-시아노페닐)-6-(3,5-디플루오로피리딘-4-일)-2,2-디플루오로-4-메틸-2,3-디하이드로-1,3,2-옥사자보리닌-1-움-2-위드

[0461]



[0462] 1-(3,5-디플루오로피리딘-4-일)부트-2-인-1-온(7.86 g, 43.4 mmol) 및 4-아미노-3,5-디클로로벤조니트릴(9.74 g, 52.1 mmol)을 DCM(174 mL)에 용해하고 혼합물을 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (16.50 mL, 130 mmol)로 처리하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 밤새 교반하였다. 다음날 이것을 포화 NaHCO_3 용액에 서서히 첨가하여 킨칭하였다. 반응 혼합물의 완전 용해 및 이동을 위해 소량의 MeOH를 사용하였다. 혼합물을 DCM(3x)으로 추출하였다. 유기층을 합하여 황산나트륨 상에서 건조하고 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 10%로부터 100%까지의 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물(10.05 g, 55.7% 수율)을 제공하였다.

[0463] ESI-MS m/z : 368.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (R_t = 1.43분, LC-방법 2)

[0464] 단계 4: 3,5-디클로로-4-(5-플루오로-2-메틸-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴

[0465]



[0466] THF(110 mL) 및 MeOH(55 mL) 중 3-(2,6-디클로로-4-시아노페닐)-6-(3,5-디플루오로피리딘-4-일)-2,2-디플루오로-4-메틸-2,3-디하이드로-1,3,2-옥사자보리닌-1-움-2-위드(17.16 g, 41.3 mmol) 및 K_2CO_3 (28.5 g, 206 mmol)의

혼합물을 50℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물에 EtOAc를 첨가하였다. 용액을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 상에서 플래시 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0%로부터 100%까지의 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물(8.26 g, 57%)을 제공하였다.

[0467] **12**: HRMS 계산치 348.0095 [M+H]⁺; 실측치 348.0102; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm = 9.06 (s, 2H), 8.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 6.92 (s, 1H).

[0468] 3,5-디클로로-4-(5-브로모-2-메틸-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴(중간체 13)



[0469]

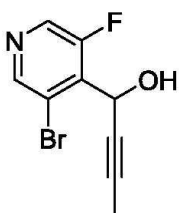
[0470] 단계 1: 3-브로모-5-플루오로이소니코틴알데히드



[0471]

[0472] LDA 용액(헥산/THF 중 1M, 12.55 mL, 12.55 mmol)에 THF(20 mL) 중 3-브로모-5-플루오로피리딘(1.84 g, 10.46 mmol)의 용액을 -78℃에서 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 다음에 DMF(1.62 mL, 1.53 g, 20.91 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. -78℃에서 30분 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 수용액으로 킁친 다음 EtOAc로 3회 및 DCM으로 2회 추출하였다. 모든 유기층을 합하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 고체를 여과하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM)로 정제하여 표제 화합물(0.478 g, 22%)을 제공하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*₃) δ ppm = 10.36 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.63 - 8.57 (m, 1H).

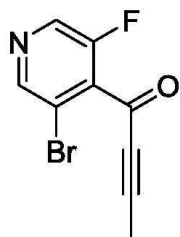
[0473] 단계 2: 1-(3-브로모-5-플루오로피리딘-4-일)부트-2-인-1-올



[0474]

[0475] THF(5 mL) 중 3-브로모-5-플루오로이소니코틴알데히드(0.656 g, 3.22 mmol)의 용액에 프로프-1-인-1-일마그네슘 브로마이드(THF 중 0.5M, 8.36 mL, 4.18 mmol) 용액을 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 2시간 동안 교반한 후, 과량의 포화 NaHCO₃ 수용액을 첨가하여 반응 혼합물을 킁친 다음 EtOAc로 2회 및 DCM으로 2회 추출하였다. 모든 유기층을 합하고 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 고체를 여과하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여 표제 화합물(0.78 g, 99%)을 제공하였다. 이것을 추가의 정제 없이 직접 다음 단계에 사용하였다. ESI-MS *m/z*: 245.9 [M+H]⁺ (Rt = 0.92분, LC-방법 3)

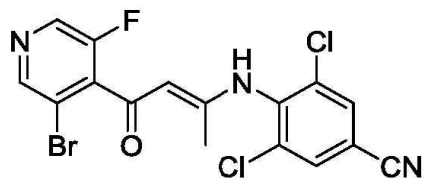
[0476] 단계 3: 1-(3-브로모-5-플루오로피리딘-4-일)부트-2-인-1-온



[0477]

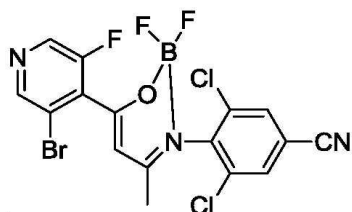
[0478] DCM(30 mL) 중 1-(3-브로모-5-플루오로피리딘-4-일)부트-2-인-1-올(0.78 g, 3.2 mmol)의 용액에 테스-마틴 시약(1.63 g, 3.84 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 과량의 포화 NaHCO₃ 수용액으로 퀀칭하였다. 혼합물을 DCM으로 3회 추출하였다. 모든 DCM 층을 합하여, 농축한 다음 실리카 겔 크로마토그래피(10% EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ESI-MS m/z : 244.2 [M+H]⁺ (Rt = 1.17분, LC-방법 3).

[0479] 단계 4: 4-((4-(3-브로모-5-플루오로피리딘-4-일)-4-옥소부트-2-엔-2-일)아미노)-3,5-디클로로벤조니트릴



[0480]

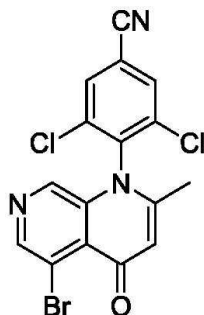
[0481] 및 6-(3-브로모-5-플루오로피리딘-4-일)-3-(2,6-디클로로-4-시아노페닐)-2,2-디플루오로-4-메틸-2H-1,3,2-옥사자보리닌-3-움-2-위드



[0482]

[0483] DCE(120 mL) 중 1-(3-브로모-5-플루오로피리딘-4-일)부트-2-인-1-온(2.50 g, 10.33 mmol), 4-아미노-3,5-디클로로벤조니트릴(2.22 g, 11.88 mmol) 및 BF₃·OEt₂ (8.80 g, 62.0 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1N NaOH 수용액으로 퀀칭한 다음 DCM으로 3회 추출하였다. 모든 DCM 층을 합하여 무수 Na₂SO₄ 상에서 건조하였다. 고체를 여과하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(10%로부터 50%까지의 EtOAc/헥산)로 정제하여 4-((4-(3-브로모-5-플루오로피리딘-4-일)-4-옥소부트-2-엔-2-일)아미노)-3,5-디클로로벤조니트릴(ESI-MS m/z : 429.7 [M+H]⁺ (Rt= 1.22분, LC-방법 3)) 및 이의 BF₂ 복합체 6-(3-브로모-5-플루오로피리딘-4-일)-3-(2,6-디클로로-4-시아노페닐)-2,2-디플루오로-4-메틸-2H-1,3,2-옥사자보리닌-3-움-2-위드(ESI-MS m/z : 475.9 [M-H]⁻ (Rt= 1.37분, LC-방법 3))(총 3.84 g)를 제공하였다. 혼합물을 다음 단계에 직접 사용하였다.

[0484] 단계 5: 4-(5-브로모-2-메틸-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)-3,5-디클로로벤조니트릴



[0485]

[0486] DMF(15 mL) 중 단계 4로부터 얻은 혼합물(2.50 g)의 용액에 K_2CO_3 (3.22 g, 23.31 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 100℃에서 25분 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(20%로부터 50%까지의 EtOAc/헵탄)로 정제하여 갈색 고체를 표제 화합물(1.2 g)로서 제공하였다.

[0487] **13**: ESI-MS m/z : 410.0 $[M+H]^+$

[0488] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8.69 (s, 1 H), 8.58 (s, 2 H), 8.24 (s, 1 H), 6.50 (s, 1 H), 2.00 (s, 3 H).

[0489] 실시예의 합성

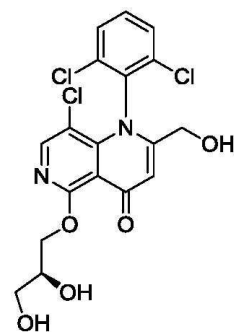
[0490] 실시예 1 내지 57의 합성

[0491] 다음 화학식 **Ia**, **Ib**의 실시예는 알코올 및 아민의 친핵성 방향족 치환에 의해 중간체 **1** 내지 **13**으로부터 제조하였다. 필요한 경우, 분자 중 부가적 알코올 작용기에서 보호기의 탈보호가 최종 단계로서 행하여졌다.

[0492] 일반적 방법:

[0493] 반응 바이알에서, 중간체 **1** 내지 **13**(전형적으로 0.1 내지 0.25 mmol, 1 eq.), 알코올(5 내지 10 eq.) 또는 아민(1.2 eq.), K_2CO_3 (5 내지 10 eq.) 및 DMAP(0.1 내지 0.5 eq.)를 MeCN(1 내지 3 mL) 중에서 혼합하였다. 용해도가 불량한 경우에 사용되는 다른 용매는 THF 또는 NMP 또는 DMF이다. 생성된 반응 혼합물을 1 내지 16시간 동안 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물로 세척하였다. 유기상을 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에 의하거나, 매우 극성인 생성물의 경우 역상 HPLC (MeCN/물 중 0.1% 암모니아)에 의해 정제하여 원하는 생성물 **Ia**, **Ib**(40 내지 80% 수율)를 백색 또는 황백색 고체로서 제공하였다. 알코올 또는 아민이 몇 개의 반응성 친핵 중심을 갖는 경우, 부가적인 작용기(들)가 TBDMS, Boc 기로, 또는 케탈로서 보호되는 시약이 사용되었다. 이 경우 보호기는 실온에서 DCM 중 TFA, 0℃에서 THF 중 TBAF, 또는 실온에서 AcOH/물(대략 2/1)로 처리함으로써 제거하였다. 위에 기술된 바와 같이 수성 후속 처리 이후, 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피에 의하거나, 매우 극성인 생성물의 경우 역상 HPLC(MeCN/물 중 0.1% 암모니아)에 의해 정제하여 원하는 생성물 **Ia**, **Ib**를 백색 또는 황백색 고체로서 제공하였다.

[0494] 실시예 1: (S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0495]

- [0496] 단계 1: (R)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온
- [0497] 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5,8-디클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(중간체 7, 1.3 g, 2.58 mmol)을 MeCN(15 mL)에 용해하였다. 이 용액을 탄산칼륨(1.069 g, 7.73 mmol), DMAP(0.157 g, 1.289 mmol), 및 (R)-2-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올)(1.022 g, 7.73 mmol)로 처리하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 다음날 반응 혼합물을 여과하고 ACN으로 행구었다. 유기층을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 10%로부터 50%까지의 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물(0.8 g, 52% 수율)을 제공하였다. ESI-MS m/z : 601.0 $[M+H]^+$ (R_t = 3.53분, LC-방법 1); ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 8.03 (s, 1H), 7.47 (s, 3H), 6.67 (s, 1H), 4.60 - 4.39 (m, 3H), 4.24 - 4.10 (m, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).
- [0498] 단계 2: (S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온
- [0499] 물(2 mL) 및 아세트산(3 mL)을 미리 혼합하고 (R)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.280 g, 0.467 mmol)을 함유하는 플라스크에 첨가하였다. 출발 물질의 용해를 돕기 위해 플라스크를 5 내지 10분 동안 초음파 처리하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 LC/MS 처리하였다. 20mbar의 진공 및 26℃의 배스 온도에서 진공 중 농축하였다. 대부분의 아세트산을 제거하고 남은 수용액을 빙욕에서 냉각하고 EtOAc로 희석하였다. 10% 탄산나트륨 수용액을 서서히 pH 7까지 첨가하였다. 층을 분리하고 유기상을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(DCM 중 0%로부터 10%까지의 MeOH)에 의해 정제하여 97% ee의 표제 화합물(0.15 g, 72% 수율)을 제공하였다(실시에 9의 대략 3% 구조이성체 형성이 관찰되었다).
- [0500] 1: ESI-MS m/z : 446.9 $[M+H]^+$ (R_t = 0.74분, LC-방법 4)
- [0501] ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 8.13 (s, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 4.70 (dd, J = 11.2, 1.7 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 11.2, 3.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 11.7, 2.1 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 11.6, 5.2 Hz, 1H).
- [0502] 대안적으로, 실시예 1은 다음 절차에 의해 제조할 수 있다:
- [0503] **HPLC 방법:**
- [0504] 컬럼: 워터스 어퀴티(Waters Acquity) BEH C18 길이 100 mm, 내경 2.1 mm, 입자 크기: 1.7 μ m.
- [0505] 이동상: A: 물 중 0.05% TFA, B: 메탄올 중 0.05% TFA
- [0506] 구배:
- | 시간 [분] | 상 B [%] |
|--------|---------|
| 0.0 | 5.0 |
| 10.0 | 95.0 |
| 13.0 | 95.0 |
| 13.1 | 5.0 |
| 16.0 | 5.0 |
- [0507]
- [0508] 유속 0.4 mL/분
- [0509] 검출 UV 220 nm
- [0510] 컬럼 온도: 섭씨 30도.
- [0511] 샘플 조제용 용매: 아세토니트릴
- [0512] **키랄 방법:**

- [0513] 컬럼: 다이셀 키랄팩(Daicel Chiralpak) IE-3. 길이 150 mm, 내경 4.6 mm, 입자 크기: 3.0 μ m.
- [0514] 이동상: A: 헵탄 중 0.1% TFA, B: 에탄올. (등용매 프로그램: A/B=70/30; 실행 시간: 25분)
- [0515] 유속 1.0 mL/분
- [0516] 검출 UV 265 nm
- [0517] 컬럼 온도: 섭씨 40도
- [0518] 단계 1: 2-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]메틸}-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-[(4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시)-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-4-온
- [0519] THF(140 mL) 중 ((R)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일)-메탄올(6.3 g, 47.59 mmol)의 용액에 리튬 디이소프로필 아미드(THF 중 2M, 24 mL, 47.59 mmol)를 -10℃ 내지 -5℃에서 적가하였다. 반응물이 -5℃ 내지 0℃에서 1시간 동안 교반되도록 하였다. 다음에 THF(60 mL) 중 2-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]메틸}-5,8-디클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-4-온(중간체 7: 20g, 39.658 mmol)의 용액을 -10℃ 내지 -5℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 서서히 30분 이내에 가온하고 2시간 동안 교반하였다. 반응의 진행을 HPLC에 의해 모니터링하였다. 출발 물질이 0.5% 미만일 경우 후속 처리를 개시하고, 그렇지 않을 경우 반응물을 추가로 4 내지 16시간 동안 HPLC로 모니터링하면서 교반하였다. 반응 혼합물로 THF/H₂O=20 mL/2 mL를 내부 온도 20 내지 25℃에서 첨가한 다음, 20%의 NH₄Cl 용액(100 mL)을 내부 온도 20 내지 25℃에서 첨가하였다. 층을 분리하고 수층을 에틸 아세테이트(2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 합하여 물(100 mL)에 이어서 20%의 염수(100 mL)로 세척하였다.
- [0520] 결정화: 유기층을 감압 하에서 농축하여 대략 40g의 잔류물을 얻고, 다음에 n-헵탄(2 x 400 mL)을 사용하여 50 g의 잔류물이 얻어질 때까지 공비 증류를 실행하였다. n-헵탄(400 mL)을 잔류물로 첨가하고 혼합물을 내부 온도 60℃까지 30분 이내로 가열하고, 1 내지 2시간 동안 유지한 다음 열 혼합물을 여과하였다. 여액을 0℃까지 10시간 이내 냉각하고 6시간 동안 교반하였다. 형성된 침전을 여과를 통해 분리하였다. 이 습윤 케이크를 에틸 아세테이트(20 mL) 및 n-헵탄(200 mL)에 현탁하고 55℃까지 30분 이내 가열하였다. 생성된 용액을 30분 동안 55℃에서 교반하였다. 용액을 0℃까지 서서히 6시간 이내 냉각하고 적어도 3시간 동안 유지하였다. 침전을 여과하고 건조하여 황백색 고체를 표제 화합물(13.8 g, 57% 수율)로서 제공하였다.
- [0521] ESI-MS m/z : 601.0 [M+H]⁺; HPLC 순도: 98.9%, 거울상 이성체 과잉: 99.1%; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = 8.26 (s, 1 H), 7.82 - 7.68 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 4.53 - 4.38 (m, 3H), 4.17-4.08 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.33 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.02 - -0.05 (m, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ ppm = -5.22, 18.37, 26.05, 26.20, 27.02, 60.72, 66.30, 67.09, 73.85, 109.20, 110.04, 111.18, 114.93, 129.48, 133.07, 133.90, 136.12, 145.07, 150.45, 151.56, 162.57, 175.16
- [0522] 단계 2: (R)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온
- [0523] THF(50 mL) 중 2-[(tert-부틸디메틸실릴)옥시]메틸}-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-[(4R)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일]메톡시)-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-4-온(15 g, 25 mmol)의 용액에 THF(25 mL) 중 테트라부틸암모늄 플루오라이드 삼수화물(9.5 g, 30 mmol)의 용액을 내부 온도 20 내지 25℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반되도록 하였다. 반응의 진행을 HPLC에 의해 모니터링하였다. HPLC는 출발 물질의 완전한 소비와 함께 96.8% 생성물을 보여준다. 반응 혼합물을 내부 온도 0 내지 5℃까지 냉각하고, 다음에 얼음물(75 mL)을 내부 온도 0 내지 5℃로 적가한 다음, 이소프로필 아세테이트(75 mL)를 적가하였다.
- [0524] 층을 분리하고 수층을 이소프로필 아세테이트(75 mL)로 추출하였다.
- [0525] 유기층을 합하여 물(1 x 75 mL)에 이어서 20%의 염수(1 x 75 mL)로 세척하였다.
- [0526] 결정화:
- [0527] 유기층을 진공 하에 농축하여 40 g의 잔류물을 얻고, 다음에 이소프로필 아세테이트(5 x 150 mL)를 첨가하여 50 g의 잔류물이 얻어질 때까지 공비 증류를 실행하였다. 혼합물을 20 내지 25℃까지 냉각하고 생성물 시드(6 mg)를 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 내부 온도 20 내지 25℃에서 유지한 다음, 혼합물을 내부 온도 35±3℃까

지 30분 이내 가온하고, 30분 동안 유지하고 n-헥탄(150 mL)을 6시간 이내 첨가하였다. 혼합물을 내부 온도 $0 \pm 3^\circ\text{C}$ 까지 5시간 이내 냉각하고 적어도 3시간 동안 숙성시켰다. 원하는 생성물을 여과를 통해 얻고 습윤 케이크를 n-헥탄(15 mL)으로 세척한 다음 진공으로 40°C 에서 건조하여 표제 화합물을 담황색 고체(10.5 g, 86.5% 수율)로 얻었다.

[0528] ESI-MS m/z : 486.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC 순도: 98.3%, 거울상 이성체 과잉: 99.6%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8.23 (s, 1 H), 7.78 - 7.68 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 5.85 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 3H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.78 (d, J = 5.26 Hz, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 26.20, 27.00, 58.86, 66.33, 67.11, 73.86, 109.21, 110.00, 111.16, 114.06, 129.48, 133.15, 133.80, 135.98, 136.01, 145.00, 150.25, 153.49, 162.58, 175.10

[0529] 단계 3: (S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

[0530] 400 mL 플렉시(Flexy) 큐브에 아세트니트릴(67.9 g) 및 (R)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(13.1 g, 1.0 eq)을 충전하였다. 다른 100 mL 플라스크에 아세트니트릴(29.1g), 물(1.96 g) 및 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (4.42 g, 0.25 eq)를 첨가하였다. 해당 $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ 용액을 플렉시 큐브로 $20 \pm 3^\circ\text{C}$ 에서 15분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 $10 \pm 3^\circ\text{C}$ 까지 40분에 걸쳐 냉각하고 $10 \pm 3^\circ\text{C}$ 에서 45분 동안 유지하였다. 이후, 반응이 UPLC 분석에 의해 완결되었을 때, 반응 혼합물을 $0 \pm 3^\circ\text{C}$ 까지 30분에 걸쳐 냉각하고 $0 \pm 3^\circ\text{C}$ 에서 30분 동안 유지하였다. 반응 혼합물에 5% wt NaHCO_3 수용액(67 g)을 서서히 온도를 10°C 아래로 유지하면서 첨가하였다. 에틸 아세테이트(120 g)를 첨가하고 혼합물을 실온까지 가온하였다. 상을 분리하고 수용액을 에틸 아세테이트(59 g) 및 이소프로필 알코올(5.1 g)로 추출하였다. 유기상을 합하여 20% wt 염수(75 g)로 세척하였다. 유기 용매를 이소프로필 알코올로 교환하고 50 내지 100 mbar 하에 50°C 에서 32.6 그램의 잔류물이 남도록 농축하였다. 잔류물에 메틸-tert-부틸에테르(20 g)를 $50 \pm 3^\circ\text{C}$ 에서 30분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 추가로 30분 동안 더 많은 고체가 침전될 때까지 교반하였다. 메틸-tert-부틸에테르(80 g)를 1시간에 걸쳐 첨가하였다. 온도를 $23 \pm 3^\circ\text{C}$ 까지 2시간에 걸쳐 냉각하고, 메틸-tert-부틸에테르(60 g)를 1시간에 걸쳐 첨가하고 2시간 동안 유지하였다. 고체를 여과하고; 습윤 케이크를 이소프로필 알코올(3.9 g) 및 메틸-tert-부틸에테르(37 g)의 혼합 용매로 2회 세척하였다. 다음에 조 물질을 아세트니트릴(27.2 g) 및 물(103 g)에 $25 \pm 3^\circ\text{C}$ 에서 투명한 용액이 되도록 용해하였다. 시드(48 mg)를 첨가하고 30분 동안 교반한 다음 물(137.5 g)을 2시간에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 $25 \pm 3^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 유지한 다음 $0 \pm 3^\circ\text{C}$ 까지 7시간에 걸쳐 냉각하였다. 이것을 여과하고 습윤 케이크를 물로 세척하였다. 습윤 케이크를 진공 중 60°C 에서 16시간 동안 건조하여 (S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온을 담황색 고체(7.95 g, 66% 수율)로서 제공하였다.

[0531] ESI-MS m/z : 445.011 $[\text{M}+\text{H}]^+$; HPLC 순도: 99.34%, 거울상 이성체 과잉: 99.3%; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8.28 (s, 1 H), 7.91 - 7.70 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.24 (t, J = 5.38 Hz, 1H), 4.85 (t, J = 5.75 Hz, 2H), 3.85 (br d, J = 5.38 Hz, 2H), 3.75 (t, J = 5.56 Hz, 4H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 58.27, 63.36, 68.90, 69.03, 109.24, 110.52, 113.35, 128.93, 132.48, 133.29, 135.35, 144.26, 149.95, 153.26, 162.20, 174.94

[0532] 실시예 1A(수화물 형태 B):

[0533] 재결정화:

[0534] 200 mg의 실시예 1의 무정형 물질에, 1 mL 아세트니트릴/물(9:1, v/v)을 50°C 에서 교반하면서 첨가하여 투명한 용액을 얻었다. 이 온도에서 1시간의 교반 후, 용액을 5°C 까지 서서히 냉각하고 백색 침전이 생성되었다. 침전을 원심분리에 의해 분리하고 40°C 에서 12시간 동안 건조하였다. 화합물의 백색 결정성 분말(변형 수화물 형태 B)이 얻어졌다.

[0535] 대안적으로, 수화물 B는 (S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(실시예 1로부터의 임의의 형태)을 92%RH에 72시간 초과로 25°C 에서 노출하거나, (S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(실시예 1로부터의 임의의 형태)을 순수 중 25°C 에서 적어도 72시간 동안 슬러리로 하는 것에 의해 생

산될 수 있다.

[0536] a) X-선 분말 회절(XRPD) 방법 기술

[0537] x-선 분말 회절 패턴은 Bruker™ D8 Advance 회절계에서 CuK α 양극(CuK α 방사($\lambda=1.5418\text{\AA}$))으로 기록하였다. 약 75 내지 100 mg의 샘플을 제로-배경 Si-웨이퍼 샘플 홀더 상에서 x-선 빔의 중심에 놓는다. 이에 따른 X-선 회절 패턴은 도 1에 나타내고 아래 표 2에 가장 중요한 선의 반사 선을 표시한다.

표 2.

각도	d 값	강도 %
2-세타 °	옹스트롬	%
6.7	13.149	16.1
7.0	12.578	100
11.9	7.423	37.4
12.3	7.162	15.8
14.1	6.257	54.6
18.5	4.787	50.0
22.2	4.008	37.2
24.7	3.597	92.3
26.0	3.424	70.3
26.9	3.307	95.9
34.2	2.619	39.3
39.1	2.302	30.7

[0538]

[0539] b) 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 열중량 분석(TGA)

[0540] 형태 B의 시차 주사 열량측정법(DSC) 및 열중량 분석(TGA) 결과는 TA Instruments Q2000(DSC) 및 Q5000(TGA)를 사용하여 도 2 내지 3에 나타난 가열 범위를 사용하여 얻어졌다.

[0541] DSC 방법 기술

[0542] 시험 물질 0.5 내지 1.5 mg을 각각 편홀이 있는 샘플 팬 및 폐쇄(밀봉) 샘플 팬으로 정확하게 칭량한다. 빈 샘플 팬을 기준으로서 사용한다. DSC 온도기록도는 다음과 같이 기록된다: 장치의 온도를 약 -40°C 로 조정하고, 50 mL/분의 질소 흐름 하에 300°C 까지 $10^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 의 가열 속도로 가열한다. 기기를 50 mL/분의 질소 흐름 하에 300°C 까지 $10^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 의 가열 속도로 적어도 99.9999% 순도의 인듐으로 엔탈피 및 온도에 대하여 교정한다. 이 방법으로 측정된 샘플 온도의 정확도는 약 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ 이내이고, 용해열은 약 $\pm 5\%$ 의 상대 오차 이내에서 측정될 수 있다.

[0543] 편홀 샘플 팬 사용(도 2)1 유리화 온도 개시: $T_{\text{onset}} = 38.77^{\circ}\text{C}$, 용융 흡열 개시: $T_{\text{onset}} = 113.69^{\circ}\text{C}$

[0544] 밀봉 샘플 팬 사용(도 3); 용융 흡열 개시: $T_{\text{onset}} = 82.30^{\circ}\text{C}$

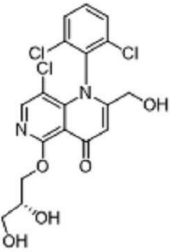
[0545] TGA 방법 기술

[0546] 시험 물질 10 내지 20 mg을 Al-샘플 팬으로 정확하게 칭량한다. TGA 온도기록도는 다음과 같이 기록된다: 중량 손실을 피하기 위해 샘플 팬은 샘플이 용해로에 로딩되기 전의 순간에만 자동적으로 관통되는 기밀하게 밀봉된 뚜껑을 갖는다. 온도를 30°C 로 평형화하고, 25 mL/분의 질소 흐름 하에 200°C 까지 $10^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 의 가열 속도로 가열한다.

[0547] 기기는 니켈 및 알루미늄으로 온도에 대하여 교정하고, 5 및 10 mg 표준으로 중량에 대하여 교정한다(도 4).

[0548] 다음 표 1의 실시예는 방법 A를 사용하여 제조하였다:

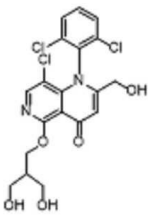
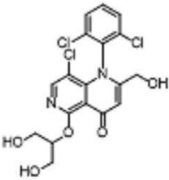
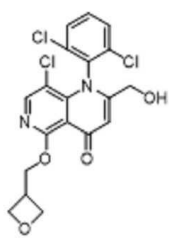
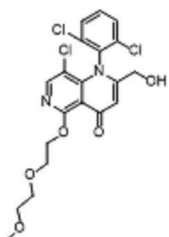
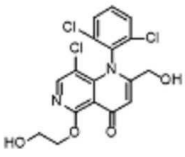
표 1: 실시예 2 내지 58

실시예	구조	화학명	분석 데이터
2		(R)-8-클로로-1-(2,6- 디클로로페닐)-5-(2,3- 디하이드록시프로폭시)-2- (하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘- 4(1H)-온	ESI-MS <i>m/z</i> 445 [M+H] ⁺ (Rt= 0.80 분, LC-방법 1). ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 8.24 (s, 1H), 7.85 – 7.57 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 5.85 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.76 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, <i>J</i> = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 4.30 (dd, <i>J</i> = 10.7, 5.8 Hz, 1H), 3.86 (p, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.65 – 3.48 (m, 2H).

[0549]

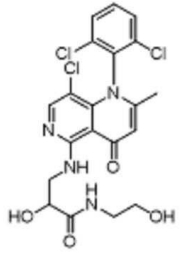
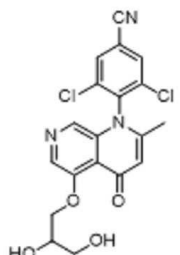
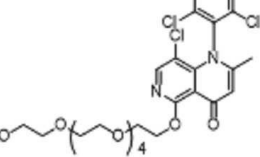
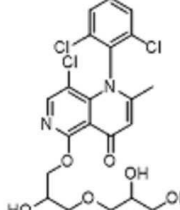
3		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	ESI-MS m/z 445 $[M+H]^+$ (R_t = 0.79 분, LC-방법 1). ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 8.02 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 6.74 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.61 (ddd, J = 11.2, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.91 – 3.80 (m, 2H), 3.73 – 3.66 (m, 1H).
4		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시-3-메틸부톡시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 474.7386 $[M+H]^+$; 실측치 474.7356, ^1H NMR (400 MHz, MeCN- d_3) δ ppm = 8.18 (s, 1 H) 7.40 - 7.83 (m, 3 H) 6.42 - 6.90 (m, 1 H) 4.87 (s, 1 H) 4.66 (d, J =3.03 Hz, 1 H) 4.27 - 4.51 (m, 1 H) 3.90 - 4.07 (m, 2 H) 3.85 (m, 1 H) 3.67 (m, 2 H) 1.96 (s, 3 H) 1.28 (d, J =19.96 Hz, 6 H)
5		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(3-(하이드록시메틸)옥세탄-3-알)메톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	ESI-MS m/z 471 $[M+H]^+$ (R_t = 0.89 분, LC-방법 1) ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8.26 (s, 1H), 7.82 – 7.58 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 5.85 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.03 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.52 – 4.28 (m, 4H), 3.82 (dd, J = 26.8, 5.5 Hz, 4H).
6		N-(2-(8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-5-알)옥시)메탄술폰아미드	HRMS 계산치 466.0507 $[M+H]^+$; 실측치 466.0506, ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 9.78 (s, 1H), 7.97 (s, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.37 – 6.17 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.58 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.48 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).
7		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 547.0806 $[M+H]^+$; 실측치 547.0796, ^1H NMR (400 MHz MeCN- d_3) δ ppm = 8.03 - 8.22 (m, 1 H) 7.41 - 7.73 (m, 3 H) 6.60 (m, 1 H) 4.51 - 4.70 (m, 2 H) 3.93 (m, 2 H) 3.84 - 3.89 (m, 2 H) 3.72 - 3.78 (m, 2 H) 3.57 - 3.65

[0550]

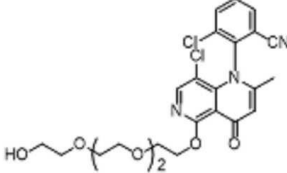
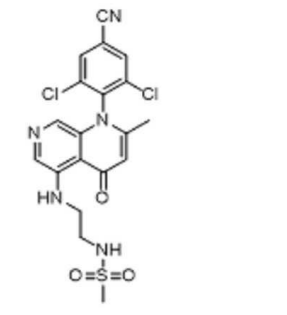
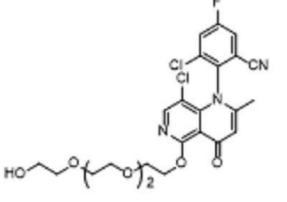
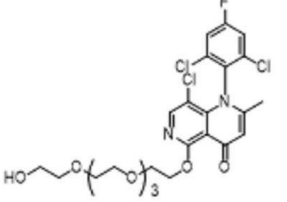
			(m, 9 H) 3.48 - 3.53 (m, 2 H) 2.94 (br s, 1 H)
8		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	ESI-MS m/z 445.1 [M+H] ⁺ (Rt = 0.84 분, LC-방법 1), ¹ H NMR (400 MHz, MeCN- <i>d</i> 3) δ ppm = 8.07 (s, 1H), 7.50 (d, <i>J</i> = 2.9 Hz, 3H), 6.56 (s, 1H), 4.41 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.89 - 3.77 (m, 3H), 3.70 - 3.54 (m, 4H).
9		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((1,3-디하이드록시프로판-2-일)옥시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	ESI-MS m/z 445 [M+H] ⁺ (Rt = 0.78 분, LC-방법 1), ¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> 2) δ ppm = 8.01 (s, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 3H), 6.72 (s, 1H), 4.88 (dt, <i>J</i> = 7.6, 4.2 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.68 (qd, <i>J</i> = 12.2, 5.4 Hz, 4H).
10		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-5-(옥세탄-3-일메톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	ESI-MS m/z 443 [M+H] ⁺ (Rt = 0.93 분, LC-방법 1), ¹ H NMR (400 MHz, MeCN- <i>d</i> 3) δ ppm = 8.13 (s, 1H), 7.68 - 7.56 (m, 3H), 6.60 (t, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 4.76 (dd, <i>J</i> = 8.0, 6.0 Hz, 2H), 4.70 - 4.53 (m, 3H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.77 (q, <i>J</i> = 6.4, 5.5 Hz, 1H), 3.50 (dtd, <i>J</i> = 14.3, 6.4, 1.5 Hz, 1H).
11		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-5-(2-(2-메톡시에톡시)에톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	ESI-MS m/z 475 [M+H] ⁺ (Rt = 0.96 분, LC-방법 1), ¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> 2) δ ppm = 7.96 (s, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 1.3 Hz, 3H), 6.61 (t, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, <i>J</i> = 5.5, 4.3 Hz, 2H), 3.92 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 2H), 3.79 (dd, <i>J</i> = 5.5, 4.3 Hz, 2H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 2H), 3.25 (s, 3H).
12		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2-하이드록시에톡시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS: 계산치 415.0019 [M+H] ⁺ , 실측치 415.0008; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm = 8.22 (s, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 3H), 6.53 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.77 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.42 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H), 3.76 (dd, <i>J</i> = 11.0, 5.5 Hz, 4H)

[0551]

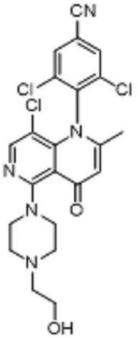
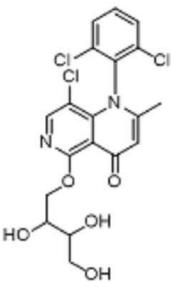
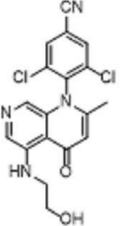
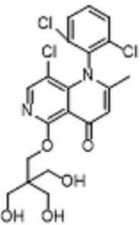
13		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)- 5-((2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시) 에틸)아미노)-2-(하이드록시 메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 546.0966 [M+H] ⁺ ; 실측치 546.0653, ¹ H NMR (400 MHz, MeCN-d ₃) δ ppm = 10.73 (br s, 1 H) 7.98 (s, 1 H) 7.45 - 7.72 (m, 3 H) 6.41 - 6.88 (m, 1 H) 3.86 - 3.94 (m, 2 H) 3.65 - 3.72 (m, 4 H) 3.54 - 3.63 (m, 11 H) 3.46 - 3.52 (m, 2 H) 2.86 (t, J=5.87 Hz, 1 H) 2.13 (s, 3H) 1.97 (s, 3 H)
14		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)- 5-((14-하이드록시-3,6,9,12-테트라옥사테트라데실)옥시)-2- 메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 575.1119 [M+H] ⁺ ; 실측치 575.1125, ¹ H NMR (400 MHz, MeCN-d ₃) δ ppm = 8.06 - 8.29 (m, 1 H) 7.49 - 7.71 (m, 3 H) 6.38 (d, J=0.76 Hz, 1 H) 4.44 - 4.74 (m, 2 H) 3.82 - 3.96 (m, 2 H) 3.70 - 3.77 (m, 2 H) 3.54 - 3.65 (m, 12 H) 3.45 - 3.50 (m, 2 H) 2.97 - 3.13 (m, 1 H) 1.97 (s, 3 H)
15		5-(2,5,8,11,14,17-헥사옥사노나데칸-19-일옥시)-8- 클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2- 메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	ESI-MS m/z 635 [M+H] ⁺ (Rt = 1.08 분, LC-방법 1), ¹ H NMR (400 MHz DCM-d ₂) δ ppm = 8.09 (s, 1H), 7.61 - 7.33 (m, 3H), 6.38 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.72 - 4.46 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 16H), 3.57 - 3.47 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 1.94 (d, J = 0.7 Hz, 3H).
16		3-클로로-2-(8-클로로-5-((2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)- 일)벤조니트릴	HRMS 계산치 521.1359 [M+H] ⁺ ; 실측치 521.1365, ¹ H NMR (400 MHz, MeCN-d ₃) δ ppm = 10.67 (br s, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.83 - 7.94 (m, 2 H) 7.74 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 6.39 (d, J=0.76 Hz, 1 H) 3.67 (m, 4 H) 3.59 (m, 10 H) 3.49 (m, 2 H) 2.77 - 2.90 (m, 1 H) 1.96 (s, 3 H)

17		3-((8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-5-일)아미노)-2-하이드록시-N-(2-하이드록시에틸)프로판아미드	HRMS 계산치 485.0551 [M+H] ⁺ ; 실측치 485.0576, ¹ H NMR (400 MHz, MeCN- <i>d</i> ₃) δ ppm = 10.72 (br s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.38 - 7.61 (m, 3 H) 7.11 - 7.30 (m, 1 H) 6.31 (d, J=0.76 Hz, 1 H) 4.06 - 4.30 (m, 1 H) 3.74 - 3.95 (m, 1 H) 3.62 (d, J=14.02 Hz, 1 H) 3.37 - 3.46 (m, 2 H) 3.33 (t, J=5.49 Hz, 1 H) 3.05 - 3.27 (m, 2 H) 2.56 (t, J=5.56 Hz, 1 H) 1.82 (d, J=0.63 Hz, 3 H)
18		3,5-디클로로-4-(5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴	HRMS 계산치 420.0518 [M+H] ⁺ ; 실측치 420.0505, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 8.57 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 4.80 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.57 (tt, J = 12.7, 6.1 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 9.1 Hz, 3H).
19		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((17-하이드록시-3,6,9,12,15-펜타옥사헬타데일)옥시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 619.1381 [M+H] ⁺ ; 실측치 619.1394, ¹ H NMR (400 MHz, MeCN- <i>d</i> ₃) δ ppm = 8.13 (s, 1 H) 7.47 - 7.72 (m, 3 H) 6.37 (d, J=0.76 Hz, 1 H) 4.52 - 4.73 (m, 2 H) 3.84 - 3.98 (m, 2 H) 3.67 - 3.80 (m, 2 H) 3.55 - 3.65 (m, 17 H) 3.45 - 3.53 (m, 2 H) 1.93 (s, 3 H)
20		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 503.0543 [M+H] ⁺ ; 실측치 503.0533, ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm = 8.18 (s, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 6.52 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.64 - 4.43 (m, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 1H), 3.91 - 3.45 (m, 7H), 2.00 (d, J = 2.5 Hz, 3H).

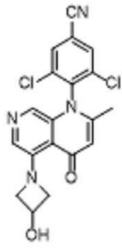
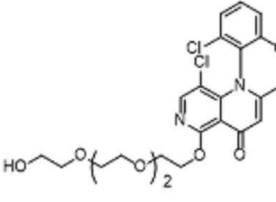
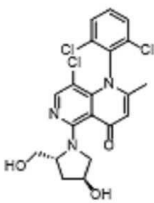
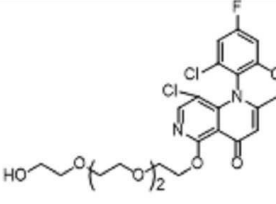
[0553]

21		3-클로로-2-(8-클로로-5-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴	HRMS 계산치 522.1199 [M+H] ⁺ ; 실측치 522.1204, ¹ H NMR (400 MHz, MeCN- <i>d</i> ₃) δ ppm = 8.15 (s, 1 H) 7.92 (d, J=2.15 Hz, 2 H) 7.77 (s, 1 H) 6.38 (d, J=0.76 Hz, 1 H) 4.52 - 4.81 (m, 2 H) 3.84 - 3.98 (m, 2 H) 3.70 - 3.79 (m, 2 H) 3.57 - 3.65 (m, 8 H) 3.51 (d, J=5.31 Hz, 2 H) 1.97 (s, 3 H)
22		N-(2-((1-(2,6-디클로로-4-시아노페닐)-2-메틸-4-옥소-1,4-디하이드로-1,7-나프티리딘-5-일)아미노)에틸)메탄술폰아미드	HRMS 계산치 466.0507 [M+H] ⁺ ; 실측치 466.0506, ¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm = 9.78 (s, 1H), 7.97 (s, 3H), 7.11 (s, 1H), 6.37 - 6.17 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.58 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.48 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).
23		3-클로로-2-(8-클로로-5-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)-5-플루오로벤조니트릴	HRMS 계산치 540.1105 [M+H] ⁺ ; 실측치 540.1110, ¹ H NMR (400 MHz, MeCN- <i>d</i> ₃) δ ppm = 8.11 - 8.35 (m, 1 H) 7.78 (ddd, J=15.38, 7.86, 2.78 Hz, 2 H) 6.39 (d, J=0.76 Hz, 1 H) 4.40 - 4.84 (m, 2 H) 3.83 - 4.01 (m, 2 H) 3.71 - 3.78 (m, 2 H) 3.57 - 3.65 (m, 8 H) 3.46 - 3.54 (m, 2 H) 2.92 (br s, 1 H) 1.97 (s, 3 H)
24		8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-5-((17-하이드록시-3,6,9,12,15-펜타옥사스피로[5.5]운데실)옥시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS: 계산치 637.1287 [M+H] ⁺ , 실측치 637.1303, ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm = 8.23 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 5.5, 4.2 Hz, 2H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.66 (dd, J = 5.7, 3.9 Hz, 2H), 3.57 - 3.44 (m, 16H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 1.90 (s, 3H).

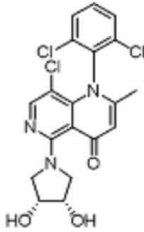
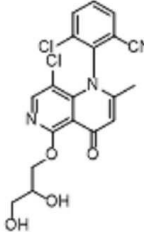
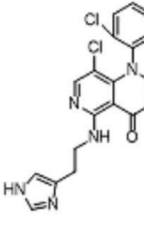
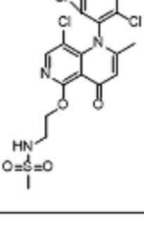
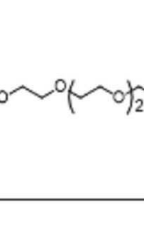
[0554]

25		3,5-디클로로-4-(8-클로로-5-(4-(2-하이드록시에틸)피페라진-1-일)-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴	HRMS 계산치 492.0751 [M+H] ⁺ ; 실측치 492.0746; ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i> 3) δ ppm = 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 3.75 – 3.49 (m, 6H), 2.67 (dt, J = 30.9, 4.8 Hz, 6H), 1.90 (s, 3H).
26		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-5-(2,3,4-트리하이드록시부톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 459.0281 [M+H] ⁺ ; 실측치 459.0278; ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> 4) δ ppm = 8.19 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 6.60 – 6.48 (m, 1H), 4.70 (dd, J = 11.3, 3.7 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 11.3, 5.4 Hz, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 1H), 3.85 – 3.74 (m, 2H), 3.75 – 3.62 (m, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 3H).
27		3,5-디클로로-4-(5-(2-하이드록시에틸)아미노)-2-메틸-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴	HRMS 계산치 389.0572 [M+H] ⁺ ; 실측치 389.0569; ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ ppm = 9.54 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.87 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.65 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.41 – 3.30 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H).
28		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3-하이드록시-2,2-비스(하이드록시메틸)프로폭시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	ESI-MS <i>m/z</i> 475 [M+H] ⁺ (Rt = 1.80 분, LC-방법 1), ¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> 2) δ ppm = 8.02 (s, 1H), 7.53 – 7.12 (m, 3H), 6.36 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 1.87 (d, J = 0.7 Hz, 4H).

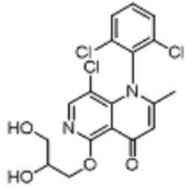
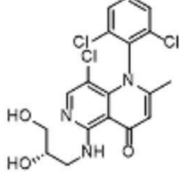
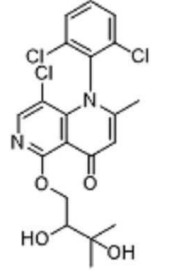
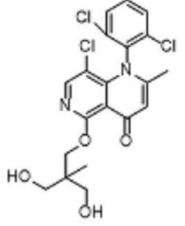
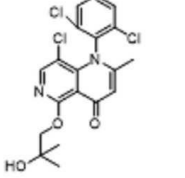
[0555]

29		3,5-디클로로-4-(5-(3-하이드록시아제티딘-1-일)-2-메틸-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴	HRMS 계산치 401.0572 [M+H] ⁺ ; 실측치 401.0576. ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i> ₃) δ ppm = 7.90 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.77 (ddd, J = 10.9, 6.5, 4.4 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 10.1, 6.9 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 10.6, 4.3 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H).
30		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 531.0856 [M+H] ⁺ ; 실측치 531.0881, ¹ H NMR (400 MHz, MeCN- <i>d</i> ₃) δ ppm = 8.12 (s, 1 H) 7.61 (m, 3 H) 6.30 - 6.44 (m, 1 H) 4.52 - 4.64 (m, 2 H) 3.82 - 3.92 (m, 2 H) 3.70 - 3.76 (m, 2 H) 3.56 - 3.64 (m, 8 H) 3.47 - 3.53 (m, 2 H) 2.86 (t, J=5.87 Hz, 1 H) 1.93 (s, 3 H)
31		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2R,4S)-4-하이드록시-2-(하이드록시메틸)피롤리딘-1-일)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 454.0492 [M+H] ⁺ ; 실측치 454.0483, ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i> ₃) δ ppm = 7.94 (s, 1H), 7.54 - 7.37 (m, 3H), 6.38 - 6.24 (m, 1H), 4.90 (td, J = 7.0, 3.5 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.10 - 3.95 (m, 2H), 3.59 (dd, J = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 2.72 (dd, J = 12.7, 2.1 Hz, 1H), 2.52 - 1.95 (m, 3H), 1.95 - 1.87 (m, 3H).
32		8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-5-(2-(2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 549.0762 [M+H] ⁺ , 실측치 549.0756, ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm = 8.19 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.68 - 4.61 (m, 2H), 3.97 - 3.90 (m, 2H), 3.80 - 3.74 (m, 2H), 3.69 - 3.58 (m, 9H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 2.03 - 1.99 (m, 3H).

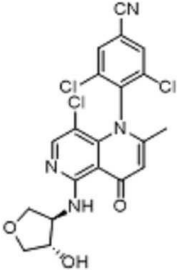
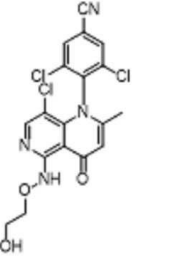
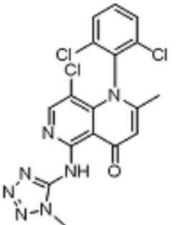
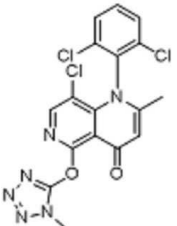
[0556]

33		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((3R,4S)-3,4-디하이드록시피롤리딘-1-일)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 440.0335 [M+H] ⁺ , 실측치 440.0324; ¹ H NMR (400 MHz, 메탄올- <i>d</i> ₄) δ ppm = 7.99 (s, 1H), 7.69 – 7.52 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 4.25 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.71 (dd, J = 11.6, 4.9 Hz, 2H), 3.42 (dd, J = 11.1, 4.2 Hz, 2H), 1.97 (s, 3H).
34		3-클로로-2-(8-클로로-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴	HRMS 계산치 420.0518 [M+H] ⁺ , 실측치 420.0530; ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i> ₃) δ 8.11 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.87 – 7.72 (m, 2H), 7.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.16 – 4.83 (m, 1H), 4.77 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 4.37 (ddd, J = 11.3, 9.9, 3.5 Hz, 1H), 4.10 – 3.72 (m, 4H), 1.97 (s, 3H).
35		5-((2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	ESI-MS <i>m/z</i> 448.1 [M+H] ⁺ (Rt = 2.08 분, LC-방법 1), ¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm = 10.73 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 – 7.38 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.92 – 3.71 (m, 2H), 3.01 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H).
36		N-(2-((8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-5-일)옥시)에틸)메탄술폰아미드	HRMS 계산치 476.0019 [M+H] ⁺ ; 실측치 476.0002, ¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ 8.13 ppm = (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 6.82 (bs, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.64 – 4.56 (m, 2H), 3.56 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).
37		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2-(2-(2-(2-하이드록시에톡시)에톡시)에톡시)에틸)아미노)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 530.1016 [M+H] ⁺ ; 실측치 530.1026, ¹ H NMR (400 MHz, MeCN- <i>d</i> ₃) δ ppm = 10.58 – 10.87 (m, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.50 – 7.70 (m, 3 H) 6.39 (d, J=0.76 Hz, 1 H) 3.56 – 3.76 (m, 14 H) 3.45 – 3.54 (m, 2 H) 2.16 – 2.51 (m, 1 H) 1.91 (s, 3 H)

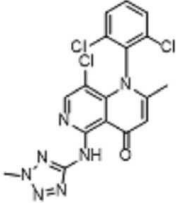
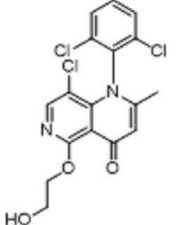
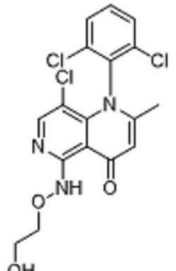
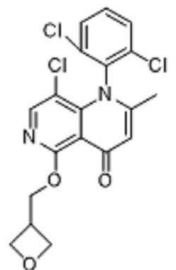
[0557]

38		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 429.0176 [M+H] ⁺ ; 실측치 429.0169, ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i> 3) δ ppm = 8.09 (s, 1H), 7.48 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 10.4, 3.9 Hz, 1H), 4.77 (dd, J = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 4.09 – 3.70 (m, 4H), 1.94 (s, 3H).
39		(S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,3-디하이드록시프로필)아미노)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 428.0335 [M+H] ⁺ ; 실측치 428.0332; ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i>) δ ppm = 10.88 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 – 7.37 (m, 3H), 6.54 – 6.26 (m, 1H), 4.29 – 3.40 (m, 7H), 1.92 (s, 3H).
40		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 457.0489 [M+H] ⁺ ; 실측치 457.0499 [M+H] ⁺ , ¹ H NMR (400 MHz, MeCN- <i>d</i> 3) δ ppm 8.20 (s, 1 H) 7.64 (m, 3 H) 6.53 (s, 1 H) 4.79 – 4.97 (m, 1 H) 4.65(m, 1 H) 4.45 (m, 1 H) 3.81 – 3.95 (m, 1 H) 3.60 – 3.732(m, 1 H) 2.01 (s, 3 H) 1.29 (d, J=14.91 Hz, 6 H)
41		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-2-메틸프로폭시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	ESI-MS <i>m/z</i> 459.1 [M+H] ⁺ (Rt = 2.07 분, LC-방법 1), ¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> 2) δ ppm = 8.01 (s, 1H), 7.51 – 7.27 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.74 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).
42		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2-하이드록시-2-메틸프로폭시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 427.0383 [M+H] ⁺ ; 실측치 427.0383, ¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> 2) δ ppm = 7.98 (s, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).

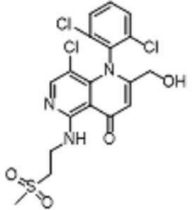
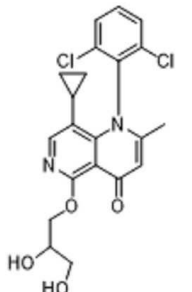
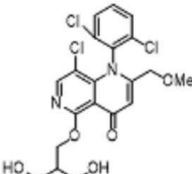
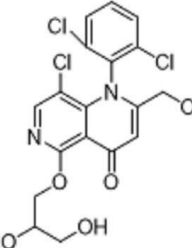
[0558]

43		3,5-디클로로-4-(8-클로로-5-(((3R,4S)-4-하이드록시테트라하이드로푸란-3-일)아미노)-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴	HRMS 계산치 465.0288 [M+H]⁺; 실측치 465.0289. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 10.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 6.48 – 6.25 (m, 1H), 4.55 (brs, 1H), 4.39 – 4.21 (m, 3H), 4.12 (dd, J = 9.6, 5.9 Hz, 1H), 3.82 (ddd, J = 12.7, 9.0, 5.1 Hz, 2H), 1.92 (s, 3H),
44		3,5-디클로로-4-(8-클로로-5-((2-하이드록시메톡시)아미노)-2-메틸-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴	HRMS 계산치 439.0131 [M+H]⁺; 실측치 439.0126. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm = 12.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 6.44 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.21 – 3.97 (m, 2H), 3.87 – 3.60 (m, 2H), 1.94 (d, J = 0.6 Hz, 3H).
45		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-5-((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)아미노)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 436.0247 [M+H]⁺; 실측치 436.0240. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm = 13.45 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 6.53 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.01 (s, 3H).
46		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-5-((1-메틸-1H-테트라졸-5-일)옥시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 437.0087 [M+H]⁺; 실측치 437.0085. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ ppm = 8.57 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 6.42 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).

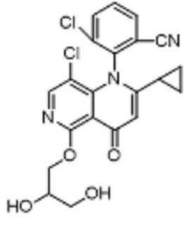
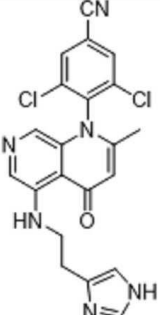
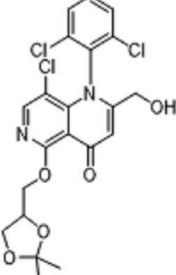
[0559]

47		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-5-((2-메틸-2H-테트라졸-5-일)아미노)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 436.0247 [M+H] ⁺ ; 실측치 436.0257; ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i> ₃) δ ppm = 13.68 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.49 (d, J = 3.4 Hz, 3H), 6.52 (s, 1H), 4.35 (s, 3H), 1.98 (s, 3H).
48		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2-하이드록시에톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 399.0070 [M+H] ⁺ ; 실측치 399.0056; ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i> ₃) δ ppm = 8.08 (s, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 3H), 6.42 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.64 – 4.53 (m, 2H), 4.15 (brs, 1H), 4.01 – 3.87 (m, 2H), 1.94 (s, 3H).
49		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2-하이드록시에톡시)아미노)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 414.0179 [M+H] ⁺ ; 실측치 414.0171; ¹ H NMR (400 MHz, 클로로포름- <i>d</i> ₃) ppm = 12.32 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.61 – 7.32 (m, 3H), 6.51 – 6.34 (m, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.09 (dd, J = 5.1, 3.7 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 2.07 – 1.80 (m, 3H).
50		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(옥세탄-3-일메톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 425.0227 [M+H] ⁺ ; 실측치 425.0211; ¹ H NMR (400 MHz, DCM- <i>d</i> ₂) δ ppm = 8.09 (s, 1H), 7.59 – 7.45 (m, 3H), 6.35 (s, 1H), 4.85 (dd, J = 7.9, 6.1 Hz, 2H), 4.73 – 4.59 (m, 4H), 3.64 – 3.49 (m, 1H), 1.94 (s, 3H).

[0560]

51		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-((하이드록시메틸)-5-((2-메틸술포닐)에틸)아미노)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	ESI-MS m/z 477.8 $[M+H]^+$ (R_t = 0.84 분, LC-방법 4), ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 0.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 6.74 (s, 1H), 3.93 (q, J = 6.2 Hz, 4H), 3.31 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H).
52		8-사이클로프로필-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 435.0878 $[M+H]^+$; 실측치 435.0903, ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d_3) ppm = 7.69 – 7.46 (m, 3H), 6.35 – 6.24 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.73 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 11.4, 2.5 Hz, 1H), 4.16 – 3.72 (m, 4H), 2.04 – 1.87 (m, 3H), 1.69 (dd, J = 8.0, 4.6 Hz, 1H), 1.13 – 1.01 (m, 2H), 0.98 – 0.82 (m, 2H).
53		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3-하이드록시-2-((하이드록시메틸)프로폭시)-2-((메톡시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 473.0438 $[M+H]^+$; 실측치 473.0451, ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 8.02 (s, 1H), 7.44-7.41 (m, 3H), 7.41 (s, 3H), 6.55 (s, 1H), 4.48 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.96 – 3.71 (m, 8H), 3.19 (s, 3H), 2.11 (d, J = 4.5 Hz, 1H).
54		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-((메톡시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	HRMS 계산치 459.0281 $[M+H]^+$; 실측치 459.0286, ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 8.03 (s, 1H), 7.50 – 7.36 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 4.88 (td, J = 11.0, 9.4, 5.6 Hz, 1H), 4.62 (ddd, J = 11.2, 2.2, 1.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.75 – 3.64 (m, 2H), 3.19 (s, 3H).

[0561]

55		3-클로로-2-(8-클로로-2-사이클로프로필-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-4-옥소-1,6-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴	ESI-MS m/z 446.1 $[M+H]^+$ (R_t = 1.67 분, LC-방법 1), ^1H NMR (400 MHz DCM- d_2) δ ppm = 8.17 (s, 1H), 7.83 (ddt, J = 8.8, 6.4, 1.4 Hz, 2H), 7.75 – 7.62 (m, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.73 (ddd, J = 10.2, 8.5, 1.7 Hz, 1H), 4.38 (ddd, J = 11.2, 6.0, 3.6 Hz, 1H), 4.07 – 3.91 (m, 2H), 3.87 – 3.73 (m, 2H), 1.38 – 1.19 (m, 1H), 0.88 (dtt, J = 11.3, 7.7, 4.1 Hz, 2H), 0.82 – 0.68 (m, 2H).
56		4-(5-((2-(1H-이미다졸-4-일)에틸)아미노)-2-메틸-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)-3,5-디클로로벤조니트릴	HRMS 계산치 439.0841 $[M+H]^+$; 실측치 439.0828, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 9.48 (dt, J = 20.1, 5.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 3H), 7.91 (d, J = 24.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.32 – 6.18 (m, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.00 – 2.87 (m, 2H), 2.83 (t, J = 6.8 Hz, 2H).
57		8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온	ESI-MS m/z 487 $[M+H]^+$ (R_t = 1.05 분, LC-방법 1), ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 8.14 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 6.99 (s, 1H), 4.66 – 4.46 (m, 3H), 4.28 – 4.17 (m, 1H), 4.15 – 3.96 (m, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

[0562]

[0563]

실시예 40의 라세미 화합물의 키랄 분리

[0564]

실시예 58 및 59: 실시예 58 및 59 중 하나는 (R)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온이고 다른 하나는 (S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온이다

[0565]

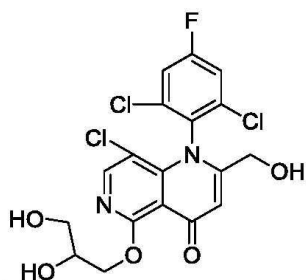
8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시-3-메틸부톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온을 메탄올에 용해하고, 이동상으로서 이산화탄소 중 35% 2-프로판올을 사용하는 키랄 예비 SFC(키랄팩(ChiralPak) AD-H 컬럼, 250 x 330mm ID, 5 μ m, 38°C에서 유속 80 mL/분)로 각각 1.6 mL의 복수의 주입을 하였다. 키랄 분리 후, 분획을 회전 증발을 통해 건조하여 실시예 58을 최초 용출 피크(>99%ee)로서, 그리고 실시예 59를 두 번째 용출 피크(>99%ee)로서 백색 고체로 제공하였다. 체류 시간은 키랄팩(ChiralPak) AD-H 컬럼, 4.6 x 100mm, 5 μ m 컬럼에서 얻었다. 오븐 온도 38°C에서 이동상으로서 이산화탄소 중 5%로부터 55%까지의 2-프로판올의 구배를 5.5분에 걸쳐 적용한 다음, 0.1분 동안 유지하였다(용매 흐름으로서 5.0 mL/분). (실시예 58: R_t = 4.23분; 실시예 59: R_t = 4.68분)

[0566]

다음 실시예는 반응식 B에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0567]

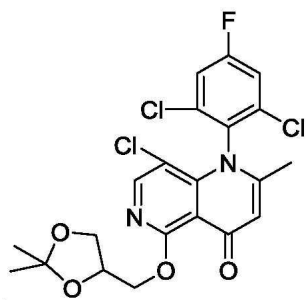
실시예 60: 8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0568]

[0569]

단계 1: 8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



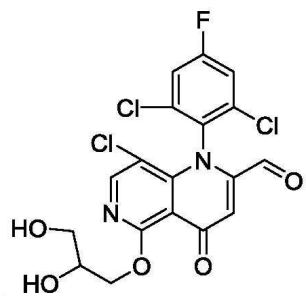
[0570]

[0571]

아세트니트릴(10 mL) 중 5,8-디클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(중간체 2, 0.4 g, 1.02 mmol), (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올(0.674 g, 5.10 mmol), K_2CO_3 (0.423 g, 3.06 mmol) 및 DMAP (0.037 g, 0.306 mmol)의 혼합물을 80℃에서 2일 동안 교반하였다. 고체를 여과하고 반응 혼합물을 다음에 실리카겔 크로마토그래피(10%로부터 50%까지의 EtOAc/헵탄)로 정제하여 백색 고체를 표제 화합물(0.436 g, 88%)로서 제공하였다. ESI-MS m/z : 489.1 $[M+H]^+$ (R_t = 1.42분, LC-방법 3)

[0572]

단계 2: 8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-카르발데히드



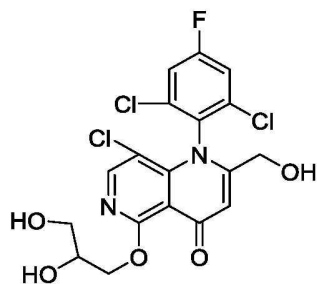
[0573]

[0574]

1,4-디옥산(2 mL) 중 8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.104 g, 0.213 mmol) 및 SeO_2 (0.036 g, 0.32 mmol)의 혼합물을 90℃에서 밤새 교반하였다. 다른 배치의 SeO_2 (0.030 g, 0.27 mmol)를 반응 혼합물에 첨가한 다음 100℃에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하여 조 생성물을 제공하였다. LC-MS에서는 표제 화합물이 조 생성물의 주요 성분임을 나타낸다. ESI-MS m/z : 463.1 $[M+H]^+$ (R_t = 1.02분, LC-방법 3)

[0575]

단계 3: 8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0576]

[0577]

EtOH(5 mL) 중 조 8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-카르발데히드(0.098 g, 0.213 mmol)의 용액에 NaBH_4 (0.04 g, 1.07 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 5분 동안 교반하였다. 고체를 여과한 다음 역상 HPLC(X-브릿지(X-bridge) 30x50 mm 5um 컬럼, ACN/10 mM NH_4OH 포함 H_2O , 75 mL/분, 1.5 mL 주입, 구매: 15%로부터 40%까지의 ACN 3.5분 이내)로 정제하여 백색 고체를 표제 화합물(0.027 g, 26%)로서 제공하였다.

[0578]

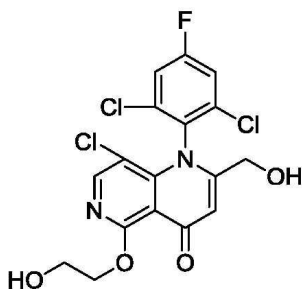
60: HRMS: 계산치 463.0031 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 실측치 463.0036; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm = 8.26 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.85 (bs, 1H), 4.88 (bs, 1H), 4.75 (bs, 1H), 4.38 (dd, J = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 10.7, 5.8 Hz, 1H), 3.78-3.91 (m, 3H), 3.58 (m, 2H)

[0579]

다음 실시예는 단계 1에서 에탄-1,2-디올을 사용하여 위의 실시예에 기술된 것과 유사한 방법에 의해 제조하였다.

[0580]

실시예 61: 8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-5-(2-하이드록시에톡시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



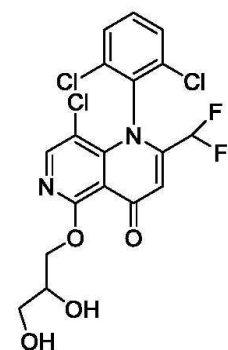
[0581]

[0582]

61: HRMS: 계산치 432.9925 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 실측치 432.9919; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm = 8.23 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 5.82 (bs, 1H), 4.77 (bs, 1H), 4.42 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.76 (q, J = 4.4 Hz, 2H)

[0583]

실시예 62: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(디플루오로메틸)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

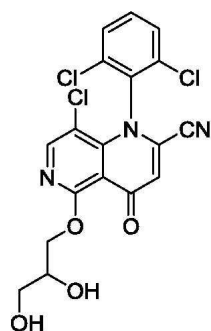


[0584]

[0585]

단계 1: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

- [0586] NMP(1 mL) 중 5,8-디클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.250 g, 0.668 mmol)의 용액에 (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올(0.883 g, 6.68mmol), K_2CO_3 (0.277 g, 2.005 mmol) 및 DMAP(0.008 g 0.067 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 75℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc/물 혼합물로 취하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하여 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 10%로부터 100%까지의 EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(0.277 g, 79%)을 제공하였다. ESI-MS m/z : 471.1 $[M+H]^+$ (R_t = 1.17분, LC-방법 1), ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 8.09 (s, 1H), 7.61 - 7.41 (m, 3H), 6.40 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.62 - 4.45 (m, 3H), 4.20 (dd, J = 8.5, 6.1 Hz, 1H), 4.04 (dd, J = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).
- [0587] 단계 2: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-카르발데히드
- [0588] 1,4-디옥산(5 mL) 중 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3-하이드록시-2-(하이드록시메틸)프로폭시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.123 g, 0.262 mmol) 및 이산화셀렌(0.035 g, 0.314 mmol)의 혼합물을 밤새 환류시켰다. 불용물을 여과하고 EtOAc로 세척하였다. 유기층을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물에 EtOAc 및 물을 첨가하였다. 유기층을 분리하고 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하여 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 증발시켰다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 10%로부터 100%까지의 EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(0.057 g, 45%)을 얻었다.
- [0589] 단계 3: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(디플루오로메틸)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온
- [0590] 2 mL의 DCM 중 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-카르발데히드(0.056 g, 0.116 mmol)의 용액에 데옥소플루오르(DeoxoFluor)(0.320 mL, 1.737 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 주말에 걸쳐 교반하였다. 이것을 10% $NaHCO_3$ 용액으로 0℃에서 퀀칭한 다음, CH_2Cl_2 로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축 건조하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 10%로부터 100%까지의 EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(0.025 g, 43% 수율)을 제공하였다. ESI-MS m/z : 505.1 $[M+H]^+$ (R_t = 1.23분, LC-방법 1).
- [0591] 단계 4: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(디플루오로메틸)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온
- [0592] 0.5 mL의 DCM 중 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(디플루오로메틸)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.025 g, 0.049 mmol)의 용액에 0.5 mL의 TFA를 첨가하였다. 반응 혼합물을 1.5 시간 동안 교반하였다. 다음에 이를 농축하였다. 잔류물을 ACN으로 희석하고 LP-HCO₃ 수지를 통해 여과하여 TFA 염을 중화시켰다. 여액을 농축하여 표제 화합물(0.020 g, 78% 수율)을 제공하였다.
- [0593] 62: ESI-MS m/z : 467.1 $[M+H]^+$ (R_t = 1.91분, LC-방법 1); ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 8.09 (s, 1H), 7.56 - 7.36 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 5.99 (t, J = 53.0 Hz, 1H), 4.64 (ddd, J = 11.2, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 3.98 - 3.79 (m, 2H), 3.77 - 3.61 (m, 1H).
- [0594] 실시예 63: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-카르보닐트립



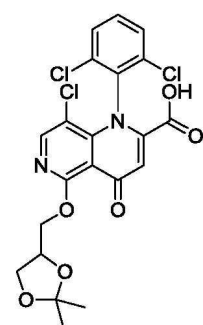
[0595]

[0596]

8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-카르발데히드를 실시예 63 단계 1 및 2에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0597]

단계 3: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-카르복실산



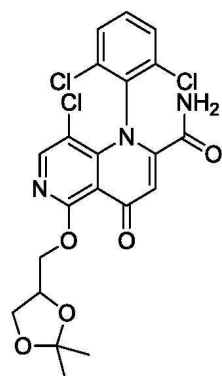
[0598]

[0599]

아세톤(1 mL) 및 물(1 mL) 혼합물 중 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-카르발데히드(0.358 g, 0.740 mmol)의 용액에 아염소산나트륨(0.134 g, 1.48 mmol) 및 술판산(0.216 g, 2.22 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 물로 세척하고, 여과하고 진공 하에 건조하였다. 이것을 그대로 다음 단계에 사용하였다. ESI-MS m/z : 460.9 $[M+H]^+$ (R_t = 0.46분, LC-방법 4), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8.19 (s, 1H), 7.48 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 6.14 (s, 1H), 4.97 - 4.79 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 10.6, 5.5 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 10.6, 6.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 3.57 (dq, J = 10.8, 5.5 Hz, 2H).

[0600]

단계 4: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-카르복사미드



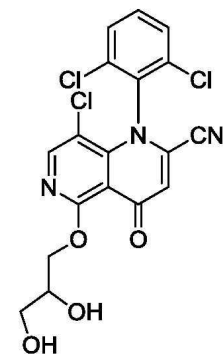
[0601]

[0602]

DMF(4 mL) 중 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-카르복실산(0.160 g, 0.348 mmol), HATU (0.397 g, 1.044 mmol), 및 DIEA(0.304 mL, 1.74 mmol)의 용액에 염화암모늄(0.056 g, 1.044 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물로 세척하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하여 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM 중 0%로부터 10%까지의 MeOH)로 정제하여

표제 화합물(0.132 g, 83%)을 제공하였다. ESI-MS m/z : 458.0 $[M+H]^+$ (R_t = 0.68분, LC-방법 4), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8.38 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 4.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.44 - 4.21 (m, 2H), 3.87 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.66 - 3.48 (m, 2H).

[0603] 단계 5: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-카르보니트릴

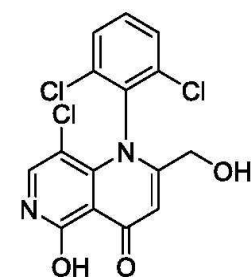


[0604]

[0605] THF(3 mL) 및 TEA(0.099 mL, 0.709 mmol) 중 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-카르복사미드(0.130 g, 0.283 mmol)의 용액에 TFAA(0.140 mL, 0.992 mmol)를 0℃에서 적가하였다(내부 온도계를 사용하여 모니터링된 내부 온도는 15℃를 초과하지 않았다). 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 다음에, 이것을 물에 붓고 생성물을 EtOAc(3X)로 추출하였다. 유기층을 합하여 포화 $NaHCO_3$ 수용액, 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 조 물질을 실리카겔 크로마토그래피(DCM 중 0%로부터 10%까지의 MeOH)로 정제하여 표제 화합물(0.09 g, 72%)을 제공하였다.

[0606] 63: ESI-MS m/z : 442.0 $[M+H]^+$ (R_t = 0.68분, LC-방법 4), ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 8.25 (s, 1H), 7.61 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 6.99 (s, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 4H), 4.52 (dd, J = 10.9, 5.6 Hz, 1H), 4.39 (dt, J = 11.1, 5.6 Hz, 2H).

[0607] 실시예 64: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-하이드록시-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

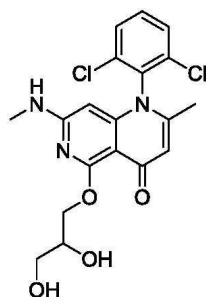


[0608]

[0609] 물(5 mL) 중 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5,8-디클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(중간체 7, 0.1 g, 0.198 mmol)의 용액에 1N HCl(5 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 이를 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 중화하고 원하는 생성물을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하여 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 농축하였다. 잔류물을 MeCN 및 헵탄의 혼합물로 미분쇄하여 표제 화합물(0.043 g, 55% 수율)을 제공하였다.

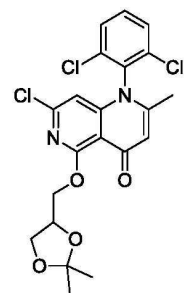
[0610] 64: ESI-MS m/z : 372.8 $[M+H]^+$ (R_t = 0.88분, LC-방법 1), ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 8.19 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 7.01 (s, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 2H).

[0611] 실시예 65: 1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-7-(메틸아미노)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0612]

[0613] 단계 1: 7-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0614]

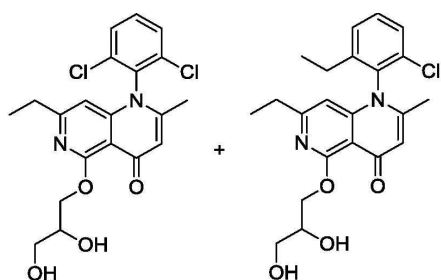
[0615] NMP(8 mL) 중 중간체 11(1 g, 2.67 mmol)의 용액에 DMAP(0.163 g, 1.337 mmol), K_2CO_3 (1.108 g, 8.02 mmol) 및 (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올(1.060 g, 8.02 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 75℃에서 1 시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고, 염수로 퀀칭하고, EtOAc로 추출하였다. 유기상을 물, 염수로 세척하고, $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 진공에서 농축하였다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 실리카겔 상에서 0%로부터 100%까지의 EtOAc/헵탄, 다음에 5% MeOH/EtOAc로 용출시켜 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(0.51 g, 40.6% 수율)로서 제공하였다. LC/MS (m/z, $[M+H]^+$): 471.1

[0616] 단계 2: 1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-7-(메틸아미노)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

[0617] 후니그(Hünig) 염기(0.074 mL, 0.426 mmol) 및 NMP(0.5 mL) 중 7-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(20 mg, 0.043 mmol)의 용액에 메틸아민 염산염을 첨가하고 반응물을 90℃에서 밤새 가열하였다. 반응물을 여과하고 염기성 예비 HPLC(워터스 엑스브릿지(Waters Xbridge) 5μm 30x100mm, 물/10mM NH_4OH 포함 아세토니트릴, 75 mL/분, 1.5 mL 주입, 30%로부터 45%까지의 ACN 11.5분에서)에 의해 정제하여 원하는 생성물을 백색 분말로서 제공하였다. 이 백색 분말을 DCM(1 mL)에 용해하고 TFA(1 mL)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고 진한 암모니아로 중화한 다음, 염기성 예비 HPLC(워터스 엑스브릿지(Waters Xbridge) 5μm 30x100mm, 물/10mM NH_4OH 포함 아세토니트릴, 75 mL/분, 1.5 mL 주입, 20%로부터 35%까지의 ACN 11.5분에서)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황백색 분말(8.9 mg, 0.021 mmol)로서 제공하였다.

[0618] 65: HRMS: 계산치 424.0844 $[M+H]^+$, 실측치 424.0830; ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d_3) δ ppm = 7.56 - 7.46 (m, 2H), 7.40 (dd, J = 8.6, 7.5 Hz, 1H), 6.09 - 5.99 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.72 - 4.51 (m, 3H), 4.18 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.02 - 3.70 (m, 4H), 2.64 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 3H).

[0619] 실시예 66: 1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-7-에틸-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온 및 실시예 67: 1-(2-클로로-6-에틸페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-7-에틸-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0620]

[0621]

단계 1: 1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-7-에틸-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온 및 1-(2-클로로-6-에틸페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-7-에틸-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

[0622]

디에틸 아연(3.55 mL, 3.55 mmol) 용액(헵탄 중 1M)을 톨루엔(10 mL) 중 7-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.833 g, 1.774 mmol), DPPF(0.197 g, 0.355 mmol), 및 Pd(OAc)₂(0.040 g 0.177 mmol)의 혼합물에 -78℃에서 질소 분위기 하에 적가하였다. 첨가 후, 반응물을 90℃에서 1시간 동안 가열하였다. 반응물을 실온까지 냉각하고 포화 NH₄Cl 수용액으로 퀀칭하고, EtOAc로 희석하고 셀라이트를 통해 여과하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 무수 MgSO₄ 상에서 건조하고 진공에서 농축하였다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 0%로부터 100%까지의 EtOAc/헵탄으로 용출하여 정제해서 1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-7-에틸-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.7 g 황색 고체, 1.44 mmol) 및 1-(2-클로로-6-에틸페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-7-에틸-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.012 g 백색 고체, 0.025 mmol)을 제공하였다.

[0623]

단계 2: 1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-7-에틸-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온 화합물 및 1-(2-클로로-6-에틸페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-7-에틸-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

[0624]

위로부터 얻은 두 화합물을 별개로 DCM 및 TFA의 1:1 혼합물에 용해하고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질의 제거 후 염기성 예비 HPLC에 의해 정제하여, 실시예 66 및 67을 함유하는 분획을 백색 분말로서 수득하였다.

[0625]

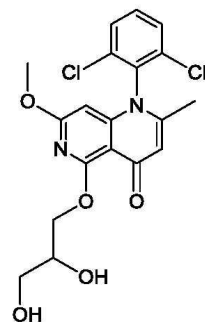
66: HRMS: 계산치 423.0878 [M+H]⁺, 실측치 423.0897; ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*₃) δ ppm = 7.67 - 7.46 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.84 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 11.4, 3.3 Hz, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 2H), 3.87 (dd, J = 11.7, 5.4 Hz, 1H), 2.56 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.16 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

[0626]

67: HRMS: 계산치 417.1581 [M+H]⁺, 실측치 417.1626; ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*₃) δ ppm = 7.59 - 7.32 (m, 3H), 6.37 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 41.9 Hz, 1H), 4.97 - 4.74 (m, 1H), 4.37 (ddd, J = 10.9, 7.1, 3.1 Hz, 1H), 4.11 - 3.69 (m, 3H), 2.56 (dq, J = 15.1, 7.6 Hz, 2H), 2.29 (dddd, J = 30.2, 22.7, 15.0, 7.3 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 1.12 (dt, J = 11.1, 7.6 Hz, 6H).

[0627]

실시예 68: 1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-7-메톡시-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0628]

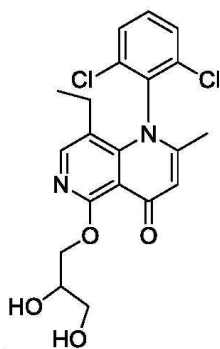
[0629]

톨루엔(0.5 mL) 및 MeOH(0.050 mL, 1.235 mmol) 중 7-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온 (29 mg, 0.062 mmol), Na₂CO₃(19.63 mg, 0.185 mmol), X-

Phos(5.75 mg, 0.012 mmol) 및 Pd(OAc)₂(1.386 mg, 6.17 μmol)의 혼합물을 질소로 퍼지하고 80℃에서 밤새 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트로 취하여 실리카겔 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 제거한 다음 조 잔류물을 HOAc(1 mL)에 용해하였다. 물(1 mL)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하고, 진한 암모니아로 중화하고 염기성 예비 HPLC(워터스 엑스브릿지(Waters Xbridge) 5um 30x100mm, 물/10mM NH₄OH 포함 아세토니트릴, 75 mL/분, 1.5 mL 주입, 15%로부터 30%까지의 ACN 11.5분에서)에 의해 정제하여 표제 화합물을 황백색 분말(11.8 mg, 0.027mmol)로서 제공하였다.

[0630] **68**: HRMS: 계산치 425.0671 [M+H]⁺, 실측치 425.0685; ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*3) δ ppm = 7.64 - 7.43 (m, 3H), 6.27 - 6.18 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.84 (dd, J = 11.2, 1.5 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 11.2, 3.3 Hz, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 3H), 3.96 - 3.82 (m, 5H), 1.93 (s, 3H).

[0631] 실시예 **69**: 1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-8-에틸-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

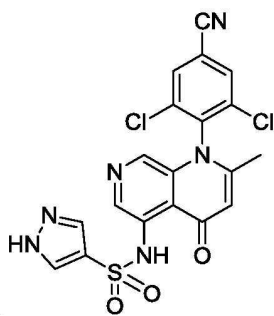


[0632]

[0633] 실시예 **69**를 출발 물질로서 중간체 **10**을 사용하여 실시예 **66**과 유사한 방식으로 제조하여 백색 분말을 제공하였다.

[0634] **69**: HRMS: 계산치 423.0878 [M+H]⁺, 실측치 423.0888; ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*3) δ ppm = 7.96 (s, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.77 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 11.1, 3.4 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 55.4, 11.9 Hz, 4H), 1.97 - 1.79 (m, 5H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[0635] 실시예 **70**: N-(1-(2,6-디클로로-4-시아노페닐)-2-메틸-4-옥소-1,4-디하이드로-1,7-나프티리딘-5-일)-1H-피라졸-4-술폰아미드



[0636]

[0637] 단계 **1**: 4-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)-3,5-디클로로벤조니트릴



[0638]

[0639] THF(0.5 mL) 중 중간체 **12**(0.028 g, 0.080 mmol), 진한 암모니아수(0.035 mL, 0.402 mmol)의 혼합물을 80℃에

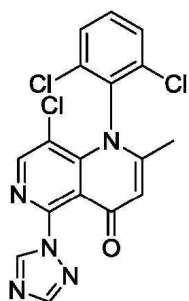
서 밀봉 튜브 중에 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 염기성 예비 HPLC(워터스 엑스-브릿지(Waters X-bridge) 30x50 mm 5 um 컬럼, ACN/10 mM NH₄OH 포함 H₂O, 75 mL/분, 1.5 mL 주입, 구배: 25%로부터 50%까지의 ACN 4.5분 이내)에 의해 정제하여 표제 화합물(0.015 g, 54% 수율)을 백색 분말로서 제공하였다.

[0640] 단계 2: N-(1-(2,6-디클로로-4-시아노페닐)-2-메틸-4-옥소-1,4-디하이드로-1,7-나프티리딘-5-일)-1H-피라졸-4-술폰아미드

[0641] 피리딘(0.5 mL) 중 4-(5-아미노-2-메틸-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)-3,5-디클로로벤조니트릴(0.015 g, 0.043 mmol) 및 1H-피라졸-4-술폰닐 클로라이드(0.015 g, 0.087 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 교반하였다. 반응물을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 염기성 예비 HPLC(워터스 엑스-브릿지(Waters X-bridge) 30x50 mm 5um 컬럼, ACN/10 mM NH₄OH 포함 H₂O, 75 mL/분, 1.5 mL 주입, 구배: 25%로부터 50%까지의 ACN 4.5분 이내)에 의해 정제하여 표제 화합물(4.8 mg)을 황백색 분말로서 제공하였다.

[0642] 70: HRMS: 계산치 475.0147 [M+H]⁺, 실측치 475.0142; ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*3) δ ppm = 13.01 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 2.05 (s, 3H).

[0643] 실시예 71: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-5-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



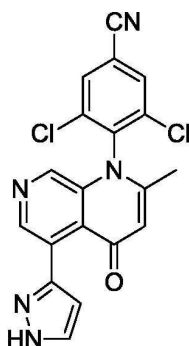
[0644]

[0645] THF(1 mL) 중 중간체 1(20 mg, 0.053 mmol) 및 소듐 1,2,4-트리아졸-1-이드(7.30 mg, 0.080 mmol)의 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축하였다. 조 잔류물을 염기성 예비 HPLC(워터스 엑스-브릿지(Waters X-bridge) 30x50 mm 5um 컬럼, ACN/10 mM NH₄OH 포함 H₂O, 75 mL/분, 1.5 mL 주입, 구배: 25%로부터 50%까지의 ACN 4.5분 이내)에 의해 정제하여 표제 화합물을 백색 분말(17 mg)로서 제공하였다.

[0646] 71: HRMS: 계산치 406.0029 [M+H]⁺, 실측치 406.0036; ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*3) δ ppm = 8.54 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 6.43 (s, 1H), 1.99 (s, 3H).

[0647] 아래 화합물을 반응식 C에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0648] 실시예 72: 3,5-디클로로-4-(2-메틸-4-옥소-5-(1H-피라졸-3-일)-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴



[0649]

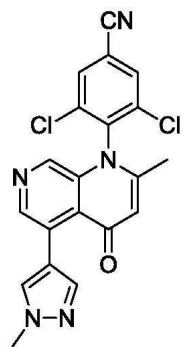
[0650] 디옥산(2 mL) 중 4-(5-브로모-2-메틸-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)-3,5-디클로로벤조니트릴(중간체 13, 0.040 g, 0.098 mmol), (1H-피라졸-3-일)보론산 (0.044 g, 0.391 mmol), Pd(PPh₃)₄(0.011 g, 9.78 umol) 및 Cs₂CO₃(0.096 g, 0.293 mmol)의 혼합물을 마이크로파 중 140℃에서 10시간 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(0%로부터 5%까지의

MeOH/DCM)로 정제하여 조 생성물을 제공하고, 이를 추가로 역상 HPLC(엑스-브릿지(X-bridge) 30x50 mm 5um 컬럼, ACN/5 mM NH₄OH 포함 H₂O, 75 mL/분, 1.5 mL 주입, 구배: 15%로부터 40%까지의 ACN 3.5분 이내)로 정제하여 백색 분말을 표제 화합물(10 mg, 25% 수율)로서 제공하였다.

[0651] **72**: HRMS: 계산치 396.0419 [M+H]⁺, 실측치 396.0422; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm = 12.77 (bs, 1H), 8.60 (s, 2 H), 8.47 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.65 (bs., 1 H), 6.45 (d, *J*=2.02 Hz, 1 H), 6.40 (s, 1 H), 2.01 (s, 3 H).

[0652] 다음 화합물을 위의 화합물과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

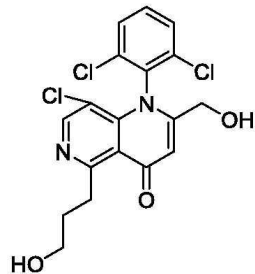
[0653] 실시예 **73**: 3,5-디클로로-4-(2-메틸-5-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)-4-옥소-1,7-나프티리딘-1(4H)-일)벤조니트릴



[0654]

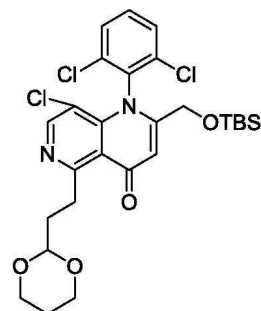
[0655] **73**: HRMS: 계산치 410.0575 [M+H]⁺, 실측치 410.0564., ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm = 8.59 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

[0656] 실시예 **74**: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-5-(3-하이드록시프로필)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0657]

[0658] 단계 **1**: 5-(2-(1,3-디옥산-2-일)에틸)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

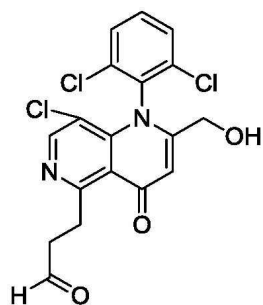


[0659]

[0660] THF(4 mL) 중 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5,8-디클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(중간체 **7**, 0.2 g, 0.397 mmol)의 용액에 (2-(1,3-디옥산-2-일)에틸)마그네슘 브로마이드(THF 중 0.5M, 1.03 mL, 0.516 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 다른 배치의 (2-(1,3-디옥산-2-일)에틸)마그네슘 브로마이드(THF 중 0.5M, 1.0 mL, 0.50 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 다음에 물을 첨가하여 반응 혼합물을 킨칭하였다. THF를 감압 하에서

제거하고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(10%로부터 40%까지의 EtOAc/헥산)로 정제하여 표제 화합물(0.083g, 36% 수율)을 제공하였다. ESI-MS m/z : 585.2 $[M+H]^+$ (R_t = 1.84분, LC-방법 3)

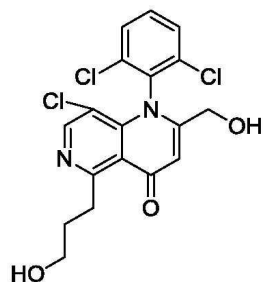
[0661] 단계 2: 3-(8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-5-일)프로판알



[0662]

[0663] THF(1 mL) 중 5-(2-(1,3-디옥산-2-일)에틸)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.044 g, 0.075 mmol) 및 수성 HCl(1N, 0.678 mL, 0.678 mmol)의 혼합물을 60°C 에서 3시간 동안 교반하였다. 다음에 더 이상의 거품(CO_2)이 생성되지 않을 때까지 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 킨칭하였다. 이 반응 혼합물을 직접 다음 단계에 사용하였다. LC-MS에서는 표제 화합물이 이 단계에서 유일한 생성물임을 나타낸다. ESI-MS m/z : 412.8 $[M+H]^+$ (R_t = 1.12분, LC-방법 3)

[0664] 단계 3: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-(하이드록시메틸)-5-(3-하이드록시프로필)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

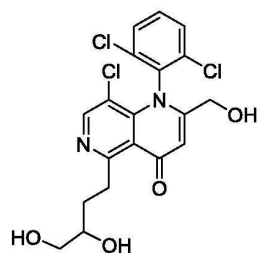


[0665]

[0666] 단계 2로부터의 반응 혼합물에 EtOH(1 mL)를 첨가한 다음 $NaBH_4$ (0.023 g, 0.60 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 고체를 여과하였다. THF를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 역상 HPLC (워터스 엑스-브릿지(Waters X-bridge) 30x50 mm 5um 컬럼, ACN/10 mM NH_4OH 포함 H_2O , 75 mL/분, 1.5 mL 주입, 구배: 35%로부터 60%까지의 ACN 4.5분 이내)로 정제하여 백색 고체를 표제 화합물(0.025 g, 단계 2 및 3에서의 총 수율 77%)로서 제공하였다.

[0667] 74: HRMS: 계산치 413.0227 $[M+H]^+$, 실측치 413.0213; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm = 8.53 (s, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.44 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.78 (m, 2H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 1.83 (dq, J = 9.7, 6.7 Hz, 2H)

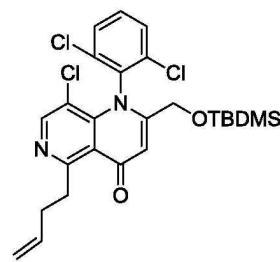
[0668] 실시예 75: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0669]

[0670] 단계 1: 5-(부트-3-엔-1-일)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-1,6-나프티

리딘-4(1H)-온



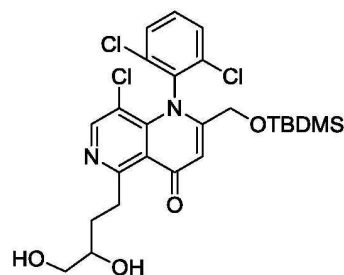
[0671]

[0672]

THF(6 mL) 중 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5,8-디클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.3 g, 0.595 mmol)의 용액에 부트-3-엔-1-일마그네슘 브로마이드(THF 중 0.5M, 1.78 mL, 0.892 mmol)를 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 두어 방울의 물로 퀀칭하고 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0%로부터 50%까지의 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물(0.151 g, 48% 수율)을 제공하였다. ESI-MS m/z : 525.1 $[M+H]^+$ (R_t = 1.99분, LC-방법 1), ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 8.38 (s, 1H), 7.47 (s, 3H), 6.68 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 6.04 - 5.87 (m, 1H), 5.14 - 4.87 (m, 2H), 4.00 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.54 (dd, J = 8.5, 7.0 Hz, 2H), 2.54 - 2.40 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

[0673]

단계 2: 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0674]

[0675]

사산화오스륨(*tert*-부탄올 중 2.5 wt% 용액, 0.133 mL, 10.59 mmol)을 *tert*-부탄올/물(2 mL/2 mL)의 혼합물 중 5-(부트-3-엔-1-일)-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.111 g, 0.212 mmol) 및 *N*-메틸모르폴린 *N*-옥사이드(0.027 g, 0.233 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 생성물을 EtOAc와 염수 사이로 분리하고 유기 추출물을 합하여 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0%로부터 100%까지의 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물(0.077 g, 65% 수율)을 제공하였다. ESI-MS m/z : 558.9 $[M+H]^+$ (R_t = 1.55분, LC-방법 1), ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 8.40 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 6.74 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 2H), 3.68 - 3.43 (m, 5H), 1.97 - 1.75 (m, 2H), 0.85 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

[0676]

단계 3: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

[0677]

THF(2 mL) 중 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.077 g, 0.138 mmol)을 THF 중 1M TBAF 용액(0.207 mL, 0.207 mmol)에 0°C에서 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 물로 퀀칭하고 EtOAc에 희석하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(DCM 중 0%로부터 5%까지의 MeOH)에 의해 정제하여 표제 화합물(0.031g, 46% 수율)을 제공하였다.

[0678]

75: ESI-MS m/z : 443.2 $[M+H]^+$ (R_t = 0.75, LC-방법 1), ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ ppm = 8.47 (s, 1H), 7.55 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 6.87 (t, J = 1.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.78 - 3.45 (m, 5H), 2.08 - 1.84 (m,

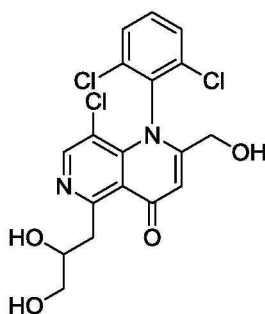
2H).

[0679] 위 라세미체의 키랄 분리

[0680] 실시예 76 및 77: 실시예 76 및 77 중 하나는 (R)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온이고 다른 하나는 (S)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온이다

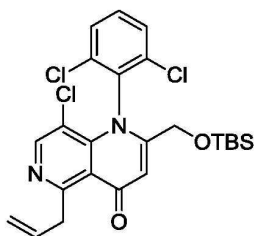
[0681] 218 mg의 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(3,4-디하이드록시부틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(실시예 75)을 20 mL 메탄올에 용해하고, 이동상으로서 0.1% 암모니아수와 함께 이산화탄소 중 40% 에탄올을 사용하는 키랄 예비 SFC(키랄팩(ChiralPak) AD 컬럼, 250 x 330mm ID, 5 μ m, 38°C에서 유속 50 mL/분)로 각각 1.6 mL의 복수의 주입을 하였다. 키랄 분리 후, 분획을 40°C의 배쓰 온도에서 회전 증발을 통해 건조하여 실시예 76을 최초 용출 피크(82 mg, 100% ee)로서, 그리고 실시예 77을 두 번째 용출 피크(40 mg, 98.8% ee)로서 백색 고체로 제공하였다. 체류 시간은 키랄팩(ChiralPak) IA 컬럼, 4.6 x 100mm, 5 μ m 컬럼에서 얻었다. 오븐 온도 38°C에서 이동상으로서 10 mM NH₄OH와 함께 이산화탄소 중 5%로부터 55%까지의 1:1 MeOH/2-프로판올의 구배를 5.5분에 걸쳐 적용한 다음, 0.1분 동안 유지하였다(용매 흐름으로서 5.0 mL/분). (실시예 76: Rt = 3.63분; 실시예 77: Rt = 4.24분)

[0682] 실시예 78: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로필)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0683]

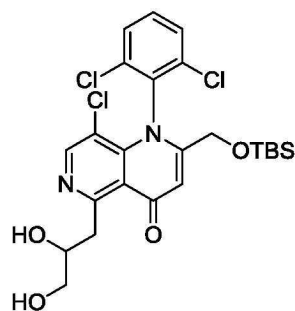
[0684] 단계 1: 5-알릴-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0685]

[0686] 톨루엔(10 mL) 중 중간체 7(0.65 g, 1.289 mmol)의 용액에 알릴트리-n-부틸틴(0.799 mL, 2.58 mmol) 및 PdCl₂(dppf)*CH₂Cl₂ 부가물(0.105 g, 0.129 mmol)을 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 용액을 질소로 퍼지하고 80°C에서 1시간 동안 가열하였다. 컬럼 크로마토그래피(고체 로딩, 헵탄 중 0%로부터 30%까지의 에틸 아세테이트)에 의한 정제로 5-알릴-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.6 g 1.18 mmol)을 담황색 오일로서 제공하였다. ESI-MS m/z: 511.0 [M+H]⁺

[0687] 단계 2: 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로필)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



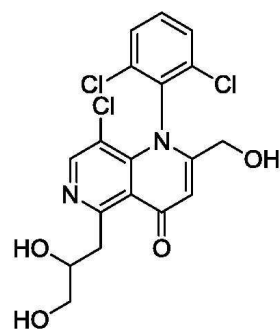
[0688]

[0689]

1,4-디옥산(8 mL) 및 물(1.6 mL) 중 5-알릴-2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.6 g, 1.177 mmol)의 용액에 사산화오스륨(2.991 g, 0.235 mmol) 및 NMO(0.414 g, 3.53 mmol)를 처리하였다. 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 포화 메타중아황산나트륨 용액을 첨가하고 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 물을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0%로부터 100%까지의 에틸 아세테이트)에 의한 정제로 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로필)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.5g, 0.92 mmol)을 백색 거품상 고체로서 제공하였다. ESI-MS m/z : 544.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0690]

단계 3: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로필)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0691]

[0692]

아세트산(5 mL) 중 위 화합물(0.5 g, 0.919 mmol)의 용액에 물(5 mL)을 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축하고, 진한 NH_3 로 중화하고, 염기성 예비 RP-HPLC(워터스 엑스-브릿지(Waters X-bridge) 30x50 mm 5 μm 컬럼, ACN/10 mM NH_4OH 포함 H_2O , 75 mL/분, 1.5 mL 주입, 구배: 25%로부터 50%까지의 ACN 4.5분 이내)에 의해 정제하여 표제 화합물(0.3 g, 0.66 mmol)을 백색 분말로서 제공하였다.

[0693]

78: HRMS: 계산치 429.0176 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 실측치 429.0169, ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d_3) δ ppm = 8.45 (s, 1H), 7.49 (s, 3H), 6.94 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.66 (qd, J = 15.8, 14.3, 6.0 Hz, 5H), 2.91 (s, 1H).

[0694]

위 라세미체의 키랄 분리

[0695]

실시예 79 및 80: 실시예 79 및 80 중 하나는 (R)- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로필)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온이고 다른 하나는 (S)- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로필)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온이다

[0696]

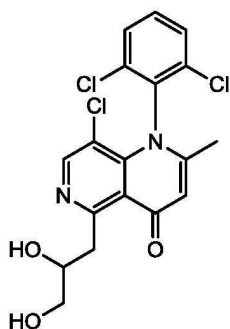
라세미체 78을 이동상으로서 0.1% 암모니아수와 함께 이산화탄소 중 40% 에탄올을 사용하는 키랄 예비 SFC(셀룰로오스-2 컬럼, 250 x 330mm ID, 5 μm , 38°C에서 유속 50 mL/분)로 각각 1.6 mL의 복수의 주입을 하였다. 키랄 분리 후, 분획을 40°C의 배스 온도에서 회전 증발을 통해 건조하여 실시예 79를 최초 용출 피크(>98% ee)로서, 그리고 실시예 80을 두 번째 용출 피크(>98% ee)로서 백색 고체로 제공하였다. 체류 시간은 셀룰로오스-2 컬럼, 4.6 x 150mm, 5 μm 컬럼에서 얻었다. 오븐 온도 35°C에서 이산화탄소 중 40% MeOH(0.05% DEA 첨가)의 이동상을 적용하였다(용매 흐름으로서 2.4 mL/분). (실시예 79: R_t = 6.93분; 실시예 80: R_t = 7.68분)

[0697] **79**: HRMS: 계산치 429.0176 $[M+H]^+$, 실측치 429.0171; ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d_3) δ ppm = 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 6.94 (s, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.84 - 3.56 (m, 6H).

[0698] **80**: HRMS: 계산치 429.0176 $[M+H]^+$, 실측치 429.0169; ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d_3) δ ppm = 8.45 (s, 1H), 7.49 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 6.94 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.66 (qd, J = 15.8, 14.3, 6.0 Hz, 5H), 2.91 (s, 1H).

[0699] 다음 화합물을 중간체 **1**로부터 위 화합물과 유사한 방법을 사용하여 제조하였다.

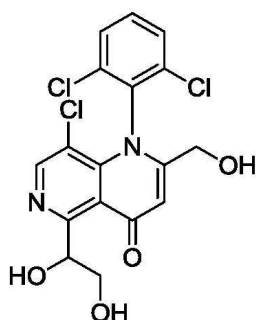
[0700] 실시예 **81**: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로필)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0701]

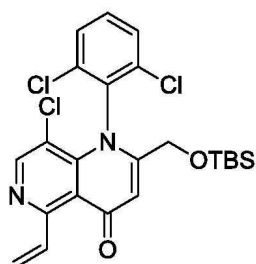
[0702] **81**: HRMS: 계산치 413.0227 $[M+H]^+$, 실측치 413.0230; ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d_3) δ ppm = 8.45 (s, 1H), 7.49 (s, 3H), 4.98 - 4.81 (m, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.82 - 3.53 (m, 4H), 2.96 (s, 1H), 1.98 (s, 3H).

[0703] 실시예 **82**: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(1,2-디하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0704]

[0705] 단계 1: 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-비닐-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0706]

[0707] 아세트니트릴(5 mL) 및 물(1 mL) 중 중간체 **7**(0.47 g, 0.932 mmol)의 용액에 무수 비닐보론산 피리딘 복합체(0.317 g, 1.864 mmol), Na_2CO_3 (0.198 g, 1.864 mmol), 및 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 부가물(0.076 g, 0.093 mmol)을 실온에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 반응 혼합물을 질소로 퍼지하고 80℃에서 밀봉 튜브 중에 1시간 동안 가열하였다. 컬럼 크로마토그래피(고체 로딩, 헵탄 중 0%로부터 40%까지의 에틸 아세테이트)에 의한 정제로 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-비닐-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.4 g, 0.81 mmol)을 담황색 오일로서 제공하였다. ESI-MS m/z : 497.0.0 $[M+H]^+$

[0708] 단계 2 및 3을 이전의 실시예에서 기술한 것과 동일한 방식으로 시행하여 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-

(1,2-디하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온을 백색 고체로서 수득하였다.

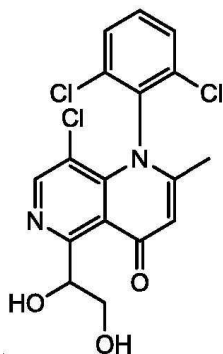
[0709] **82**: HRMS: 계산치 415.0019 $[M+H]^+$, 실측치 415.0016; ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d_3) δ ppm = 8.50 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.80 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 5.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.17 - 3.82 (m, 5H), 3.40 (s, 1H), 2.97 (s, 1H).

[0710] **라세미체의 키랄 분리**

[0711] 실시예 83 및 84: 실시예 83 및 84 중 하나는 (R)- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(1,2-디하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온이고 다른 하나는 (S)- 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(1,2-디하이드록시에틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온이다

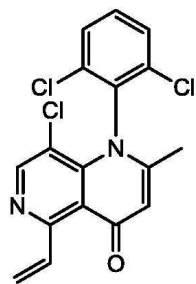
[0712] 라세미체 **82**를 메탄올에 용해하고, 이동상으로서 0.1% 암모니아수와 함께 이산화탄소 중 40% 에탄올을 사용하는 키랄 예비 SFC(셀룰로오스-2 컬럼, 250 x 330mm I.D., 5 μ m, 38°C에서 유속 50 mL/분)로 각각 1.6 mL의 복수의 주입을 하였다. 키랄 분리 후, 분획을 40°C의 배쓰 온도에서 회전 증발을 통해 건조하여 실시예 **83**을 최초 용출 피크(>98% ee)로서, 그리고 실시예 **84**를 두 번째 용출 피크(>98% ee)로서 백색 고체로 얻었다. 체류 시간은 키랄팩(ChiralPak) AY 컬럼, 4.6 x 150mm, 3 μ m 컬럼에서 얻었다. 오븐 온도 35°C에서 이산화탄소 중 50% 2-프로판올(0.05% DEA 첨가)의 이동상을 적용하였다(용매 흐름으로서 2 mL/분). (**실시예 83**: Rt = 3.13분; **실시예 84**: Rt = 4.32분)

[0713] 실시예 85: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(1,2-디하이드록시에틸)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0714]

[0715] 단계 1: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-5-비닐-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0716]

[0717] 아세트니트릴(10 mL) 중 중간체 **1**(1 g, 2.67 mmol)의 용액에 무수 비닐보론산 피리딘 복합체(0.772 g, 3.21 mmol), 2.0 M K_3PO_4 수용액(2.67 mL, 5.35 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 탈기시키고 질소 하에 놓은 후 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 부가물(0.218 g, 0.267 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 다시 질소로 퍼지하고, 오일 배쓰 중 80°C에서 환류로 1.5시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온까지 냉각하고 용매를 제거하였다. 잔류물을 EtOAc로 취하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 무수 $MgSO_4$ 상에서 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하였다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 0%로부터 50%까지의 EtOAc/헵탄으로 용출시켜 정제하여 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-5-비닐-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.85 g, 8.32 mmol)을 황색 고체로서 제공하였다.

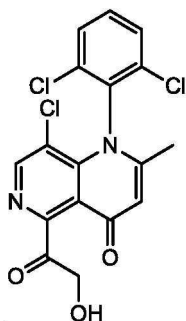
[0718] 단계 2: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(1,2-디하이드록시에틸)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

[0719] 아세트(10 mL) 및 물(2 mL) 중 단계 1의 생성물(0.8 g, 2.188 mmol)의 용액을 NMO(0.769 g, 6.56 mmol) 및 산화오스뎀(0.278 g, 0.044 mmol)으로 실온에서 처리하였다. 반응물을 질소 하에 실온에서 16시간 동안 교반하

여 2개 생성물을 제공하였다. 이후, 포화 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 용액을 첨가하고 30분 동안 교반을 계속하였다. 물을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트(2x)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하여 염수로 세척하고, 건조하고(Na_2SO_4), 여과하고 진공에서 농축하였다. 조 잔류물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 0%로부터 100%까지의 EtOAc/헵탄으로 용출시켜 정제하여 2개 생성물로 표제 화합물(0.6 g, 1.43 mmol) 및 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2-하이드록시아세틸)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.05 g, 0.13 mmol)을 제공하였다.

[0720] **85**: HRMS: 계산치 399.0070 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 실측치 399.0089; ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d_3) δ ppm = 8.50 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 6.60 - 6.40 (s, 1H), 5.82 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.14 - 3.92 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (s, 3H).

[0721] 실시예 86: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2-하이드록시아세틸)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

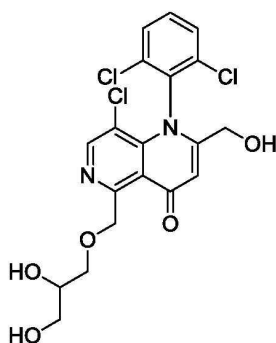


[0722]

[0723] 이 화합물은 위에 기술된 실시예 85의 합성 중 부산물로서 형성되었다.

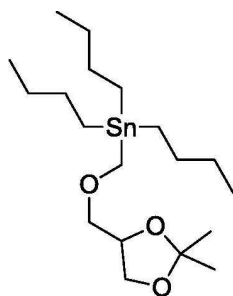
[0724] **86**: HRMS: 계산치 396.9915 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 실측치 396.9914; ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d_3) δ ppm = 8.58 (s, 1H), 7.53 (s, 3H), 6.49 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.04 (s, 3H).

[0725] 실시예 87: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,3-디하이드록시프로폭시)메틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0726]

[0727] 단계 1에 필요한 스타난의 제조: 트리부틸(((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)메틸)스타난



[0728]

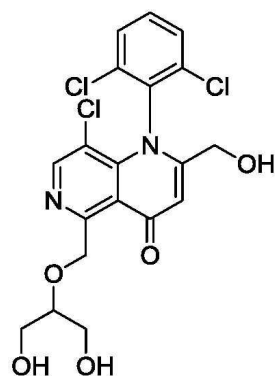
[0729] THF(2 mL) 및 DMSO(2 mL) 중 (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올(0.207 g, 1.566 mmol)의 용액에 NaH(0.046 g, 1.149 mmol)를 0°C에서 질소 분위기 하에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 트리부틸(요오도메틸)스타난(0.45 g, 1.044 mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축하고 헵탄/EtOAc(7:1)로 취하였다. 유기상을 염수로 세척하고, 무수 MgSO_4 상에서 건조하고, 여과하고 진공

에서 농축하였다. 조 잔류물(무색 오일)을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0730] 위 스타난과 중간체 7 사이의 슈틸레(Stille) 커플링 및 차후의 탈보호 단계를 실시예 78에서와 유사한 방식으로 수행하여 표제 화합물을 수득하였다.

[0731] 87: HRMS: 계산치 459.0281 $[M+H]^+$, 실측치 459.0277; ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d_3) δ ppm = 8.48 (s, 1H), 7.60 – 7.40 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 5.37 – 5.18 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.04 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.77 (ddd, J = 38.5, 9.8, 4.8 Hz, 4H), 3.54 (s, 1H).

[0732] 실시예 88: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((1,3-디하이드록시프로판-2-일)옥시)메틸)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

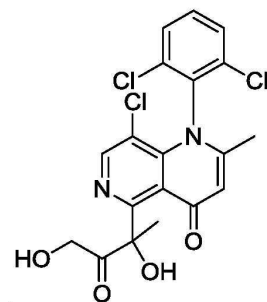


[0733]

[0734] 이 화합물은 필요한 스타난의 제조에서 2,2-디메틸-1,3-디옥산-5-올을 사용하여 위 실시예와 유사하게 제조하였다.

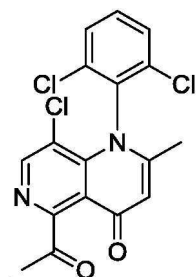
[0735] 88: HRMS: 계산치 459.0281 $M+H]^+$, 실측치 459.0280; ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d_3) δ ppm = 8.47 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 6.92 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.81 – 3.57 (m, 5H).

[0736] 실시예 89: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,4-디하이드록시-3-옥소부탄-2-일)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0737]

[0738] 단계 1: 5-아세틸-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

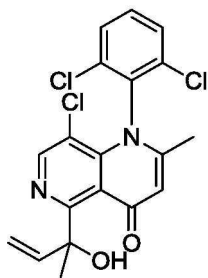


[0739]

[0740] 톨루엔(2 mL) 중 중간체 1(0.5 g, 1.337 mmol), 트리부틸(1-에톡시비닐)틴(0.628 g, 1.738 mmol) 및 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 부가물(0.109 g, 0.134 mmol)의 혼합물을 질소로 퍼지하고 80°C에서 밤새 가열하였다. 실온까지 냉각한 후, 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 EtOAc로 취하고 실리카겔 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 제거하고 조 에톡시비닐 중간체(500 mg)를 다음에 테트라하이드로푸란(50 mL) 및 1N HCl 산(20 mL)

의 용액에 용해하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 테트라하이드로푸란을 진공에서 제거하고 백색 고체(원하는 케톤 생성물, 0.3 g)를 여과에 의해 수집하였다. 나머지 수상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 건조하고(MgSO_4) 농축하였다. 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0%로부터 100%까지의 에틸 아세테이트)에 의한 정제로 추가의 케톤 생성물(황색 고체, 0.08 g)을 제공하였다. HRMS: 계산치 380.0064 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 실측치 380.9960; ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d_3) δ ppm = 8.53 (s, 1H), 7.52 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 6.46 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H)

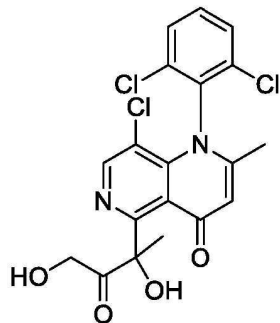
[0741] 단계 2: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2-하이드록시부트-3-엔-2-일)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0742]

[0743] THF(1 mL) 중 단계 1로부터의 케톤 중간체(0.2 g, 0.524 mmol)의 빙냉 용액에 THF(3 mL) 중 1M 비닐마그네슘 브로마이드(0.681 mL, 0.681 mmol)를 질소 분위기 하에 적가하였다. 반응물을 0°C에서 5시간 동안 교반한 다음, 포화 NH_4Cl 로 0°C에서 퀀칭하고 EtOAc로 추출하였다. 유기상을 염수로 세척하고, MgSO_4 상에서 건조하고 농축하였다. 조 생성물을 컬럼 크로마토그래피에 의해 0%로부터 100%까지의 EtOAc/헵탄으로 용출시켜 정제하여 원하는 생성물(0.048 g, 0.11mmol)을 황색 고체로서 제공하였다. ESI-MS m/z : 411.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0744] 단계 3: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,4-디하이드록시-3-옥소부탄-2-일)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0745]

[0746] 디옥산(3 mL) 및 물(0.2 mL) 중 단계 2의 생성물(50 mg, 0.122 mmol)의 용액에 사산화오스mium(7.66 μL , 0.024 mmol) 및 NMO(42.9 mg, 0.366 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 농축하고 EtOAc로 취하였다. 유기상을 물, 염수로 세척하고 건조하고(MgSO_4 상에서), 여과하고 진공에서 농축하였다. 조 잔류물을 염기성 예비 HPLC(워터스 엑스-브릿지(Waters X-bridge) 30x50 mm 5 μm 컬럼, ACN/10 mM NH_4OH 포함 H_2O , 75 mL/분, 1.5 mL 주입, 구배: 25%로부터 50%까지의 ACN 4.5분 이내)에 의해 정제하여 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,4-디하이드록시-3-옥소부탄-2-일)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(4.6 mg, 9.37 μmol)을 제공하였다.

[0747] 89: HRMS: 계산치 441.0175 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 실측치 441.0191; ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d_3) δ ppm = 8.08 (s, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.76 (dd, J = 10.7, 4.1 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 10.7, 4.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

[0748] 아래 실시예를 반응식 D에서 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0749] 실시예 90: 1-(4-(3-아미노-3-메틸부트-1-인-1-일)-2,6-디클로로페닐)-8-클로로-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0750]

[0751]

단계 1: 1-(4-브로모-2,6-디클로로페닐)-8-클로로-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0752]

[0753]

아세트니트릴(24 mL) 중 1-(4-브로모-2,6-디클로로페닐)-5,8-디클로로-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(중간체 4, 0.2 g, 0.442 mmol), (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올(0.875 g, 6.62 mmol), K_2CO_3 (0.366 g, 2.65 mmol) 및 DMAP(11 mg, 0.088 mmol)의 혼합물을 75°C에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(20%로부터 50%까지의 EtOAc/헵탄)로 정제하여 표제 화합물(0.212 g, 88%)을 제공하였다. ESI-MS m/z : 548.9 $[M+H]^+$ (R_t = 1.50분, LC-방법 3)

[0754]

단계 2: 1-(4-(3-아미노-3-메틸부트-1-인-1-일)-2,6-디클로로페닐)-8-클로로-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0755]

[0756] DMF(N₂로 30분 동안 예비-버블링) 중 1-(4-브로모-2,6-디클로로페닐)-8-클로로-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(46 mg, 0.084 mmol), 2-메틸부트-3-인-2-아민(21 mg, 0.252 mmol), Pd(PPh₃)₄(19 mg, 0.017 mmol) 및 CuI(6.4 mg, 0.034 mmol)의 혼합물에 TEA(42 mg, 0.419 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃에서 N₂ 보호 하에 1시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 감압 하에서 제거하고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(1%로부터 5%까지의 MeOH/DCM)로 정제하여 표제 화합물을 제공하였다. ESI-MS m/z : 552.0 [M+H]⁺ (Rt = 1.37분, LC-방법 3)

[0757] 단계 3: 1-(4-(3-아미노-3-메틸부트-1-인-1-일)-2,6-디클로로페닐)-8-클로로-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

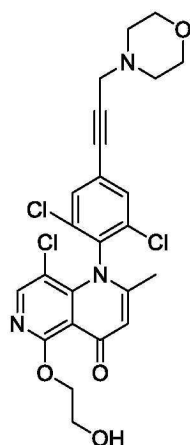


[0758]

[0759] THF(2 mL) 중 1-(4-(3-아미노-3-메틸부트-1-인-1-일)-2,6-디클로로페닐)-8-클로로-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(46 mg, 0.084 mmol) 및 수성 HCl(1N, 1.0 mL, 1.0 mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 다음에 수성 NaOH(1N, 1 mL, 1.0 mmol)로 퀀칭하였다. 다음에 THF를 감압 하에서 제거하고 잔류물을 역상 HPLC(워터스 엑스-브릿지(Waters X-bridge) 30x50 mm 5um 컬럼, ACN/10 mM NH₄OH 포함 H₂O, 75 mL/분, 1.5 mL 주입, 구배: 25%로부터 50%까지의 ACN 4.5분 이내)로 정제하여 백색 고체를 표제 화합물(26 mg, 58% 수율)로서 제공하였다.

[0760] 90: HRMS: 계산치 510.0749 [M+H]⁺, 실측치 510.0752; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm = 8.25 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 6.47 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.87 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, J = 10.7, 5.5 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 10.7, 5.8 Hz, 1H), 3.86 (q, J = 5.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.49 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.40 (s, 6H)

[0761] 실시예 91: 8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-(3-모르폴리노프로프-1-인-1-일)페닐)-5-(2-하이드록시에톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



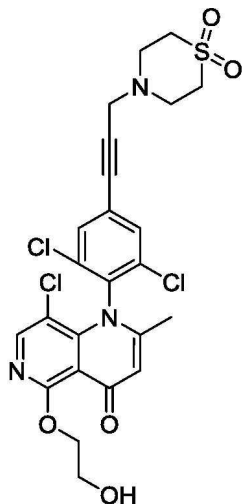
[0762]

[0763] 이 화합물은 단계 1에서 비보호 에탄-1,2-디올을 사용하고 불필요한 탈보호 단계를 생략하여 위 실시예와 유사

하게 제조하였다.

[0764] **91:** HRMS: 계산치 522.0754 $[M+H]^+$, 실측치 522.0751; ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8.23 (s, 1H), 7.88 (s, 2H), 6.45 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.75 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 4H), 1.95 - 1.82 (m, 3H)

[0765] 실시예 92: 8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-(3-(1,1-디옥시도티오모르폴리노)프로프-1-인-1-일)페닐)-5-(2-하이드록시에톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0766]

[0767] 이 화합물은 단계 1에서 비보호 에탄-1,2-디올을 사용하고 불필요한 탈보호 단계를 생략하여 위 실시예와 유사하게 제조하였다.

[0768] **92:** HRMS: 계산치 570.0424 $[M+H]^+$, 실측치 570.0422; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8.23 (s, 1H), 7.87 (s, 2H), 6.45 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.76 (d, J = 10.0 Hz, 4H), 3.23 - 3.13 (m, 4H), 3.05 (dd, J = 6.6, 3.5 Hz, 4H), 1.90 (s, 3H)

[0769] 실시예 93: 8-클로로-1-(2,6-디클로로-4-(3-(디메틸아미노)프로프-1-인-1-일)페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-메틸-1,6-나프티리딘-4(1H)-온



[0770]

[0771] 이 화합물은 단계 2에서 N,N-디메틸프로프-2-인-1-아민을 사용하고 불필요한 탈보호 단계 3을 생략하여 위 실시예와 유사하게 제조하였다.

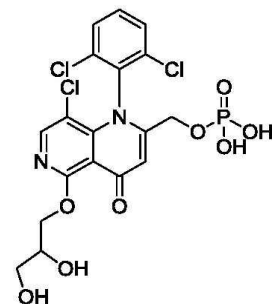
[0772] **93:** HRMS: 계산치 550.1067 $[M+H]^+$, 실측치 550.1076; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8.23 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 6.50 - 6.39 (m, 1H), 4.51 - 4.32 (m, 3H), 4.10 (td, J = 6.0, 3.2 Hz, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 1.90 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)

[0773] **인산염 전구약물의 제조:**

[0774] 유리 하이드록시기를 갖는 실시예는 실시예 3에 나타난 바와 같이 인산염 전구약물로 전환될 수 있다:

[0775] 실시예 3의 전구약물: (8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트

[0776]



[0777] 단계 1: 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

[0778] ACN(40 mL) 중 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-5,8-디클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(3.5 g, 6.94 mmol), (2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메탄올(4.59 g, 34.7 mmol), K₂CO₃(2.88 g, 20.82 mmol) 및 DMAP(0.848 g, 6.94 mmol)의 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고 ACN으로 세척하였다. 여액을 진공에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 10%로부터 50%까지의 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물(2.99 g, 72% 수율)을 제공하였다. ESI-MS *m/z*: 601.1 [M+H]⁺ (Rt = 1.62분, LC-방법 1), ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm = 8.03 (s, 1H), 7.47 (s, 3H), 6.67 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.60 - 4.40 (m, 3H), 4.22 - 3.92 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.0 (s, 6H).

[0779] 단계 2: 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온

[0780] THF(20 mL) 중 2-(((tert-부틸디메틸실릴)옥시)메틸)-8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(2.9 g, 4.83 mmol)의 용액에 THF 중 1M TBAF 용액(7.25 mL, 7.25 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 반응물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이것을 물로 퀀칭하고 EtOAc에 희석하였다. 수층을 EtOAc로 추출하였다. 유기층을 합하여 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과하고 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 10%로부터 100%까지의 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물(1.74 g, 74% 수율)을 제공하였다. ESI-MS *m/z*: 487 [M+H]⁺ (Rt = 1.06분, LC-방법 1), ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm = 8.14 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 6.99 (s, 1H), 4.66 - 4.46 (m, 3H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 4.15 - 3.96 (m, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).

[0781] 단계 3: 디벤질((8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-일)메틸) 포스페이트

[0782] 후니그(Hünig) 염기(0.027 mL, 0.154 mmol) 및 테트라벤질 피로포스페이트(0.078 g, 0.144 mmol)를 DCM(0.5 mL) 중 8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-2-(하이드록시메틸)-1,6-나프티리딘-4(1H)-온(0.05 g, 0.103 mmol)의 용액에 실온에서 첨가한 다음 MgCl₂(9.80 mg, 0.103 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 20:1 실리카/MgSO₄ 플러그를 통해 여과하고 EtOAc/에테르로 세척하였다. 여액을 감압 하에서 농축하고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피(헵탄 중 0%로부터 100%까지의 EtOAc)에 의해 정제하여 표제 화합물(0.061 g, 79% 수율)을 제공하였다. ESI-MS *m/z*: 747.0 [M+H]⁺ (Rt = 1.43분, LC-방법 1), ¹H NMR (400 MHz, DCM-*d*₂) δ ppm = 8.10 (s, 1H), 7.52 - 7.28 (m, 13H), 6.61 - 6.48 (m, 1H), 5.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 4.66 - 4.48 (m, 3H), 4.37 (dd, *J* = 6.7, 0.8 Hz, 2H), 4.22 (dd, *J* = 8.5, 6.1 Hz, 1H), 4.06 (dd, *J* = 8.4, 6.2 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.43 (s, 3H).

[0783] 단계 4 및 5: (8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트

[0784] MeOH(5 mL) 중 디벤질((8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)메톡시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-일)메틸) 포스페이트(40 mg, 0.054 mmol) 및 1,4-사이클로헥사디엔(0.228 g, 2.84 mmol)의 용액에 질소 하에 10% 활성탄 상 팔라듐(분량)을 첨가하고 혼합물을 실온에서 질소 분위기 하에 4 시간 동안 교반하였다. 다음에 이것을 필터(나일론 0.45 μ m)를 통해 여과하고 여액을 감압 하에서 농축 건조하였다. 디에틸에테르를 고체에 첨가하고, 혼합물을 교반하고 유기층을 기울여 따랐다. 잔류물을 진공 하에 건조하여 2개 생성물의 혼합물을 제공하였다. 이 혼합물을 0.5 mL의 MeOH에 용해하고 TFA(0.044 mL, 0.566 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 생성된 용액을 2시간 동안 교반하고 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 ACN 및 물로부터 동결건조하여 표제 생성물을 백색 고체(0.026 g, 87% 수율)로서 제공하였다. 표제 화합물은 또한, 산성 조건 하에 LC-매스에 의해 관찰된 바와 같이, 소량의 3-((8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-4-옥소-2-((포스포노옥시)메틸)-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-5-일)옥시)-2-하이드록시프로필 2,2,2-트리플루오로아세테이트를 함유하였다.

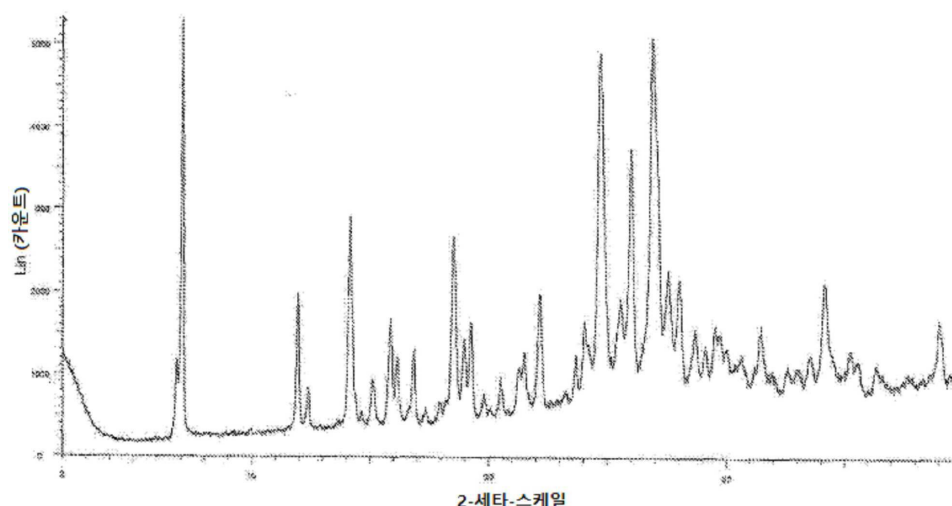
[0785] 단계 6: (8-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-5-(2,3-디하이드록시프로폭시)-4-옥소-1,4-디하이드로-1,6-나프티리딘-2-일)메틸 디하이드로젠 포스페이트 모노나트륨염

[0786] 이전 단계로부터의 혼합물(0.026 g)을 MeOH(1 mL)에 용해하였다. H₂O(1 mL) 중 NaHCO₃(0.015g, 0.183 mmol)의 용액을 플라스크에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 5분 동안 교반하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔류물을 ACN 및 물로부터 동결건조하여 표제 화합물(0.026 g, 99% 수율)을 제공하였다. ESI-MS m/z : 524.9 [M+H]⁺ (Rt = 0.66분, LC-방법 2) ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-*d*4) δ ppm = 8.16 (s, 1H), 7.60 (s, 3H), 7.14 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 2H), 4.35 (dd, J = 4.4, 1.2 Hz, 2H), 4.06 (p, J = 5.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.66 (m, 2H).

도면

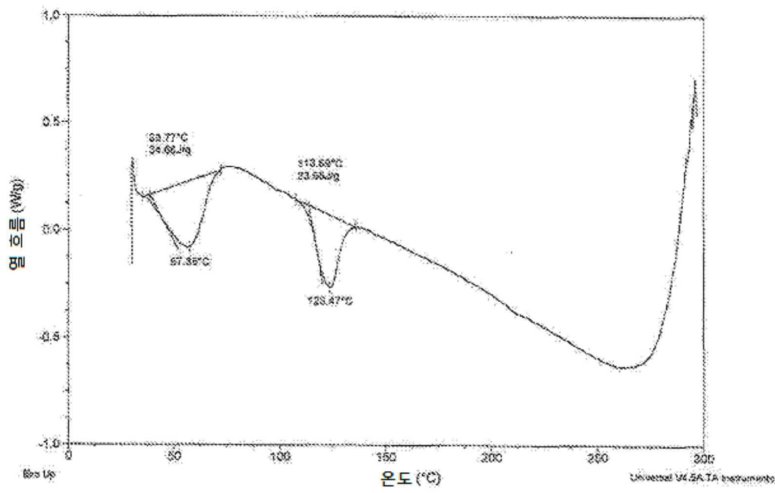
도면1

실시예 1 수화물 형태 B의 XRPD



도면2

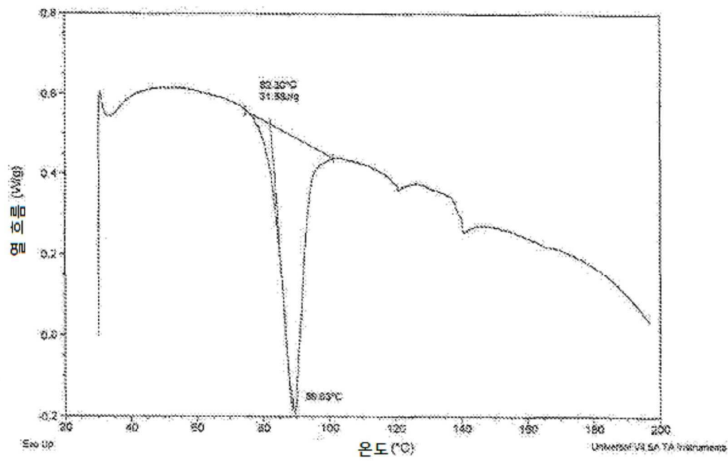
핀홀 샘플 팬을 사용한 실시예 1 수화물 형태 B의 DSC



유리화 온도 개시: $T_{\text{onset}} = 38.77^{\circ}\text{C}$, 용융 흡열 개시: $T_{\text{onset}} = 113.69^{\circ}\text{C}$

도면3

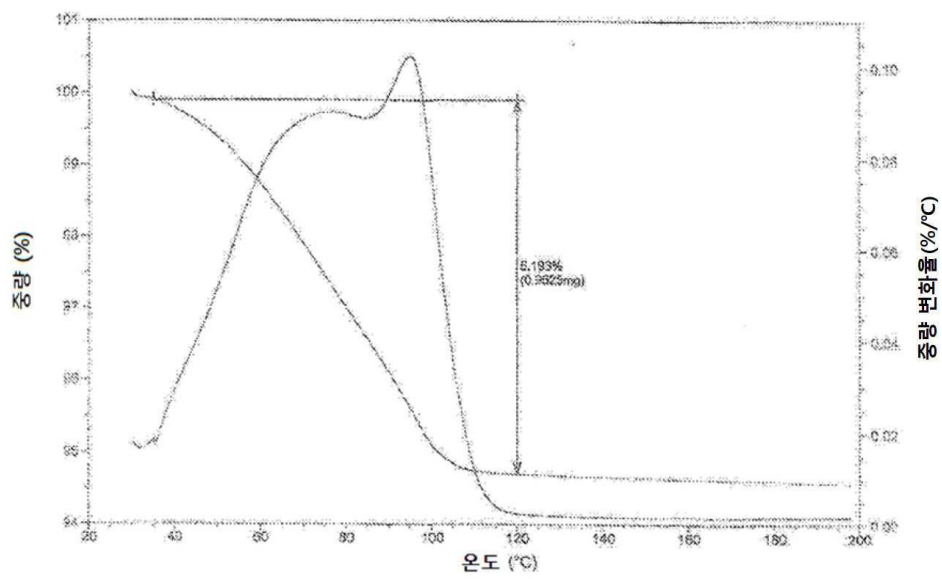
밀봉 샘플 팬을 사용한 실시예 1 수화물 형태 B의 DSC



용융 흡열 개시: $T_{\text{onset}} = 82.30^{\circ}\text{C}$

도면4

실시예 1 수화물 형태 B의 TGA



35°C와 120°C 사이의 중량 손실: 5%