



등록특허 10-2804324



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년05월08일

(11) 등록번호 10-2804324

(24) 등록일자 2025년04월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) **A61K 31/496** (2024.01)
A61P 31/12 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/496 (2024.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7002232
- (22) 출원일자(국제) 2019년06월26일
 심사청구일자 2022년06월24일
- (85) 번역문제출일자 2021년01월22일
- (65) 공개번호 10-2021-0024587
- (43) 공개일자 2021년03월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2019/039131
- (87) 국제공개번호 WO 2020/006016
 국제공개일자 2020년01월02일
- (30) 우선권주장
 62/690,444 2018년06월27일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
 US20080139551 A1
 W02017177037 A1
 US20050266510 A1
 US20050124604 A1
- (73) 특허권자
브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니
 미국, 뉴저지 08543-4000, 프린스턴, 루트 206 앤드 프로빈스 라인 로드
- (72) 발명자
추팍, 루이스 에스.
 미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 100 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
당, 민
 미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트 100 브리스톨-마이어스 스텝 컴퍼니 내
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이귀동

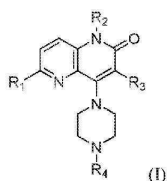
전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 강신진

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

(57) 요약

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



(52) CPC특허분류

A61P 31/12 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

젠틀레스, 로버트 지.

미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트
100 브리스톨-마이어스 스크 컴퍼니 내

후앙, 야종

미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트
100 브리스톨-마이어스 스크 컴퍼니 내

마틴, 스콧 더블유.

미국 06457 코네티컷주 미들타운 히코리 서클 121

맥도날드, 이바르 엠.

미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트
100 브리스톨-마이어스 스크 컴퍼니 내

머서, 스티븐 이.

미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트
100 브리스톨-마이어스 스크 컴퍼니 내

울슨, 리차드 이.

미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트
100 브리스톨-마이어스 스크 컴퍼니 내

벨라파르티, 유펜더

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스크 컴퍼니 내

위크로스키, 마이클

미국 08543 뉴저지주 프린스턴 루트 206 앤드 프로
빈스 라인 로드 브리스톨-마이어스 스크 컴퍼니 내

쟁, 샤오관

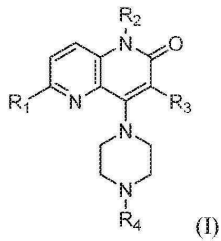
미국 02142 매사추세츠주 캠브리지 비니 스트리트
100 브리스톨-마이어스 스크 컴퍼니 내

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염.



여기서

R_1 은 H, Cl, Br, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{2-3} 알케닐, C_{1-3} 알콕시, -C(O)OH, -C(O)O(C_{1-3} 알킬), -C(O)NR_aR_a, -NR_aR_a, -NR_aC(O)O(C_{1-4} 알킬), 또는 -NR_aC(O)NR_a(C_{1-4} 알킬)이고;

각각의 R_a 는 독립적으로 H 또는 C_{1-2} 알킬이고;

R_2 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{2-4} 알케닐, -(CH₂)₁₋₃CH=CF₂, C_{3-5} 알키닐, -(CH₂)₁₋₄O(C_{1-3} 알킬), -(CH₂)₁₋₄O(CH₂)₁₋₃O(C_{1-3} 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)(C_{1-3} 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)O(C_{1-3} 알킬), -(CH₂)₁₋₃R_b, -(CH₂)₁₋₃OR_b, 또는 -(CH₂)₁₋₃OCH₂R_b이고;

R_b 는 C_{3-6} 시클로알킬 또는 디옥사닐이며, 각각은 F, -CN, -CH₃, 및 -OCH₃으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;

R_3 은 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, -NO₂, -C(O)(C_{1-3} 알킬), -C(O)O(C_{1-3} 알킬), 또는 -C(O)(C_{1-3} 플루오로알킬)이고;

R_4 는:

(a) F, Cl, -OH, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 알콕시, 및 -OCH₂CH=CH₂로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 2,3-디히드로-1H-인데닐; 또는

(b) -CH₂R_y, -C(CH₃)₂R_y, -CHR_xR_y, -CH₂CH(OH)R_x, -CH(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃), 또는 플루오로페닐로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬

이고;

R_x 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-2} 아미노알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 F, Cl, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 알콕시, -OCH₂CH=CH₂, 및 -OCH₂C≡CH로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고;

R_y 는 1,3-벤조디아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 나프탈레닐, 옥소인돌리닐, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 페닐이며, 각각은 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -OCH₂(시아노피리디닐), -NR_cR_c, -NR_aS(O)₂(C_{1-3} 알킬), -NR_aC(O)(C_{1-3} 알킬), -NR_aC(O)O(C_{1-4} 알킬), -NR_aC(O)R_d, -NR_aC(O)NR_aR_d, 및 R_d로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;

각각의 R_c 는 독립적으로 H 또는 C_{1-2} 알킬이고;

R_d는 Cl, -CH₃, 및 -OCH₃으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환된 페닐이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R₁은 H, Cl, Br, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₂₋₃ 알케닐, C₁₋₂ 알콕시, -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₂ 알킬), -C(O)NR_aR_a, -NR_aR_a, 또는 -NR_aC(O)O(C₁₋₄ 알킬)이고;

R₂는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₃ 시아노알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₂₋₃ 알케닐, -CH₂CH₂CH=CF₂, C₃₋₄ 알키닐, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₂OCH₃, -(CH₂)₁₋₃C(O)CH₃, -(CH₂)₁₋₃C(O)O(C₁₋₂ 알킬), -(CH₂)₁₋₂R_b, -(CH₂)₁₋₃OR_b, 또는 -(CH₂)₁₋₃OCH₂R_b이고;

R_b는 C₃₋₆ 시클로알킬 또는 디옥사닐이며, 각각은 F, -CN, -CH₃, 및 -OCH₃으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되고;

R₃은 H, F, Cl, Br, -CN, C₁₋₂ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, -NO₂, -C(O)O(C₁₋₂ 알킬), 또는 -C(O)(C₁₋₂ 플루오로알킬)이고;

R₄는:

(a) F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCH₃, 및 -OCH₂CH=CH₂로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 2,3-디히드로-1H-인데닐; 또는

(b) -CH₂R_y, -C(CH₃)₂R_y, -CHR_xR_y, -CH₂CH(OH)R_x, -CH(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃), 또는 플루오로페닐로 치환된 시클로프로필이고;

R_x는 C₁₋₅ 알킬, C₁₋₂ 히드록시알킬, C₁₋₂ 아미노알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 또는 F, Cl, -OH, C₁₋₂ 알킬, -CHF₂, -OCH₃, -OCH₂CH=CH₂, 및 -OCH₂C≡CH로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고;

R_y는 1,3-벤조디아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 나프탈레닐, 옥소인돌리닐, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 페닐이며, 각각은 F, Cl, Br, -OH, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, C₁₋₂ 알콕시, C₁₋₂ 플루오로알콕시, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -OCH₂(시아노피리디닐), -NR_cR_c, -NHS(O)₂CH₃, -NHC(O)(C₁₋₂ 알킬), -NHC(O)O(C₁₋₄ 알킬), -NHC(O)(페닐), -NHC(O)NH(페닐), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것인 화합물 또는 그의 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

R₁은 H, Cl, Br, -CN, C₁₋₂ 알킬, -CH=CH₂, -OCH₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NH₂, 또는 -NHC(O)OC(CH₃)₃이고;

R₂는 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH=CF₂, -CH₂C≡CH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂C(O)CH₃, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -CH₂(시클로프로필), 또는 -CH₂CH₂(디옥사닐)이고;

R₃은 H, F, Cl, Br, -CN, -CH₃, -CF₃, -NO₂, -C(O)OCH₂CH₃, 또는 -C(O)CF₃이고;

R₄는:

(a) F, -OH, -OCH₃, 및 -OCH₂CH=CH₂로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 2,3-디히드로-1H-인데닐; 또는

(b) $-\text{CH}_2\text{R}_y$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{R}_y$, $-\text{CHR}_x\text{R}_y$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{R}_x$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)$, 또는 플루오로페닐로 치환된 시클로프로필 이고;

R_x 는 C_{1-2} 알킬, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 또는 F, Cl, $-\text{OH}$, 및 $-\text{OCH}_3$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고;

R_y 는 1,3-벤조디아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 에틸 인돌릴, 인돌리닐, 나프탈레닐, 히드록시나프탈레닐, 옥소인돌리닐, 피리디닐, 메톡시피리디닐, 피리미디닐, 또는 F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCH}_2$ (시아노피리디닐), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})$ (페닐), $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (페닐), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인

화합물 또는 그의 염.

청구항 4

제1항에 있어서, R_1 는 $-\text{CH}_2\text{R}_y$, $-\text{CHR}_x\text{R}_y$, 또는 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{R}_x$ 인 화합물 또는 그의 염.

청구항 5

제4항에 있어서,

R_x 는 F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-2} 알킬, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, 및 $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고;

R_y 는 F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCH}_2$ (시아노피리디닐), $-\text{NR}_c\text{R}_c$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_{1-2}$ 알킬), $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-4}$ 알킬), $-\text{NHC}(\text{O})$ (페닐), $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (페닐), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인

화합물 또는 그의 염.

청구항 6

제1항에 있어서,

R_4 는 $-\text{CHR}_x\text{R}_y$ 이고;

R_x 는 F, Cl, $-\text{OH}$, 및 $-\text{OCH}_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고;

R_y 는 F, Cl, Br, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $-\text{OCH}_2$ (시아노피리디닐), $-\text{NH}_2$, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, $-\text{NHC}(\text{O})$ (페닐), $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (페닐), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인

화합물 또는 그의 염.

청구항 7

제1항에 있어서, R_4 는 F, Cl, $-\text{OH}$, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 알콕시, 및 $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 2,3-디히드로-1H-인데닐인 화합물 또는 그의 염.

청구항 8

제1항에 있어서, 하기인 화합물 또는 그의 염:

에틸 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르복실레이트 (1); 6-브로모-4-(4-(2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴 (2); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-

2(1H)-온 (3); 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로페닐)[2-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐]메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (5); 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로페닐)[2-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐]메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (5-7); 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐) 메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (8-10); 8-{4-[(4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (11); 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로페닐)(2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (12-14); 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐) 메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15-17); 8-{4-[(4-플루오로페닐)(2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (18-20); 6-브로모-4-{4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일)피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (21); 6-브로모-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (22-24); 6-브로모-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)프로필]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (25-27); 6-브로모-4-{4-[2-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (28-30); 6-브로모-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (31); 8-{4-[1-(4-플루오로페닐)프로필]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (32-34); 6-브로모-4-{4-[시클로프로필(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (35); 8-{4-[2-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸] 피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (36); 8-{4-[1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (37); 1-메틸-4-{4-[(나프탈렌-1-일) 메틸]피페라진-1-일}-3-니트로-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (38); 6-클로로-4-{4-[(4-플루오로페닐)[2-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐]메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (39); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (40); 8-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (41); 8-(4-((2-히드록시페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (42); 8-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (43-45); 8-(4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일) 피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (46); 8-(4-(2-히드록시-1-페닐에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (47); 8-(4-(2-히드록시-2-페닐에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (48); 8-(4-(시클로프로필(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (49-51); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (52); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (53); 6-브로모-4-(4-((1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (54); 6-브로모-1-메틸-4-(4-(나프탈렌-1-일메틸)피페라진-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (55); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (56-58); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-메톡시-6-메틸페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (59-61); tert-부틸 (8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-일)카르바메이트 (62); 6-아미노-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (63); 6-브로모-4-(4-(2-(디플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (64); 6-브로모-4-(4-(2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (65); 6-브로모-4-(4-(2-히드록시-4-메틸벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (66); 6-브로모-4-(4-(4-플루오로-2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (67); 6-브로모-4-(4-(4-플루오로-2-메톡시벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (68); 6-브로모-4-(4-(2-히드록시-4,6-디메틸벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (69); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (70); 6-브로모-4-(4-((2-플루오로-

4-메틸페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (71); 6-브로모-4-(4-((2,4-디메틸페닐)(2-히드록시페닐) 메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (72); 6-브로모-4-(4-((2-히드록시페닐)(o-톨릴)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (73); 6-브로모-4-(4-((3-플루오로-2-히드록시페닐)(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (74-76); 6-브로모-4-(4-((2-히드록시페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (77-79); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로-2-히드록시페닐)(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (80-82); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시-3-메틸페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (83-85); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시-5-메틸페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (86); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시-6-메틸페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (87); 5-((2-((4-(6-브로모-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴 (88-90); 5-((2-((4-(6-브로모-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-플루오로페녹시)메틸)니코티노니트릴 (91-93); 4-(4-((2-(알릴옥시)-6-메틸페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (94-96); 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (97-99); 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (100-102); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1-일)-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (103); 4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (104); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (105-107); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1-일)-6-브로모-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (113); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (114-116); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (117); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (118); 8-(4-((4-플루오로-2-히드록시페닐)(4-플루오로페닐) 메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (119-121); 8-(4-((4-플루오로-2-히드록시페닐)(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (122); 8-(4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (123-125); 8-(4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (126-128); 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-메톡시페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (129-131); 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (132-134); 8-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (135-137); 8-(4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (138); 8-{4-[1-(4-플루오로페닐) 프로필]피페라진-1-일}-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (139-141); 8-(4-(시클로프로필(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (142-144); 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-(2-메톡시에틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (145); 8-(4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진-1-일)-5-(2-메톡시에틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (146); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-(2-메톡시에틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (147); 8-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-(2-메톡시에틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (148-150); 5-(시아노메틸)-8-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (151); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-(시아노메틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (152); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐) 메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-(시아노메틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (153); 6-브

로모-1-(시아노메틸)-4-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (154); 6-브로모-1-(시아노메틸)-4-(4-(1-(4-플루오로페닐)프로필)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (155); 6-브로모-1-(시아노메틸)-4-(4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (156); 6-브로모-1-(시아노메틸)-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐) 메틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (157); 6-브로모-1-(시클로프로필메틸)-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-메톡시페닐)메틸) 피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (158-160); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (161); 6-브로모-1-(시클로프로필메틸)-4-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (162-164); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1-(프로프-2-인-1-일)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (165); 1-(2-(1,3-디옥산-2-일)에틸)-4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (166); 1-알릴-4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (176); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-부틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (177); 4-(4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-2-옥소-1,5-나프티리딘-1(2H)-일)부탄니트릴 (183); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (185); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-(4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (186); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1-(4-옥소헨틸)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (187); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-(3-(2-메톡시에톡시)프로필)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (189); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-(3-메톡시프로필)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (190); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (191); 6-브로모-4-(4-(4-플루오로-2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (192); 6-클로로-4-(4-(4-플루오로-2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (193); 4-(4-(4-플루오로-2-히드록시벤질) 피페라진-1-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (194); 4-(4-(1-(2-(알릴옥시)-4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (195); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (196); 6-클로로-4-(4-(2-히드록시벤질) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (198); 6-클로로-4-(4-(3-(에틸(메틸)아미노)벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (199); 4-(4-(7-(알릴옥시)-5-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (200); 6-클로로-4-(4-(5-플루오로-7-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (201); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-6-에틸-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (202); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (204); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-6-비닐-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (208); 6-클로로-4-(4-(시클로헥실(페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (209); 4-(4-(2-아미노벤질) 피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (211); N-(2-((4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)페닐)메탄술폰아미드 (212); N-(2-((4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)페닐)벤즈아미드 (213); 1-(2-((4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)페닐)-3-페닐우레아 (214); N-(2-((4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)페닐)아세트아미드 (215); 6-클로로-4-(4-(인돌린-7-일메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (216); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (217); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (218); 6-클로로-4-(4-((2-히드록시페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (219); 6-클로로-4-(4-((1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (220); 6-클로로-1-메틸-4-(4-(나프탈렌-1-일메틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (221); 6-클로로-4-(4-((4-플루오로-2-히드록시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (222); 8-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (223); 3-브로모-4-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (224); 6-브로모-4-(4-((1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (225); 4-(4-

(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (226); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (227); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-3-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (228); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (229); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-3-브로모-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (230); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-시아노-N,N,5-트리메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르복스아미드 (231); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1-일)-1,6-디메틸-3-(트리플루오로메틸)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (232); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-3-클로로-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (233); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-3-플루오로-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (234); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴, TFA (235); 3-브로모-4-(4-((1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (236); 6-브로모-1-메틸-4-(4-(나프탈렌-1-일메틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (237); 4-(4-([1,1'-비페닐]-2-일메틸) 피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴, TFA (238); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-3-브로모-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (239); 메틸 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-시아노-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르복실레이트 (240); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-시아노-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르복실산 (241); 4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-1-메틸-3-니트로-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (242); 4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-1-에틸-3-니트로-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (243); 4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-1-(2-메톡시에틸)-3-니트로-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (244); 2-{4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-1-일} 아세토니트릴 (245); 에틸 2-{4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-1-일}아세테이트 (246); 4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-3-니트로-1-프로필-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (248); 4-{4-[시클로프로필(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (250); 4-{4-[비스(4-플루오로-2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (251); 4-[4-(4-메톡시부탄-2-일)피페라진-1-일]-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (252); 4-[4-(3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일)피페라진-1-일]-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (253); 4-{4-[(4-플루오로페닐)(2-메톡시피리딘-3-일)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (254); 4-{4-[(4-플루오로페닐)(3-메톡시피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (255); 4-{4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (256); 4-{4-[(2-브로모-6-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (258); 6-브로모-4-{4-[(2-히드록시-6-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (259); 8-{4-[2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (260); 4-{4-[(4-tert-부틸-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (261); 4-(4-{[2-히드록시-5-(트리플루오로메톡시)페닐] 메틸}피페라진-1-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (262); 8-{4-[(4-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (263); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-6-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (264); 8-(4-{[2-히드록시-4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (265); 6-브로모-4-{4-[(4-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (266); 6-클로로-4-{4-[(2-클로로-6-히드록시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (267); 4-{4-[(3-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (268); 8-{4-[(4-클로로-2-히드록시페닐) 메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (269); 6-브로모-4-(4-{[2-히드록시-5-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (270); 6-브로모-4-{4-[(2-브로모-6-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (271); 6-클로로-4-{4-[(2-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (272); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리

딘-3-카르보니트릴 (273); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-2-메톡시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (274); 4-{4-[(5-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (275); 4-{4-[(4-브로모-2-히드록시페닐) 메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (276); 4-{4-[(5-브로 모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (277); 6-브로모-4-{4-[(3-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티 리딘-3-카르보니트릴 (278); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-4-메톡시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소- 1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (279); 6-클로로-4-{4-[(2-플루오로-6-히드록시페닐)메틸]피페라 진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (280); 6-클로로-4-{4-[(2-플루오로- 3-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (281); 6-브로모- 4-{4-[(5-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니 트릴 (282); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-5-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나 프티리딘-3-카르보니트릴 (283); tert-부틸 N-(2-{[4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나 프티리딘-4-일)피페라진-1-일]메틸}페닐)카르바메이트 (284); 6-클로로-1-메틸-2-옥소-4-{4-[(2-(트리플루오로 메톡시)페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (285); 4-{4-[(3-브로모-2-히드 록시페닐) 메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (286); 6-클로 로-4-{4-[(2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르 보니트릴 (287); 6-클로로-4-{4-[(4-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로- 1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (288); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2- 옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (289); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-5-메틸페닐)메틸]피페라 진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (290); 6-클로로-4-{4-[(3,5-디플루오로 페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (291); 6-클로로-4-{4- [(2-히드록시-6-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (292); 6-클로로-4-{4-[(3-클로로-2-히드록시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프 티리딘-3-카르보니트릴 (293); 6-브로모-4-{4-[(2-플루오로-6-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소 -1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (294); 6-브로모-4-{4-[(2-히드록시-4-메톡시페닐)메틸]피페라진 -1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (295); 4-{4-[(5-클로로-2-히드록시페닐)메 킬]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (296); 6-브로모-4-{4- [(2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (297); 6-클 로로-4-{4-[(3,5-디플루오로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘- 3-카르보니트릴 (298); 6-브로모-4-{4-[(2,3-디히드로-1H-인돌-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소- 1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (299); 6-브로모-4-{4-[(2-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메 킬-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (300); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-4-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘- 3-카르보니트릴 (301); 6-클로로-4-{4-[(3-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나 프티리딘-3-카르보니트릴 (302); 6-클로로-4-{4-[(1H-인돌-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드 로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (303); 6-브로모-4-{4-[(3-플루오로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1- 메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (304); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-5-메톡시페닐)메 킬]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (305); 6-클로로-4-{4-[(3-플루 오로-2-히드록시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (306); 6-클로로-4-{4-[(3,5-디클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리 디-3-카르보니트릴 (307); 6-클로로-4-{4-[(4-플루오로페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로- 1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (308); 6-브로모-4-{4-[(3-tert-부틸-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메 킬-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (309); 6-클로로-4-{4-[(2,4-디클로로페닐) 메틸]피페 라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (310); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시- 4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (311); 6-클로로-4-{4-[(5-플루오로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프 티리딘-3-카르보니트릴 (312); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐) 메틸]피페라진-1-일}-1- 메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (313); 6-브로모-4-{4-[(2-히드록시-6-메톡시페닐)메 킬]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (314); 6-클로로-4-{4-[1- (4-플루오로페닐)-2-메틸프로필]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

(315-316); 8-{4-[(2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (317); 6-클로로-4-{4-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (318); 6-클로로-4-{4-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (319); 6-브로모-4-{4-[(3,5-디플루오로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (320); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (321); 6-클로로-4-{4-[(1H-인다졸-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (322); 6-클로로-4-{4-[(4-클로로-3-히드록시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (323); 6-클로로-4-{4-[(3-클로로-5-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (324); 8-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (325); 6-클로로-4-{4-[(4-클로로-3-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (326); 6-클로로-4-{4-[(3-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (327); 6-클로로-4-{4-[(3-히드록시-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (328); 4-{4-[(3-플루오로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (329); 6-클로로-4-{4-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (330); 6-클로로-4-{4-[(2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (331); 8-{4-[(4-클로로-3-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (332); 6-브로모-4-{4-[(1H-인다졸-7-일)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (333); 4-{4-[(1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (334); 6-클로로-4-{4-[(2-플루오로-6-메톡시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (335); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시나프탈렌-1-일)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (336); 4-{4-[(2-히드록시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (337); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-5-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (338); 6-클로로-4-{4-[(2-플루오로페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (339); 6-클로로-4-{4-[(5-시아노-2-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (340); 6-클로로-4-{4-[(4-메톡시페닐) 메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (341); 8-{4-[1-(4-플루오로페닐)시클로프로필]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (342); 4-(4-벤질피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (343); 6-브로모-4-{4-[(2-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (344); 6-클로로-4-{4-[(3-클로로-5-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (345); 6-클로로-1-메틸-4-{4-[(2-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (346); 4-{4-[(비스(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (347); 6-클로로-4-{4-[(4-플루오로-3-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (348); 4-{4-[(2-히드록시페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (349); 6-클로로-4-{4-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (350); 6-클로로-4-{4-[(3-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (351); 4-{4-[(2-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (352); 6-클로로-4-{4-[(3-히드록시-4-메톡시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (353); 6-클로로-4-{4-[(3-클로로-4-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (354); 6-클로로-4-{4-[(4-히드록시-3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (355); 6-클로로-4-{4-[(4-히드록시-3-메틸페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (356); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-4-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (357); 6-클로로-4-{4-[(디페닐메틸) 피페라진-1-일]-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (358); 4-{4-[(1H-1,3-벤조디아졸-7-일)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (359); 4-{4-[(1H-1,3-벤조디아졸-7-일)메틸] 피페라진-1-일}-6-브로모-1-메틸-2-옥소

-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (360); 6-클로로-4-{4-[(4-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (362); 8-{4-[(3-플루오로-4-히드록시페닐) 메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (363); 6-클로로-4-{4-[(2-플루오로-5-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (364); 6-클로로-4-{4-[(2-클로로-6-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (365); 6-브로모-4-{4-[(3,5-디클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (366); 6-브로모-4-{4-[(5-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (367); 6-브로모-4-{4-[(2-히드록시-3-메톡시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (368); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (369); 6-클로로-4-{4-[(5-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (370); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (371); 6-브로모-4-{4-[(2-히드록시-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (372); 6-브로모-4-{4-[(1H-인돌-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (373); 6-브로모-1-메틸-2-옥소-4-{4-[(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (374); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (375); 6-클로로-1-메틸-2-옥소-4-{4-[(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (376); 6-클로로-4-{4-[(1-(4-플루오로페닐)-3,3-디메틸부틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (377-378); 6-클로로-4-{4-[(4-시아노-2-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (379); 6-브로모-4-{4-[(3-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (380); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (381); 6-클로로-4-{4-[시클로부틸(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (382-383); 4-{4-[(3-tert-부틸-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (384); 6-클로로-1-메틸-4-{4-[(3-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (385); 6-클로로-1-메틸-4-{4-[(4-메틸페닐)메틸] 피페라진-1-일}-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (386); 6-클로로-4-{4-[(1-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (387-388); 4-{4-[(3-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (389); 6-브로모-4-{4-[(2-클로로-6-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (390); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-3-메틸페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (391); 8-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (392); 4-{4-[(비스(4-클로로페닐)메틸] 피페라진-1-일}-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (393); 8-{4-[(비스(4-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (394); 4-{4-[(비스(4-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (395); 4-{4-[(4-플루오로페닐)(2-메톡시피리딘-3-일)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (396); 4-{4-[(4-플루오로페닐)(3-메톡시피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (397); 4-{4-[(1-(4-플루오로페닐)프로필]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (398); 8-{4-[(S)-(4-클로로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (399); 8-{4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸] 피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (400); 4-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(피리미딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (401); 4-{4-[(비스(4-플루오로-2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (402); 4-{4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸] 피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (403); 5-메틸-8-{4-[(나프탈렌-1-일)메틸]피페라진-1-일}-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (404); 8-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (405-407); 5-메틸-8-{4-[(4-메틸페닐)(페닐)메틸]피페라

진-1-일}-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (408); 8-{4-[비스(4-플루오로-2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (409); 8-{4-[(4-플루오로페닐)(3-메톡시피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (410); 8-{4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (411); 4-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (412); 4-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (413); 8-{4-[(S)-(4-클로로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (414); 5-메틸-8-{4-[(나프탈렌-1-일)메틸]피페라진-1-일}-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (415); 8-{4-[(4-플루오로페닐)(2-메톡시-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (416); 6-클로로-4-{4-[(4-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (417); 8-{4-[(2-히드록시페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (418); 6-클로로-4-{4-[(2-클로로-6-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (419); 6-클로로-4-{4-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (420); 6-클로로-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)시클로프로필]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (421); 6-클로로-4-{4-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (422); 6-클로로-4-{4-[(2-플루오로-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (423); 6-클로로-4-{4-[(4-시아노-2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (424); 6-클로로-4-{4-[2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (425); 4-(4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일)-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (426); 4-{4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (427); 6-브로모-4-{4-[(S)-(4-클로로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (428); 6-브로모-4-{4-[(4-클로로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (429); 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (430); 6-브로모-1-메틸-4-{4-[(4-메틸페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (431); 또는 8-{4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (432).

청구항 9

암 또는 바이러스 감염의 치료를 위한, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 10

암 또는 바이러스 감염의 치료를 위한, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 암이 결장암, 췌장암, 유방암, 전립선암, 폐암, 난소암, 자궁경부암, 신암, 두경부암, 림프종, 백혈병 및 흑색종으로부터 선택된 것인 제약 조성물.

청구항 12

삭제

발명의 설명

기술 분야

상호 참조

[0001]

[0002] 본 출원은 2018년 6월 27일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 62/690,444를 우선권 주장하며, 이는 그 전문이 본원에 포함된다.

[0003] 설명

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

배경 기술

[0005] 인간 암은 수많은 유전적 및 후성적 변형을 보유하여, 면역계에 의해 잠재적으로 인식가능한 신생항원을 생성한다 (Sjoblom et al. (2006) Science 314:268-74). T 및 B 림프구로 구성된 적응 면역계는 다양한 종양 항원에 반응하는 광범위한 능력 및 정교한 특이성과 함께, 강력한 항암 잠재력을 갖는다. 추가로, 면역계는 상당한 가소성 및 기억 성분을 나타낸다. 모든 이들 적응 면역계 속성의 성공적인 활용은 면역요법을 모든 암 치료 양식 중에서 특별한 것으로 만들 것이다. 그러나, 암에 대한 내인성 면역 반응이 전임상 모델 및 환자에서 관찰되긴 하지만, 이러한 반응은 효과적이지 못하고, 정착된 암은 "자기"로서 간주되어 면역계에 의해 관용된다. 이러한 관용 상태에 기인하여, 종양은 항종양 면역을 능동적으로 파괴하기 위해 몇 가지 별개의 메커니즘을 악용할 수 있다. 이들 메커니즘은 기능장애성 T-세포 신호전달 (Mizoguchi et al., (1992) Science 258:1795-98), 억제성 조절 세포 (Facciabene et al., (2012) Cancer Res. 72:2162-71), 및 면역 파괴를 피하기 위해, 정상 조직을 부수적 손상으로부터 보호하고 적응 면역 반응의 강도를 하향-조정하는 역할을 하는 내인성 "면역 체크포인트"의 종양에 의한 편입 (Topalian et al., (2012) Curr. Opin. Immunol. 24:1-6; Mellman et al. (2011) Nature 480:480-489)을 포함한다.

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

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

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

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

발명의 내용

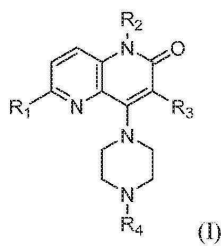
[0010] 본 발명은 DGK α , DGK ζ 또는 DGK α 및 DGK ζ 둘 다의 억제제로서 유용한 화학식 (I)의 나프티리디논 화합물,

그의 염 및 전구약물을 제공한다.

- [0011] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0012] 본 발명은 또한 포유동물 환자에게 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, DGK α , DGK ζ 또는 DGK α 및 DGK ζ 둘 다의 활성화와 연관된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0013] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 염을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.
- [0014] 본 발명은 또한 요법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.
- [0015] 본 발명은 또한 증식성 장애, 예컨대 암 및 바이러스 감염의 치료를 위한 의학의 제조를 위한, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0016] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물은 바이러스 감염 및 다양한 증식성 장애, 예컨대 암을 치료하거나, 예방하거나 또는 치유하는데 사용될 수 있다. 이들 화합물을 포함하는 제약 조성물은 다양한 치료 영역의 질환 또는 장애, 예컨대 바이러스 감염 및 암을 치료하거나, 예방하거나 또는 그의 진행을 늦추는데 유용하다.
- [0017] 본 발명의 이들 및 다른 특색은 개시내용이 계속됨에 따라 확장된 형태로 제시될 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

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



- [0019]
- [0020] 여기서
- [0021] R_1 은 H, Cl, Br, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{2-3} 알케닐, C_{1-3} 알콕시, -C(O)OH, -C(O)O(C_{1-3} 알킬), -C(O)NR_aR_a, -NR_aR_a, -NR_aC(O)O(C_{1-4} 알킬), 또는 -NR_aC(O)NR_a(C_{1-4} 알킬)이고;
- [0022] 각각의 R_a 는 독립적으로 H 또는 C_{1-2} 알킬이고;
- [0023] R_2 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 시아노알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{2-4} 알케닐, -(CH₂)₁₋₃CH=CF₂, C_{3-5} 알키닐, -(CH₂)₁₋₄O(C_{1-3} 알킬), -(CH₂)₁₋₄O(CH₂)₁₋₃O(C_{1-3} 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)(C_{1-3} 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)O(C_{1-3} 알킬), -(CH₂)₁₋₃R_b, -(CH₂)₁₋₃OR_b, 또는 -(CH₂)₁₋₃OCH₂R_b이고;
- [0024] R_b 는 C_{3-6} 시클로알킬 또는 디옥사닐이며, 각각은 F, -CN, -CH₃, 및 -OCH₃으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환되고;
- [0025] R_3 은 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, -NO₂, -C(O)(C_{1-3} 알킬), -C(O)O(C_{1-3} 알킬), 또는 -C(O)(C_{1-3} 플루오로알킬)이고;
- [0026] R_4 는:
- [0027] (a) F, Cl, -OH, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 알콕시, 및 -OCH₂CH=CH₂로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 2,3-디히드로-1H-인데닐; 또는
- [0028] (b) -CH₂R_y, -C(CH₃)₂R_y, -CHR_xR_y, -CH₂CH(OH)R_x, -CH(CH₃)(CH₂CH₂OCH₃), 또는 플루오로페닐로 치환된 C_{3-6} 시클로알

킬

- [0029] 이고;
- [0030] R_x 는 C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-2} 아미노알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 F, Cl, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, 및 $-OCH_2C\equiv CH$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고;
- [0031] R_y 는 1,3-벤조디아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 나프탈레닐, 옥소인돌리닐, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 페닐이며, 각각은 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-6} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$ (시아노피리디닐), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NR_aC(O)R_d$, $-NR_aC(O)NR_aR_d$, 및 R_d 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고;
- [0032] 각각의 R_c 는 독립적으로 H 또는 C_{1-2} 알킬이고;
- [0033] R_d 는 Cl, $-CH_3$, 및 $-OCH_3$ 으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환된 페닐이다.
- [0034] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_1 은 H, Cl, Br, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{2-3} 알케닐, C_{1-2} 알콕시, $-C(O)OH$, $-C(O)O(C_{1-2}$ 알킬), $-C(O)NR_aR_a$, $-NR_aR_a$, 또는 $-NR_aC(O)O(C_{1-4}$ 알킬)이고; R_2 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 시아노알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{2-3} 알케닐, $-CH_2CH_2CH=CF_2$, C_{3-4} 알키닐, $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}O(CH_2)_{1-2}OCH_3$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)CH_3$, $-(CH_2)_{1-3}C(O)O(C_{1-2}$ 알킬), $-(CH_2)_{1-2}R_b$, $-(CH_2)_{1-3}OR_b$, 또는 $-(CH_2)_{1-3}OCH_2R_b$ 이고; R_b 는 C_{3-6} 시클로알킬 또는 디옥사닐이며, 각각은 F, -CN, $-CH_3$, 및 $-OCH_3$ 으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되고; R_3 은 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, $-NO_2$, $-C(O)O(C_{1-2}$ 알킬), 또는 $-C(O)(C_{1-2}$ 플루오로알킬)이고; R_4 는 (a) F, Cl, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, 및 $-OCH_2CH=CH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 2,3-디히드로-1H-인테닐; 또는 (b) $-CH_2R_y$, $-C(CH_3)_2R_y$, $-CHR_xR_y$, $-CH_2CH(OH)R_x$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$, 또는 플루오로페닐로 치환된 시클로프로필이고; R_x 는 C_{1-5} 알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, C_{1-2} 아미노알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알킬, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH=CH_2$, 및 $-OCH_2C\equiv CH$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; R_y 는 1,3-벤조디아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 나프탈레닐, 옥소인돌리닐, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 페닐이며, 각각은 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$ (시아노피리디닐), $-NR_cR_c$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-NHC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)$ (페닐), $-NHC(O)NH$ (페닐), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_a , R_c , 및 R_d 는 제1 측면에 정의되어 있다.
- [0035] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_1 은 H, Cl, Br, -CN, C_{1-2} 알킬, $-CH=CH_2$, $-OCH_3$, $-C(O)OH$, $-C(O)OCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NH_2$, 또는 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 이고; R_2 는 $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CH_2CN$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH_2CH=CF_2$, $-CH_2C\equiv CH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CH_2C(O)CH_3$, $-CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-CH_2$ (시클로프로필), $-CH_2$ (메틸 이속사졸릴), $-CH_2$ (메틸페닐), $-CH_2$ (시아노페닐), $-CH_2$ (플루오로페닐), $-CH_2$ (메톡시페닐), $-CH_2CH_2$ (디옥사닐), $-CH_2$ (페닐), $-CH_2CH_2$ (페닐), $-CH_2CH_2$ (메톡시페닐), $-CH_2CH_2CH_2O$ (페닐), $-CH_2CH_2CH_2OCH_2$ (페닐), 또는 페닐이고; R_3 은 H, F, Cl, Br, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-C(O)OCH_2CH_3$, 또는 $-C(O)CF_3$ 이고; R_4 는 (a) F, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCH_2CH=CH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 2,3-디히드로-1H-인테닐; 또는 (b) $-CH_2R_y$, $-C(CH_3)_2R_y$, $-CHR_xR_y$, $-CH_2CH(OH)R_x$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$, 또는 플루오로페닐로 치환된 시클로프로필이고; R_x 는 C_{1-2} 알킬, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 또는 F, Cl, -OH, 및 $-OCH_3$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고;

R_y는 1,3-벤조디아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 에틸 인돌릴, 인돌리닐, 나프탈레닐, 히드록시나프탈레닐, 옥소인돌리닐, 피리디닐, 메톡시피리디닐, 피리미디닐, 또는 F, Cl, Br, -OH, -CN, -CH₃, -C(CH₃)₃, -CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -OCH₂(시아노피리디닐), -NH₂, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)O(C(CH₃)₃), -NHC(O)(페닐), -NHC(O)NH(페닐), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐이다.

[0036] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R₁은 H, Cl, Br, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₃ 알케닐, C₁₋₃ 알콕시, -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)NR_aR_a, -NR_aR_a, 또는 -NR_aC(O)O(C₁₋₄ 알킬)이고; R₂, R₃, R₄, 및 R_a는 제1 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에서, R₁은 H, Cl, Br, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₂₋₃ 알케닐, C₁₋₂ 알콕시, -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₂ 알킬), -C(O)NR_aR_a, -NR_aR_a, 또는 -NR_aC(O)O(C₁₋₄ 알킬)인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R₁은 H, Cl, Br, -CN, C₁₋₂ 알킬, -CH=CH₂, -OCH₃, -C(O)OH, -C(O)OCH₃, -C(O)N(CH₃)₂, -NH₂, 또는 -NHC(O)OC(CH₃)₃인 화합물이 포함된다.

[0037] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R₁은 H, Cl, Br, -CN, C₁₋₄ 알킬, C₂₋₃ 알케닐, C₁₋₃ 알콕시, -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -C(O)NR_aR_a, -NR_aR_a, 또는 -NR_aC(O)O(C₁₋₄ 알킬)이고; 각각의 R_a는 독립적으로 H 또는 C₁₋₂ 알킬이고; R₂, R₃, 및 R₄는 제1 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에서, R₁은 H, Cl, Br, -CN, C₁₋₃ 알킬, C₂₋₃ 알케닐, C₁₋₂ 알콕시, -C(O)OH, -C(O)O(C₁₋₂ 알킬), -C(O)NR_aR_a, -NR_aR_a, 또는 -NR_aC(O)O(C₁₋₄ 알킬)인 화합물이 포함된다.

[0038] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R₂는 C₁₋₅ 알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₂₋₄ 알케닐, -(CH₂)₂₋₃CH=CF₂, C₃₋₅ 알키닐, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₂ 알킬), -(CH₂)₁₋₄O(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₂ 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)(C₁₋₂ 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)O(C₁₋₃ 알킬), -(CH₂)₁₋₃R_b, -(CH₂)₁₋₃OR_b, 또는 -(CH₂)₁₋₃OCH₂R_b이고; R₁, R₃, R₄, 및 R_b는 제1 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에서, R₂는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₃ 시아노알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₂₋₃ 알케닐, -CH₂CH₂CH=CF₂, C₃₋₄ 알키닐, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₂OCH₃, -(CH₂)₁₋₃C(O)CH₃, -(CH₂)₁₋₃C(O)O(C₁₋₂ 알킬), -(CH₂)₁₋₂R_b, -(CH₂)₁₋₃OR_b, 또는 -(CH₂)₁₋₃OCH₂R_b인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R₂는 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH=CF₂, -CH₂C≡CH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂C(O)CH₃, -CH₂C(O)OCH₂CH₃, -CH₂(시클로프로필), 또는 -CH₂CH₂(디옥사닐)인 화합물이 포함된다.

[0039] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R₂는 C₁₋₅ 알킬, C₁₋₄ 시아노알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₂₋₄ 알케닐, -(CH₂)₂₋₃CH=CF₂, C₃₋₅ 알키닐, -(CH₂)₁₋₄O(C₁₋₂ 알킬), -(CH₂)₁₋₄O(CH₂)₁₋₃O(C₁₋₂ 알킬), -(CH₂)₁₋₃C(O)(C₁₋₂ 알킬), 또는 -(CH₂)₁₋₃C(O)O(C₁₋₃ 알킬)이고; R₁, R₃, 및 R₄는 제1 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에서, R₂는 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₃ 시아노알킬, C₁₋₃ 플루오로알킬, C₂₋₃ 알케닐, -CH₂CH₂CH=CF₂, C₃₋₄ 알키닐, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, -(CH₂)₁₋₃O(CH₂)₁₋₂OCH₃, -(CH₂)₁₋₃C(O)CH₃, 또는 -(CH₂)₁₋₃C(O)O(C₁₋₂ 알킬)인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R₂는 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CN, -CH₂CH₂CH₂CN, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH=CH₂, -CH₂CH₂CH=CF₂, -CH₂C≡CH, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂CH₂C(O)CH₃, 또는 -CH₂C(O)OCH₂CH₃인 화합물이 포함된다.

[0040] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R₂는 -(CH₂)₁₋₃R_b, -(CH₂)₁₋₃OR_b, 또는 -(CH₂)₁₋₃OCH₂R_b이고; R₁, R₃, R₄, 및 R_b는 제1 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에서, R₂는 -(CH₂)₁₋₂R_b, -(CH₂)₁₋₃OR_b, 또는 -(CH₂)₁₋₃OCH₂R_b이고; R_b는 C₃₋₆ 시클로알킬 또는 디옥사닐이며, 각각은 F, -CN, -CH₃, 및 -OCH₃으로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환되는 것인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R₂는 -CH₂(시클로프로필) 또는 -CH₂CH₂(디옥사닐)인 화합물이 포함된다.

- [0041] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_3 은 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, $-NO_2$, $-C(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-C(O)(C_{1-2}$ 알킬), 또는 $-C(O)(C_{1-3}$ 플루오로알킬)이고; R_1 , R_2 , 및 R_4 는 제1 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에서, R_3 은 H, F, Cl, Br, -CN, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, $-NO_2$, $-C(O)O(C_{1-2}$ 알킬), 또는 $-C(O)(C_{1-2}$ 플루오로알킬)인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_3 은 H, F, Cl, Br, -CN, $-CH_3$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-C(O)OCH_2CH_3$, 또는 $-C(O)CF_3$ 인 화합물이 포함된다.
- [0042] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4 는 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 알콕시, 및 $-OCH_2CH=CH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 2,3-디히드로-1H-인테닐이고; R_1 , R_2 , 및 R_3 은 제1 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에서, R_4 는 F, Cl, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, 및 $-OCH_2CH=CH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 2,3-디히드로-1H-인테닐인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_4 는 F, -OH, $-OCH_3$, 및 $-OCH_2CH=CH_2$ 로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 2,3-디히드로-1H-인테닐인 화합물이 포함된다.
- [0043] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4 는 $-CH_2R_y$, $-C(CH_3)_2R_y$, $-CHR_xR_y$, $-CH_2CH(OH)R_x$, $-CH(CH_3)(CH_2CH_2OCH_3)$, 또는 플루오로페닐로 치환된 C_{3-6} 시클로알킬이고; R_1 , R_2 , R_3 , R_x , 및 R_y 는 제1 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에서, R_x 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-2} 아미노알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 F, Cl, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, 및 $-OCH_2C\equiv CH$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; R_y 는 1,3-벤조디아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 나프탈레닐, 옥소인돌리닐, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 페닐이며, 각각은 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, C_{1-3} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$ (시아노피리디닐), $-NR_cR_c$, $-NR_aS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-2}$ 알킬), $-NR_aC(O)R_d$, $-NR_aC(O)NR_dR_d$, 및 R_d 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_a , R_c , 및 R_d 는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_x 는 C_{1-5} 알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, C_{1-2} 아미노알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알킬, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH=CH_2$, 및 $-OCH_2C\equiv CH$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; R_y 는 1,3-벤조디아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 나프탈레닐, 옥소인돌리닐, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 페닐이며, 각각은 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$ (시아노피리디닐), $-NR_cR_c$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-NHC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)$ (페닐), $-NHC(O)NH$ (페닐), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되는 것인 화합물이 포함된다.
- [0044] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4 는 $-CH_2R_y$, $-C(CH_3)_2R_y$, $-CHR_xR_y$, 또는 $-CH_2CH(OH)R_x$ 이고; R_x 는 C_{1-2} 알킬, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 또는 F, Cl, -OH, 및 $-OCH_3$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; R_y 는 1,3-벤조디아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 에틸 인돌릴, 인돌리닐, 나프탈레닐, 히드록시나프탈레닐, 옥소인돌리닐, 피리디닐, 메톡시피리디닐, 피리미디닐, 또는 F, Cl, Br, -OH, -CN, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$ (시아노피리디닐), $-NH_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)O(C(CH_3)_3)$, $-NHC(O)$ (페닐), $-NHC(O)NH$ (페닐), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐이고; R_1 , R_2 , 및 R_3 은 제1 측면에 정의되어 있다.
- [0045] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4 는 $-CHR_xR_y$ 이고; R_1 , R_2 , R_3 , R_x , 및 R_y 는 제1 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에서, R_x 는 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, 및 $-OCH_2C\equiv CH$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_x 는 F, Cl, -OH, C_{1-2} 알킬, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH=CH_2$, 및 $-OCH_2C\equiv CH$ 로

부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; R_y 는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$ (시아노피리디닐), $-NR_cR_c$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-NHC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)$ (페닐), $-NHC(O)NH$ (페닐), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_x 는 F, Cl, -OH, 및 $-OCH_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; R_y 는 F, Cl, Br, -OH, -CN, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$ (시아노피리디닐), $-NH_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)O(C(CH_3)_3)$, $-NHC(O)$ (페닐), $-NHC(O)NH$ (페닐), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물이 포함된다.

[0046] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4 는 $-CHR_xR_y$ 이고; R_x 는 F 및 -OH로부터 선택된 0 내지 1개의 치환기로 치환된 페닐이고; R_y 는 F, Cl, Br, -OH, -CN, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$ (시아노피리디닐), $-NH_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)O(C(CH_3)_3)$, $-NHC(O)$ (페닐), $-NHC(O)NH$ (페닐), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐이고; R_1 , R_2 , 및 R_3 는 제1 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에서, R_y 는 F, -OH, $-CH_3$, 및 $-OCH_3$ 으로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물이 포함된다.

[0047] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4 는 $-CHR_xR_y$ 또는 $-CH_2CH(OH)R_x$ 이고; R_1 , R_2 , R_3 , R_x , 및 R_y 는 제1 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에서, R_x 는 C_{1-5} 알킬, C_{1-3} 히드록시알킬, C_{1-2} 아미노알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 F, Cl, -OH, C_{1-3} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, 및 $-OCH_2C\equiv CH$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; R_y 는 1,3-벤조디아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 나프탈레닐, 옥소인돌리닐, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 페닐이며, 각각은 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-3} 알킬, C_{1-3} 플루오로알킬, C_{1-3} 알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$ (시아노피리디닐), $-NR_cR_c$, $-NR_sS(O)_2(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-NR_aC(O)O(C_{1-3}$ 알킬), $-NR_aC(O)R_d$, $-NR_aC(O)NR_dR_d$, 및 R_d 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_a , R_c , 및 R_d 는 제1 측면에 정의되어 있는 화합물이 포함된다. 또한 이러한 실시양태에서, R_x 는 C_{1-5} 알킬, C_{1-2} 히드록시알킬, C_{1-2} 아미노알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 또는 F, -OH, C_{1-2} 알킬, $-CHF_2$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH=CH_2$, 및 $-OCH_2C\equiv CH$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; R_y 는 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$ (시아노피리디닐), $-NR_cR_c$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-NHC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)$ (페닐), $-NHC(O)NH$ (페닐), 또는 페닐인 화합물이 포함된다. 추가적으로, 이러한 실시양태에서, R_x 는 C_{1-2} 알킬, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2NH_2$, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로헥실, 또는 F, Cl, -OH, 및 $-OCH_3$ 로부터 독립적으로 선택된 0 내지 2개의 치환기로 치환된 페닐이고; R_y 는 F, Cl, Br, -OH, -CN, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$ (시아노피리디닐), $-NH_2$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, $-NHC(O)CH_3$, $-NHC(O)O(C(CH_3)_3)$, $-NHC(O)$ (페닐), $-NHC(O)NH$ (페닐), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물이 포함된다.

[0048] 한 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공되며, 여기서 R_4 는 $-CH_2R_y$ 또는 $-C(CH_3)_2R_y$ 이고; R_1 , R_2 , R_3 , 및 R_y 는 제1 측면에 정의되어 있다. 이러한 실시양태에서, R_y 는 1,3-벤조디아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인돌리닐, 나프탈레닐, 옥소인돌리닐, 피리디닐, 피리미디닐, 또는 페닐이며, 각각은 F, Cl, Br, -OH, -CN, C_{1-4} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, C_{1-2} 알콕시, C_{1-2} 플루오로알콕시, $-OCH_2CH=CH_2$, $-OCH_2C\equiv CH$, $-OCH_2$ (시아노피리디닐), $-NR_cR_c$, $-NHS(O)_2CH_3$, $-NHC(O)(C_{1-2}$ 알킬), $-NHC(O)O(C_{1-4}$ 알킬), $-NHC(O)$ (페닐), $-NHC(O)NH$ (페닐), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환되고; R_c 는 제1 측면에 정의되어 있는 것인 화합물이 포함된다. 또한 R_y 는 1,3-벤조디아졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 에틸 인돌릴, 인돌리닐, 나프탈레닐, 히드록시나프탈레닐, 옥소인돌리닐, 피리디닐, 메톡시피리디닐, 피리미디닐, 또는 F, Cl, Br, -OH, -CN, $-CH_3$, $-C(CH_3)_3$,

-CHF₂, -CF₃, -OCH₃, -OCF₃, -OCH₂CH=CH₂, -OCH₂C≡CH, -OCH₂(시아노피리디닐), -NH₂, -NHS(O)₂CH₃, -N(CH₃)(CH₂CH₃), -NHC(O)CH₃, -NHC(O)O(C(CH₃)₃), -NHC(O)(페닐), -NHC(O)NH(페닐), 및 페닐로부터 독립적으로 선택된 0 내지 3개의 치환기로 치환된 페닐인 화합물이 포함된다.

[0049] 한 실시양태에서, 하기인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염이 제공된다:

[0050] 에틸 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르복실레이트 (1); 6-브로모-4-(4-(2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (2); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (3); 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로페닐)[2-(프로프-2-인-1-일옥시) 페닐]메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (5); 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로페닐)[2-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐]메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (5-7); 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (8-10); 8-{4-[(4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (11); 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로페닐)(2-메톡시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (12-14); 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15-17); 8-{4-[(4-플루오로페닐)(2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (18-20); 6-브로모-4-[4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진-1-일]-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (21); 6-브로모-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (22-24); 6-브로모-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)프로필]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (25-27); 6-브로모-4-{4-[2-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (28-30); 6-브로모-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (31); 8-{4-[1-(4-플루오로페닐)프로필]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (32-34); 6-브로모-4-{4-[시클로프로필(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (35); 8-{4-[2-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (36); 8-{4-[1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (37); 1-메틸-4-{4-[(나프탈렌-1-일)메틸] 피페라진-1-일}-3-니트로-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (38); 6-클로로-4-{4-[(4-플루오로페닐)[2-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐]메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (39); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (40); 8-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (41); 8-(4-((2-히드록시페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (42); 8-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (43-45); 8-(4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일) 피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (46); 8-(4-(2-히드록시-1-페닐에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (47); 8-(4-(2-히드록시-2-페닐에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (48); 8-(4-(시클로프로필(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (49-51); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (52); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (53); 6-브로모-4-(4-((1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (54); 6-브로모-1-메틸-4-(4-(나프탈렌-1-일메틸)피페라진-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (55); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (56-58); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-메톡시-6-메틸페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (59-61); tert-부틸 (8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-일)카르바메이트 (62); 6-아미노-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (63); 6-브로모-4-(4-(2-(디플루오로메틸) 벤질)피페라진-

1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (64); 6-브로모-4-(4-(2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (65); 6-브로모-4-(4-(2-히드록시-4-메틸벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (66); 6-브로모-4-(4-(4-플루오로-2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (67); 6-브로모-4-(4-(4-플루오로-2-메톡시벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (68); 6-브로모-4-(4-(2-히드록시-4,6-디메틸벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (69); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (70); 6-브로모-4-(4-((2-플루오로-4-메틸페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (71); 6-브로모-4-(4-((2,4-디메틸페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (72); 6-브로모-4-(4-((2-히드록시페닐)(o-톨릴)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (73); 6-브로모-4-(4-((3-플루오로-2-히드록시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (74-76); 6-브로모-4-(4-((2-히드록시페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (77-79); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로-2-히드록시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (80-82); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시-3-메틸페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (83-85); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시-5-메틸페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (86); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시-6-메틸페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (87); 5-((2-((4-(6-브로모-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴 (88-90); 5-((2-((4-(6-브로모-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-플루오로페녹시)메틸)니코티노니트릴 (91-93); 4-(4-((2-(알릴옥시)-6-메틸페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (94-96); 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (97-99); 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (100-102); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (103); 4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (104); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (105-107); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (113); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (114-116); 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (117); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (118); 8-(4-((4-플루오로-2-히드록시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (119-121); 8-(4-((4-플루오로-2-히드록시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (122); 8-(4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (123-125); 8-(4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (126-128); 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-메톡시페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (129-131); 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (132-134); 8-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (135-137); 8-(4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (138); 8-{4-[1-(4-플루오로페닐)프로필]피페라진-1-일}-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (139-141); 8-(4-(시클로프로필(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (142-144); 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-(2-메톡시에틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니

트릴 (145); 8-(4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일) 피페라진-1-일)-5-(2-메톡시에틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (146); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-(2-메톡시에틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (147); 8-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-(2-메톡시에틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (148-150); 5-(시아노메틸)-8-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸) 피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (151); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-(시아노메틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (152); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-(시아노메틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (153); 6-브로모-1-(시아노메틸)-4-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (154); 6-브로모-1-(시아노메틸)-4-(4-(1-(4-플루오로페닐)프로필)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (155); 6-브로모-1-(시아노메틸)-4-(4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (156); 6-브로모-1-(시아노메틸)-4-(4-(4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (157); 6-브로모-1-(시클로프로필메틸)-4-(4-(4-플루오로페닐)(2-메톡시페닐)메틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (158-160); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (161); 6-브로모-1-(시클로프로필메틸)-4-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (162-164); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1-(프로프-2-인-1-일)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (165); 1-(2-(1,3-디옥산-2-일) 에틸)-4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (166); 1-알릴-4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (167); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-부틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (177); 4-(4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-2-옥소-1,5-나프티리딘-1(2H)-일)부탄니트릴 (183); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (185); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-(4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (186); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1-(4-옥소펜틸)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (187); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-(3-(2-메톡시에톡시)프로필)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (189); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-(3-메톡시프로필)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (190); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (191); 6-브로모-4-(4-(4-플루오로-2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (192); 6-클로로-4-(4-(4-플루오로-2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (193); 4-(4-(4-플루오로-2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (194); 4-(4-(1-(2-(알릴옥시)-4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (195); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (196); 6-클로로-4-(4-(2-히드록시벤질) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (198); 6-클로로-4-(4-(3-(에틸(메틸)아미노)벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (199); 4-(4-(7-(알릴옥시)-5-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (200); 6-클로로-4-(4-(5-플루오로-7-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (201); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-6-에틸-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (202); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (204); 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-6-비닐-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (208); 6-클로로-4-(4-(시클로헥실 (페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (209); 4-(4-(2-아미노벤질)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (211); N-(2-((4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)페닐) 메탄술폰아미드 (212); N-(2-((4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)페닐)벤즈아미드 (213); 1-(2-((4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)페닐)-3-페닐우레아 (214); N-(2-((4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)페닐)아세트아미드 (215); 6-클로로-4-(4-(인돌린-7-일메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (216); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (217); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸-

2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (218); 6-클로로-4-(4-((2-히드록시페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (219); 6-클로로-4-(4-((1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (220); 6-클로로-1-메틸-4-(4-(나프탈렌-1-일메틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (221); 6-클로로-4-(4-((4-플루오로-2-히드록시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (222); 8-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (223); 3-브로모-4-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (224); 6-브로모-4-(4-((1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (225); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (226); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (227); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-3-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (228); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (229); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-3-브로모-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (230); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-시아노-N,N,5-트리메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르복스아미드 (231); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1-일)-1,6-디메틸-3-(트리플루오로메틸)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (232); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-3-클로로-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (233); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-3-플루오로-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (234); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴, TFA (235); 3-브로모-4-(4-((1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (236); 6-브로모-1-메틸-4-(4-(나프탈렌-1-일메틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (237); 4-(4-([1,1'-비페닐]-2-일메틸) 피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴, TFA (238); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-3-브로모-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (239); 메틸 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-시아노-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르복실레이트 (240); 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-시아노-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르복실산 (241); 4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-1-메틸-3-니트로-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (242); 4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-1-에틸-3-니트로-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (243); 4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-1-(2-메톡시에틸)-3-니트로-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (244); 2-{4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-1-일} 아세트니트릴 (245); 에틸 2-{4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-1-일}아세트레이트 (246); 4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-3-니트로-1-프로필-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (248); 4-[4-[시클로프로필(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일]-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (250); 4-[4-[비스(4-플루오로-2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일]-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (251); 4-[4-(4-메톡시부탄-2-일)피페라진-1-일]-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (252); 4-[4-(3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일)피페라진-1-일]-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (253); 4-{4-[4-(4-플루오로페닐)(2-메톡시피리딘-3-일)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (254); 4-{4-[4-(4-플루오로페닐)(3-메톡시피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (255); 4-{4-[4-(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸] 피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (256); 4-{4-[(2-브로모-6-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (258); 6-브로모-4-(4-[(2-히드록시-6-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (259); 8-{4-[2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (260); 4-{4-[(4-tert-부틸-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (261); 4-(4-{[2-히드록시-5-(트리플루오로메톡시)페닐] 메틸}피페라진-1-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (262); 8-{4-[(4-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (263); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-6-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (264); 8-(4-{[2-히드록시-4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-

5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (265); 6-브로모-4-{4-[(4-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (266); 6-클로로-4-{4-[(2-클로로-6-히드록시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (267); 4-{4-[(3-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (268); 8-{4-[(4-클로로-2-히드록시페닐) 메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (269); 6-브로모-4-{4-[(2-히드록시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (270); 6-브로모-4-{4-[(2-브로모-6-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (271); 6-클로로-4-{4-[(2-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (272); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (273); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-2-메톡시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (274); 4-{4-[(5-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (275); 4-{4-[(4-브로모-2-히드록시페닐) 메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (276); 4-{4-[(5-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (277); 6-브로모-4-{4-[(3-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (278); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-4-메톡시페닐) 메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (279); 6-클로로-4-{4-[(2-플루오로-6-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (280); 6-클로로-4-{4-[(2-플루오로-3-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (281); 6-브로모-4-{4-[(5-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (282); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-5-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (283); tert-부틸 N-(2-{[4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일]메틸}페닐)카르바메이트 (284); 6-클로로-1-메틸-2-옥소-4-{4-[(2-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (285); 4-{4-[(3-브로모-2-히드록시페닐) 메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (286); 6-클로로-4-{4-[(2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (287); 6-클로로-4-{4-[(4-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (288); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (289); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-5-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (290); 6-클로로-4-{4-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (291); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-6-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (292); 6-클로로-4-{4-[(3-클로로-2-히드록시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (293); 6-브로모-4-{4-[(2-플루오로-6-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (294); 6-브로모-4-{4-[(2-히드록시-4-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (295); 4-{4-[(5-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (296); 6-브로모-4-{4-[(2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (297); 6-클로로-4-{4-[(3,5-디플루오로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (298); 6-브로모-4-{4-[(2,3-디히드로-1H-인돌-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (299); 6-브로모-4-{4-[(2-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (300); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-4-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (301); 6-클로로-4-{4-[(3-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (302); 6-클로로-4-{4-[(1H-인돌-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (303); 6-브로모-4-{4-[(3-플루오로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (304); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-5-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (305); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-2-히드록시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (306); 6-클로로-4-{4-[(3,5-디클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리

딘-3-카르보니트릴 (307); 6-클로로-4-{4-[(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (308); 6-브로모-4-{4-[(3-tert-부틸-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (309); 6-클로로-4-{4-[(2,4-디클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (310); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (311); 6-클로로-4-{4-[(5-플루오로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (312); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (313); 6-브로모-4-{4-[(2-히드록시-6-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (314); 6-클로로-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)-2-메틸프로필]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (315-316); 8-{4-[(2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (317); 6-클로로-4-{4-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (318); 6-클로로-4-{4-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (319); 6-브로모-4-{4-[(3,5-디플루오로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (320); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (321); 6-클로로-4-{4-[(1H-인다졸-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (322); 6-클로로-4-{4-[(4-클로로-3-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (323); 6-클로로-4-{4-[(3-클로로-5-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (324); 8-{4-(디페닐메틸)피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (325); 6-클로로-4-{4-[(4-클로로-3-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (326); 6-클로로-4-{4-[(3-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (327); 6-클로로-4-{4-[(3-히드록시-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (328); 4-{4-[(3-플루오로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (329); 6-클로로-4-{4-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (330); 6-클로로-4-{4-[(2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (331); 8-{4-[(4-클로로-3-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (332); 6-브로모-4-{4-[(1H-인다졸-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (333); 4-{4-[(1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (334); 6-클로로-4-{4-[(2-플루오로-6-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (335); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시나프탈렌-1-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (336); 4-{4-[(2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (337); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-5-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (338); 6-클로로-4-{4-[(2-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (339); 6-클로로-4-{4-[(5-시아노-2-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (340); 6-클로로-4-{4-[(4-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (341); 8-{4-[1-(4-플루오로페닐)시클로프로필]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (342); 4-(4-벤질피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (343); 6-브로모-4-{4-[(2-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (344); 6-클로로-4-{4-[(3-클로로-5-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (345); 6-클로로-1-메틸-4-{4-[(2-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (346); 4-{4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (347); 6-클로로-4-{4-[(4-플루오로-3-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (348); 4-{4-[(2-히드록시페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (349); 6-클로로-4-{4-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (350); 6-클로로-4-{4-[(3-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (351); 4-{4-[(2-히드록시-3-메

톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (352); 6-클로로-4-{4-[(3-히드록시-4-메톡시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (353); 6-클로로-4-{4-[(3-클로로-4-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (354); 6-클로로-4-{4-[(4-히드록시-3-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (355); 6-클로로-4-{4-[(4-히드록시-3-메틸페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (356); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-4-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (357); 6-클로로-4-{4-(디페닐메틸) 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (358); 4-{4-[(1H-1,3-벤조디아졸-7-일)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (359); 4-{4-[(1H-1,3-벤조디아졸-7-일)메틸] 피페라진-1-일}-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (360); 6-클로로-4-{4-[(4-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (362); 8-{4-[(3-플루오로-4-히드록시페닐) 메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (363); 6-클로로-4-{4-[(2-플루오로-5-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (364); 6-클로로-4-{4-[(2-클로로-6-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (365); 6-브로모-4-{4-[(3,5-디클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (366); 6-브로모-4-{4-[(5-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (367); 6-브로모-4-{4-[(2-히드록시-3-메톡시페닐) 메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (368); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (369); 6-클로로-4-{4-[(5-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (370); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-3-메톡시페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (371); 6-브로모-4-{4-[(2-히드록시-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (372); 6-브로모-4-{4-[(1H-인돌-7-일)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (373); 6-브로모-1-메틸-2-옥소-4-{4-[(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (374); 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (375); 6-클로로-1-메틸-2-옥소-4-{4-[(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (376); 6-클로로-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)-3,3-디메틸부틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (377-378); 6-클로로-4-{4-[(4-시아노-2-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (379); 6-브로모-4-{4-[(3-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (380); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-4-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (381); 6-클로로-4-{4-[시클로부틸(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (382-383); 4-{4-[(3-tert-부틸-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (384); 6-클로로-1-메틸-4-{4-[(3-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (385); 6-클로로-1-메틸-4-{4-[(4-메틸페닐)메틸] 피페라진-1-일}-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (386); 6-클로로-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (387-388); 4-{4-[(3-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (389); 6-브로모-4-{4-[(2-클로로-6-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (390); 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-3-메틸페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (391); 8-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (392); 4-{4-[비스(4-클로로페닐)메틸] 피페라진-1-일}-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (393); 8-{4-[(비스(4-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (394); 4-{4-[비스(4-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (395); 4-{4-[(4-플루오로페닐)(2-메톡시피리딘-3-일)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (396); 4-{4-[(4-플루오로페닐)(3-메톡시피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (397); 4-{4-[1-(4-플루오로페닐)프로필]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-

1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (398); 8-{4-[(S)-(4-클로로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (399); 8-{4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸] 피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (400); 4-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (401); 4-{4-[비스(4-플루오로-2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (402); 4-{4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (403); 5-메틸-8-{4-[(나프탈렌-1-일)메틸]피페라진-1-일}-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (404); 8-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (405-407); 5-메틸-8-{4-[(4-메틸페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (408); 8-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (409); 8-{4-[(4-플루오로페닐)(3-메톡시피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (410); 8-{4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (411); 4-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (412); 4-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (413); 8-{4-[(S)-(4-클로로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (414); 5-메틸-8-{4-[(나프탈렌-1-일)메틸]피페라진-1-일}-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (415); 8-{4-[(4-플루오로페닐)(2-메톡시-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (416); 6-클로로-4-{4-[(4-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (417); 8-{4-[(2-히드록시페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴 (418); 6-클로로-4-{4-[(2-클로로-6-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (419); 6-클로로-4-{4-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (420); 6-클로로-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)시클로프로필]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (421); 6-클로로-4-{4-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (422); 6-클로로-4-{4-[(2-플루오로-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (423); 6-클로로-4-{4-[(4-시아노-2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (424); 6-클로로-4-{4-[(2-4-플루오로페닐)프로판-2-일]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (425); 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (426); 4-{4-[(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일]-1,6-디메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온 (427); 6-브로모-4-{4-[(S)-(4-클로로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (428); 6-브로모-4-{4-[(4-클로로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (429); 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸] 피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (430); 6-브로모-1-메틸-4-{4-[(4-메틸페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (431); 또는 8-{4-[비스(4-플루오로페닐)메틸] 피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (432)이다.

[0051] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 측면 및/또는 실시양태의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께, 추가의 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하도록 의도된 것으로 이해되어야 한다.

[0052] 정의

[0053] 본 발명의 특색 및 이점은 하기 상세한 설명을 읽을 때 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 더 용이하게 이해될 수 있다. 명확성의 이유로, 상기에 기재되고 하기에 별개의 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 특정 특색들은 또한 조합되어 단일 실시양태를 형성할 수 있는 것으로 인지되어야 한다. 반대로, 간결성의 이유로, 단일 실시양태와 관련하여 기재된 본 발명의 다양한 특색들은 또한 조합되어 그의 하위-조합을 형성할 수 있다. 본원에서 예시적이거나 바람직한 것으로서 확인되는 실시양태는 예시적이도록 의도된 것이며 제한적이도록 의도

된 것은 아니다.

- [0054] 본원에 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 단수에 대한 언급은 복수를 또한 포함할 수 있다. 예를 들어, 단수 형은 하나 또는 하나 이상을 지칭할 수 있다.
- [0055] 본원에 사용된, 어구 "화합물 및/또는 그의 염"은 적어도 1종의 화합물, 화합물의 적어도 1종의 염 또는 그의 조합을 지칭한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 염은 화학식 (I)의 화합물; 화학식 (I)의 2종의 화합물; 화학식 (I)의 화합물의 염; 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 화합물의 1종 이상의 염; 및 화학식 (I)의 화합물의 2종 이상의 염을 포함한다.
- [0056] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자가를 갖는 임의의 원자는 원자가를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.
- [0057] 본원에 제시된 정의는 본원에 참조로 포함된 임의의 특허, 특허 출원 및/또는 특허 출원 공개에 제시된 정의보다 우선한다.
- [0058] 본 발명을 기재하기 위해 사용된 다양한 용어의 정의가 하기에 열거되어 있다. 이들 정의는 개별적으로 또는 더 큰 군의 일부로서 본 명세서 전반에 걸쳐 이들이 사용된 바와 같은 용어에 적용된다 (달리 구체적 경우에 제한되지 않는 한).
- [0059] 본 명세서 전반에 걸쳐, 기 및 그의 치환기는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 안정한 모이어티 및 화합물을 제공하도록 선택될 수 있다.
- [0060] 관련 기술분야에 사용되는 규정에 따르면,
- [0061] 
- [0062] 는, 본원의 구조 화학식에서 코어 또는 백본 구조에 대한 모이어티 또는 치환기의 부착 지점인 결합을 도시하기 위해 사용된다.
- [0063] 본원에 사용된 용어 "할로" 및 "할로젠"은 F, Cl, Br 및 I를 지칭한다.
- [0064] 용어 "시아노"는 기 $-CN$ 을 지칭한다.
- [0065] 용어 "아미노"는 기 $-NH_2$ 를 지칭한다.
- [0066] 용어 "옥소"는 기 $=O$ 를 지칭한다.
- [0067] 본원에 사용된 용어 "알킬"은, 예를 들어 1 내지 12개의 탄소 원자, 1 내지 6개의 탄소 원자, 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 지칭한다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 i-프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, i-부틸, sec-부틸 및 t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸), n-헥실, 2-메틸펜틸, 2-에틸부틸, 3-메틸펜틸 및 4-메틸펜틸을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우, 이러한 아래첨자는 특정한 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, " C_{1-4} 알킬"은 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알킬 기를 나타낸다.
- [0068] 본원에 사용된 용어 "플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, " C_{1-4} 플루오로알킬"은 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된 C_1 , C_2 , C_3 및 C_4 알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 플루오로알킬 기의 대표적인 예는 $-CF_3$ 및 $-CH_2CF_3$ 을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0069] 용어 "시아노알킬"은 1개 이상의 시아노 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "시아노알킬"은 $-CH_2CN$, $-CH_2CH_2CN$, 및 C_{1-4} 시아노알킬을 포함한다.
- [0070] 용어 "아미노알킬"은 1개 이상의 아민 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예를 들어, "아미노알킬"은 $-CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2NH_2$, 및 C_{1-4} 아미노알킬을 포함한다.
- [0071] 용어 "히드록시알킬"은 1개 이상의 히드록실 기로 치환된 분지쇄 및 직쇄 포화 알킬 기 둘 다를 포함한다. 예

를 들어, "히드록시알킬"은 $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 및 C_{1-4} 히드록시알킬을 포함한다.

[0072] 용어 "알케닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소-탄소 이중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예시적인 이러한 기는 에테닐 또는 알릴을 포함한다. 예를 들어, " C_{2-6} 알케닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알케닐 기를 나타낸다.

[0073] 용어 "알키닐"은 2 내지 12개의 탄소 원자 및 적어도 1개의 탄소 대 탄소 삼중 결합을 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 예시적인 이러한 기는 에티닐을 포함한다. 예를 들어, " C_{2-6} 알키닐"은 2 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 및 분지쇄 알키닐 기를 나타낸다.

[0074] 본원에 사용된 용어 "시클로알킬"은 포화 고리 탄소 원자로부터의 1개의 수소 원자의 제거에 의해 비-방향족 모노시클릭 또는 폴리시클릭 탄화수소 분자로부터 유래된 기를 지칭한다. 시클로알킬 기의 대표적인 예는 시클로프로필, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 숫자가 기호 "C" 뒤의 아래첨자로 나타내어진 경우, 이러한 아래첨자는 특정한 시클로알킬 기가 함유할 수 있는 탄소 원자의 수를 보다 구체적으로 정의한다. 예를 들어, " C_{3-6} 시클로알킬"은 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 시클로알킬 기를 나타낸다.

[0075] 본원에 사용된 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모 분자 모이머티에 부착된 알킬 기, 예를 들어 메톡시 기 ($-\text{OCH}_3$)를 지칭한다. 예를 들어, " C_{1-3} 알콕시"는 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 알콕시 기를 나타낸다.

[0076] 용어 "플루오로알콕시" 및 "-O(플루오로알킬)"은 산소 연결기 ($-\text{O}-$)를 통해 부착된, 상기에 정의된 바와 같은 플루오로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, " C_{1-4} 플루오로알콕시"는 C_1 , C_2 , C_3 및 C_4 플루오로알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다.

[0077] 용어 "알킬레닐"은 코어 또는 백본 구조에 대해 2개의 접착 지점을 갖는 포화 탄소쇄를 지칭한다. 알킬레닐 기는 구조 $-(\text{CH}_2)_n-$ 이며, 여기서 n 은 1 이상의 정수이다. 알킬레닐 연결의 예는 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, 및 $-(\text{CH}_2)_{2-4}-$ 를 포함한다.

[0078] 어구 "제약상 허용되는"은, 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 상응하여 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 이들 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하는 것으로 본원에 사용된다.

[0079] 화학식 (I)의 화합물은 또한 본 발명의 범주 내에 있는 염을 형성할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물에 대한 언급은 그의 1종 이상의 염에 대한 언급을 포함하는 것으로 이해된다. 용어 "염(들)"은 무기 및/또는 유기 산 및 염기를 사용하여 형성된 산성 및/또는 염기성 염을 나타낸다. 추가로, 용어 "염(들)"은, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물이 염기성 모이머티, 예컨대 아민 또는 피리딘 또는 이미다졸 고리, 및 산성 모이머티, 예컨대 카르복실산 둘 다를 함유하는 경우에 쓰비터이온 (내부 염)을 포함할 수 있다. 제약상 허용되는 (즉, 비-독성인 생리학상 허용되는) 염, 예컨대, 예를 들어 양이온이 염의 독성 또는 생물학적 활성에 유의하게 기여하지 않는 허용되는 금속 및 아민 염이 바람직하다. 그러나, 다른 염이, 예를 들어 제조 동안 사용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에서 유용할 수 있고, 따라서 본 발명의 범주 내에서 고려된다. 화학식 (I)의 화합물의 염은, 예를 들어 화학식 (I)의 화합물을 일정량, 예컨대 등가량의 산 또는 염기와, 매질, 예컨대 염이 침전되는 매질 중에서 또는 수성 매질 중에서 반응시킨 다음, 동결건조시키는 것에 의해 형성될 수 있다.

[0080] 예시적인 산 부가염은 아세테이트 (예컨대 아세트산 또는 트리할로아세트산, 예를 들어 트리플루오로아세트산에 의해 형성된 것), 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 비술포이트, 보레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르술포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실술포이트, 에탄술포네이트, 푸마레이트, 글루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미술포이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드 (염산에 의해 형성됨), 히드로브로마이드 (브로민화수소에 의해 형성됨), 히드로아이오다이드, 말레이트 (말레산에 의해 형성됨), 2-히드록시에탄술포네이트, 락테이트, 메탄술포네이트 (메탄술포산에 의해 형성됨), 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥살레이트, 펙티네이트, 퍼술포이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 술포이트 (예컨대 황산에 의해 형성된 것), 술포네이트 (예컨대 본원에 언급된 것), 타르트레이트, 티오시아네이트, 툴루엔술포네이트, 예컨대 토실레이트, 운테카노에이트 등을 포함한다.

[0081] 예시적인 염기성 염은 암모늄 염, 알칼리 금속 염, 예컨대 나트륨, 리튬 및 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예컨대

칼슘 및 마그네슘 염; 바륨, 아연 및 알루미늄 염; 유기 염기 (예를 들어, 유기 아민), 예컨대 트리알킬아민, 예컨대 트리에틸아민, 프로카인, 디벤질아민, N-벤질-β-페네틸아민, 1-에페나민, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 테히드로아비에틸아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민, 디시클로헥실아민 또는 유사한 제약상 허용되는 아민과의 염, 및 아미노산, 예컨대 아르기닌, 리신과의 염 등을 포함한다. 염기성 질소-함유 기는 작용제, 예컨대 저급 알킬 할라이드 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필 및 부틸 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 디알킬 술페이트 (예를 들어, 디메틸, 디에틸, 디부틸 및 디아밀 술페이트), 장쇄 할라이드 (예를 들어, 데실, 라우릴, 미리스틸 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드 및 아이오다이드), 아르알킬 할라이드 (예를 들어, 벤질 및 페네틸 브로마이드) 등으로 4급화될 수 있다. 바람직한 염은 모노히드로클로라이드, 히드로겐술페이트, 메탄술포네이트, 포스페이트 또는 니트레이트 염을 포함한다.

[0082] 화학식 (I)의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 고체로서 제공하기 위해 동결건조가 사용될 수 있다.

[0083] 화학식 (I)의 화합물의 용매화물 (예를 들어, 수화물)이 또한 본 발명의 범주 내에 있다는 것이 추가로 이해되어야 한다. 용어 "용매화물"은 유기이든지 무기이든지 간에 1종 이상의 용매 분자와 화학식 (I)의 화합물의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리될 수 있을 것이다. "용매화물"은 용액 상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 이소프로판올레이트, 아세토니트릴 용매화물 및 에틸 아세테이트 용매화물을 포함한다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 공지되어 있다.

[0084] 다양한 형태의 전구약물이 관련 기술분야에 널리 공지되어 있으며, 하기 문헌에 기재되어 있다:

[0085] a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);

[0086] b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

[0087] c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); 및

[0088] d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

[0089] 추가로, 화학식 (I)의 화합물을, 그의 제조에 후속하여 단리 및 정제하여, 중량 기준으로 99% 이상의 양의 ("실질적으로 순수한") 화학식 (I)의 화합물을 함유하는 조성물을 수득할 수 있고, 이어서 이는 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 제제화된다. 이러한 "실질적으로 순수한" 화학식 (I)의 화합물은 또한 본원에서 본 발명의 일부로서 고려된다.

[0090] "안정한 화합물" 및 "안정한 구조"는 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로의 단리 및 효과적인 치료제로의 제제화를 견디기에 충분히 강한 화합물을 나타내는 것으로 의도된다. 본 발명은 안정한 화합물을 구현하도록 의도된다.

[0091] "치료 유효량"은 DGK α 및/또는 DGK ζ의 억제제로서 작용하기에 효과적이거나 또는 바이러스 감염 및 증식성 장애, 예컨대 암을 치료하거나 예방하는데 효과적인, 본 발명의 화합물 단독의 양, 또는 청구된 화합물들의 조합의 양, 또는 다른 활성 성분과 조합된 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다.

[0092] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물에서, 특히 인간에서 질환-상태의 치료를 포함하고, (a) 특히 이러한 포유동물이 질환-상태의 소인이 있지만 아직 그를 갖는 것으로 진단되지 않은 경우에, 질환-상태가 포유동물에서 발생하는 것을 예방하는 것; (b) 질환-상태를 억제하는 것, 즉 그의 진행을 억제하는 것; 및/또는(c) 질환-상태를 경감시키는 것, 즉 질환 상태의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다.

[0093] 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물에서 발생하는 원자의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 동일한 원자 번호를 갖지만 상이한 질량수를 갖는 원자를 포함한다. 일반적 예로서 및 비제한적으로, 수소의 동위원소는 중수소 (D) 및 삼중수소 (T)를 포함한다. 탄소의 동위원소는 ¹³C 및 ¹⁴C를 포함한다. 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것과 유사한 방법에 의해, 달리 사용되는 비-표지된 시약 대신에 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.

[0094] 화학식 (I)에 따른 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염은 치료될 상태에 적합한 임의의 수단에 의해 투여

될 수 있으며, 이는 부위-특이적 치료에 대한 필요에 따라 또는 전달될 화학식 (I) 화합물의 양에 좌우될 수 있다.

[0095] 또한, 본 발명에는 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염; 및 1종 이상의 비-독성의 제약상 허용되는 담체 및/또는 희석제 및/또는 보조제 (본원에서 집합적으로 "담체" 물질로서 지칭됨), 및 원하는 경우에 다른 활성 성분을 포함하는 제약 조성물의 부류가 포괄된다. 화학식 (I)의 화합물은 임의의 적합한 경로에 의해, 바람직하게는 이러한 경로에 적합화된 제약 조성물의 형태로, 및 의도된 치료에 효과적인 용량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물 및 조성물은, 예를 들어 경구로, 점막으로, 또는 비경구로, 예컨대 혈관내로, 정맥내로, 복강내로, 피하로, 근육내로 및 흉골내로, 통상적인 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클을 함유하는 투여 단위 제제로 투여될 수 있다. 예를 들어, 제약 담체는 만니톨 또는 락토스 및 미세결정질 셀룰로스의 혼합물을 함유할 수 있다. 혼합물은 추가의 성분, 예컨대 윤활제, 예를 들어 스테아르산마그네슘 및 붕해제, 예컨대 크로스포비돈을 함유할 수 있다. 담체 혼합물은 젤라틴 캡슐 내로 충전되거나 또는 정제로서 압축될 수 있다. 제약 조성물은, 예를 들어 경구 투여 형태 또는 주입으로서 투여될 수 있다.

[0096] 경구 투여를 위해, 제약 조성물은, 예를 들어 정제, 캡슐, 액체 캡슐, 현탁액 또는 액체 형태일 수 있다. 제약 조성물은 바람직하게는 특정한 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위의 형태로 제조된다. 예를 들어, 제약 조성물은 약 0.1 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 250 mg, 보다 바람직하게는 약 0.5 내지 100 mg 범위의 양의 활성 성분을 포함하는 정제 또는 캡슐로서 제공될 수 있다. 인간 또는 다른 포유동물에 적합한 1일 용량은 환자의 상태 및 다른 인자에 따라 광범위하게 달라질 수 있지만, 상용 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0097] 본원에서 고려되는 임의의 제약 조성물은, 예를 들어 임의의 허용되고 적합한 경구 제제를 통해 경구로 전달될 수 있다. 예시적인 경구 제제는, 예를 들어 정제, 트로키, 로젠지, 수성 및 유성 현탁액, 분산성 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 및 연질 캡슐, 액체 캡슐, 시럽 및 엘릭시르를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물은 경구 투여를 위해 의도된 제약 조성물을 제조하기 위한 관련 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 제조될 수 있다. 제약상 맛이 우수한 제제를 제공하기 위해, 본 발명에 따른 제약 조성물은 감미제, 향미제, 착색제, 완화제, 향산화제 및 보존제로부터 선택된 적어도 1종의 작용제를 함유할 수 있다.

[0098] 정제는, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 정제의 제조에 적합한 적어도 1종의 비-독성의 제약상 허용되는 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 예시적인 부형제는, 예를 들어 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들어 탄산칼슘, 탄산나트륨, 락토스, 인산칼슘 및 인산나트륨; 과립화제 및 붕해제, 예컨대, 예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 소듐 크로스카르멜로스, 옥수수 전분 및 알긴산; 결합제, 예컨대, 예를 들어 전분, 젤라틴, 폴리비닐-피롤리돈 및 아카시아; 및 윤활제, 예컨대, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산 및 활석을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가적으로, 정제는 코팅되지 않거나, 또는 불쾌한 맛이 나는 약물의 나쁜 맛을 차폐하거나 위장관에서의 활성 성분의 붕해 및 흡수를 지연시켜 활성 성분의 효과를 보다 긴 기간 동안 지속시키기 위해 공지된 기술에 의해 코팅될 수 있다. 예시적인 수용성 맛 차폐 물질은 히드록시프로필-메틸셀룰로스 및 히드록시프로필-셀룰로스를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 예시적인 시간 지연 물질은 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트 부티레이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0099] 경질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 염을 적어도 1종의 불활성 고체 희석제, 예컨대, 예를 들어 탄산칼슘; 인산칼슘; 및 카올린과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0100] 연질 젤라틴 캡슐은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 수용성 담체, 예컨대, 예를 들어 폴리에틸렌 글리콜; 및 적어도 1종의 오일 매질, 예컨대, 예를 들어 땅콩 오일, 액체 파라핀 및 올리브 오일과 혼합함으로써 제조될 수 있다.

[0101] 수성 현탁액은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 수성 현탁액의 제조에 적합한 적어도 1종의 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 수성 현탁액의 제조에 적합한 예시적인 부형제는, 예를 들어 현탁화제, 예컨대, 예를 들어 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필메틸-셀룰로스, 알긴산나트륨, 알긴산, 폴리비닐-피롤리돈, 트라가칸트 검 및 아카시아 검; 분산제 또는 습윤제, 예컨대, 예를 들어 자연 발생 포스파티드, 예를 들어 레시틴; 알킬렌 옥시드와 지방산의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트; 에틸렌 옥시드와 장쇄 지방족 알코올의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 헵타데카에틸렌-옥시세탄올; 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트; 및 에틸렌 옥시드와 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레에

이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 수성 현탁액은 또한 적어도 1종의 보존제, 예컨대, 예를 들어 에틸 및 n-프로필 p-히드록시벤조에이트; 적어도 1종의 착색제; 적어도 1종의 향미제; 및/또는 예를 들어 수크로스, 사카린 및 아스파르탐을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 감미제를 함유할 수 있다.

[0102] 유성 현탁액은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 식물성 오일, 예컨대, 예를 들어 아라키스 오일; 올리브 오일; 참깨 오일; 및 코코넛 오일; 또는 미네랄 오일, 예컨대, 예를 들어 액체 파라핀 중에 현탁시킴으로써 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 또한 적어도 1종의 증점제, 예컨대, 예를 들어 밀랍; 경질 파라핀; 및 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 맛이 우수한 유성 현탁액을 제공하기 위해, 상기에 이미 기재된 적어도 1종의 감미제 및/또는 적어도 1종의 향미제가 유성 현탁액에 첨가될 수 있다. 유성 현탁액은, 예를 들어 항산화제, 예컨대, 예를 들어 부틸화 히드록시아니솔 및 알파-토코페놀을 포함하나 이에 제한되지는 않는 적어도 1종의 보존제를 추가로 함유할 수 있다.

[0103] 분산성 분말 및 과립은, 예를 들어 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 분산제 및/또는 습윤제; 적어도 1종의 현탁화제; 및/또는 적어도 1종의 보존제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 적합한 분산제, 습윤제 및 현탁화제는 상기에 이미 기재된 바와 같다. 예시적인 보존제는 또한 항산화제, 예를 들어 아스코르브산을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 추가로, 분산성 분말 및 과립은 또한, 예를 들어 감미제; 향미제; 및 착색제를 포함하나 이에 제한되지 않는 적어도 1종의 부형제를 함유할 수 있다.

[0104] 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염의 에멀전은, 예를 들어 수중 유 에멀전으로서 제조될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 에멀전의 유성 상은 공지된 성분으로부터 공지된 방식으로 구성될 수 있다. 오일 상은, 예를 들어 식물성 오일, 예컨대, 예를 들어 올리브 오일 및 아라키스 오일; 미네랄 오일, 예컨대, 예를 들어 액체 파라핀; 및 그의 혼합물에 의해 제공될 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다. 상은 단지 유화제만을 포함할 수 있지만, 이는 적어도 1종의 유화제와 지방 또는 오일 또는 지방 및 오일 둘 다의 혼합물을 포함할 수 있다. 적합한 유화제는, 예를 들어 자연-발생 포스파티드, 예를 들어 대두 레시틴; 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대, 예를 들어 소르비탄 모노올레에이트; 및 부분 에스테르와 에틸렌 옥시드의 축합 생성물, 예컨대, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 친수성 유화제는 안정화제로서 작용하는 친지성 유화제와 함께 포함된다. 또한 오일 및 지방 둘 다를 포함하는 것이 바람직하다. 이와 함께, 안정화제(들) 포함 또는 불포함 유화제(들)는 소위 유화 왁스를 구성하며, 왁스는 오일 및 지방과 함께, 크림 제제의 유성 분산 상을 형성하는 소위 유화 연고 베이스를 구성한다. 에멀전은 또한 감미제, 향미제, 보존제 및/또는 항산화제를 함유할 수 있다. 본 발명의 제제에 사용하기에 적합한 유화제 및 에멀전 안정화제는 트윈(Tween) 60, 스펠(Span) 80, 세토스테아릴 알코올, 미리스틸 알코올, 글리세릴 모노스테아레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 글리세릴 디스테아레이트를 단독으로, 또는 왁스와 함께, 또는 관련 기술분야에 널리 공지된 다른 물질과 함께 포함한다.

[0105] 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 또한 임의의 제약상 허용되고 적합한 주사가능한 형태를 통해 정맥내로, 피하로 및/또는 근육내로 전달될 수 있다. 예시적인 주사가능한 형태는, 예를 들어 허용되는 비히클 및 용매, 예컨대, 예를 들어 물, 링거액, 및 등장성 염화나트륨 용액을 포함하는 멸균 수용액; 멸균 수중유 마이크로에멀전; 및 수성 또는 유질 현탁액을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0106] 비경구 투여를 위한 제제는 수성 또는 비-수성 등장성 멸균 주사 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 이들 용액 및 현탁액은 경구 투여를 위한 제제에 사용하기 위한 것으로 언급된 담체 또는 희석제 중 1종 이상을 사용할 수 있다. 화합물은 물, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 벤질 알코올, 염화나트륨, 트라가칸트 검 및/또는 다양한 완충제 중에 용해될 수 있다. 다른 아주반트 및 투여 방식이 제약 기술분야에 널리 광범위하게 공지되어 있다. 활성 성분은 또한 염수, 텍스트로스 또는 물을 포함한 적합한 담체, 또는 시클로덱스트린 (즉, 캡티솔(Captisol)), 공용매 가용화제 (즉, 프로필렌 글리콜) 또는 미셀 가용화제 (즉, 트윈 80)와의 조성물로서 주사에 의해 투여될 수 있다.

[0107] 멸균 주사가능한 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액과 같이 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사가능한 용액 또는 현탁액일 수 있다. 이 중에서 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 추가로, 멸균, 고정 오일이 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로

서 사용된다. 이 목적을 위해 합성 모노- 또는 디글리세리드를 포함한 임의의 무자극 고정 오일이 사용될 수 있다. 추가로, 지방산, 예컨대 올레산이 주사제의 제조에 사용된다.

- [0108] 멸균 주사가능한 수중유 마이크로에멀전은, 예를 들어 1) 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 유성 상, 예컨대, 예를 들어 대두 오일 및 레시틴의 혼합물 중에 용해시키고; 2) 화학식 (I) 함유 오일 상을 물 및 글리세롤 혼합물과 배합하고; 3) 배합물을 가공하여 마이크로에멀전을 형성함으로써 제조될 수 있다.
- [0109] 멸균 수성 또는 유질 현탁액은 관련 기술분야에 이미 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 멸균 수용액 또는 현탁액은 비-독성의 비경구로 허용되는 희석제 또는 용매, 예컨대, 예를 들어 1,3-부탄 디올을 사용하여 제조될 수 있고; 멸균 유질 현탁액은 멸균 비-독성의 허용되는 용매 또는 현탁 매질, 예컨대, 예를 들어 멸균 고정 오일, 예를 들어 합성 모노- 또는 디글리세리드; 및 지방산, 예컨대, 예를 들어 올레산을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0110] 본 발명의 제약 조성물에 사용될 수 있는 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클은 이온 교환체, 알루미늄, 스테아르산알루미늄, 레시틴, 자기-유화 약물 전달 시스템 (SEDDS), 예컨대 d-알파-토코페롤 폴리메틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제약 투여 형태에 사용되는 계면활성제, 예컨대 트윈, 폴리에톡실화 피마자 오일, 예컨대 크레모포르 계면활성제 (바스프(BASF)), 또는 다른 유사한 중합체 전달 매트릭스, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충제 물질, 예컨대 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산칼륨, 포화 식물성 지방산, 물, 염 또는 전해질의 부분 글리세리드 혼합물, 예컨대 프로타민 술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드성 실리카, 삼규산마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로스-기재 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 또한, 시클로텍스트린, 예컨대 알파-, 베타- 및 감마-시클로텍스트린, 또는 화학적으로 변형된 유도체, 예컨대 히드록시알킬시클로텍스트린, 예컨대 2- 및 3-히드록시프로필-시클로텍스트린, 또는 다른 가용화된 유도체가 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 증진시키는 데 유리하게 사용될 수 있다.
- [0111] 본 발명의 제약 활성 화합물은 인간 및 다른 포유동물을 포함한 환자에게 투여하기 위한 의약 작용제를 제조하기 위해 통상적인 약학 방법에 따라 가공될 수 있다. 제약 조성물은 통상적인 제약 작업, 예컨대 멸균에 적용될 수 있고/거나, 통상적인 아주반트, 예컨대 보존제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 정제 및 환제는 추가적으로 장용 코팅을 갖는 것으로 제조될 수 있다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 예컨대 습윤제, 감미제, 향미제 및 퍼프제를 포함할 수 있다.
- [0112] 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 사용하여 질환 상태를 치료하기 위해 투여되는 화합물의 양 및 투여 요법은 연령, 체중, 성별, 대상체의 의학적 상태, 질환의 유형, 질환의 중증도, 투여 경로 및 빈도, 및 사용되는 특정한 화합물을 포함한 다양한 인자에 좌우된다. 따라서, 투여 요법은 폭넓게 달라질 수 있지만, 표준 방법을 사용하여 상용적으로 결정될 수 있다. 약 0.001 내지 100 mg/kg 체중, 바람직하게는 약 0.0025 내지 약 50 mg/kg 체중, 가장 바람직하게는 약 0.005 내지 10 mg/kg 체중의 1일 용량이 적절할 수 있다. 1일 용량은 1일에 1 내지 4회 용량으로 투여될 수 있다. 다른 투여 스케줄은 1주에 1회 용량 및 2일에 1회 용량 사이클을 포함한다.
- [0113] 치료 목적을 위해, 본 발명의 활성 화합물은 표시된 투여 경로에 적절한 1종 이상의 아주반트와 통상적으로 조합된다. 경구로 투여되는 경우에, 화합물은 락토스, 수크로스, 전분 분말, 알칸산의 셀룰로스 에스테르, 셀룰로스 알킬 에스테르, 활석, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 산화마그네슘, 인산 및 황산의 나트륨 및 칼슘 염, 젤라틴, 아카시아 검, 알긴산나트륨, 폴리비닐피롤리돈 및/또는 폴리비닐 알콜과 혼합된 다음, 편리한 투여를 위해 정제화 또는 캡슐화될 수 있다. 이러한 캡슐 또는 정제는, 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중 활성 화합물의 분산액에 제공될 수 있는 바와 같이, 제어-방출 제제를 함유할 수 있다.
- [0114] 본 발명의 제약 조성물은 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및/또는 그의 적어도 1종의 제약상 허용되는 염, 및 임의로, 임의의 제약상 허용되는 담체, 아주반트 및 비히클로부터 선택된 추가의 작용제를 포함한다. 본 발명의 대안적 조성물은 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 전구약물, 및 제약상 허용되는 담체, 아주반트 또는 비히클을 포함한다.
- [0115] 유용성
- [0116] 화학식 (I)의 화합물은 암의 치료에 유용하다.
- [0117] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 T 세포에서의 DGK 표적 억제와 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료 및/또는

예방에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한, 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 그의 입체이성질체 또는 그의 호변이성질체, 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.

- [0118] 또 다른 측면에서, 본 발명은 T 세포에서의 DGK 표적 억제와 연관된 의학적 상태를 앓고 있거나 이에 걸리기 쉬운 환자를 치료하는 방법을 제공한다. 다수의 의학적 상태가 치료될 수 있다. 방법은 환자에게 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 그의 입체이성질체 또는 그의 호변이성질체를 포함하는 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 화합물은 바이러스 감염 및 증식성 질환, 예컨대 암을 치료하거나 예방하는데 사용될 수 있다.
- [0119] 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 T 세포에서 DGK 표적 억제와 연관된 임의의 질환 또는 상태를 치료하거나 예방하는데 유용하다. 이들은 바이러스 및 다른 감염 (예를 들어, 피부 감염, GI 감염, 요로 감염, 비뇨-생식기 감염, 전신 감염), 및 증식성 질환 (예를 들어, 암)을 포함한다. 화학식 (I)의 화합물 및 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 동물, 바람직하게는 포유동물 (예를 들어, 가축 동물, 고양이, 개, 마우스, 래트), 보다 바람직하게는 인간에게 투여될 수 있다. 임의의 투여 방법이 화합물 또는 제약 조성물을 환자에게 전달하기 위해 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 적어도 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 경구로 투여된다. 다른 실시양태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 적어도 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물은 비경구로 투여된다.
- [0120] 화학식 (I)의 화합물은 디아실글리세롤 키나제 알파 및 제타 (DGK α/ζ)의 활성을 억제할 수 있다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 억제량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 염을 투여함으로써 DGK α 및 DGK ζ 의 조절을 필요로 하는 세포 또는 개체에서 DGK α 및 DGK ζ 의 활성을 억제하는데 사용될 수 있다.
- [0121] 본 발명은 DGK α 및 DGK ζ 의 비정상적 활성 및/또는 과다발현을 포함한 활성 또는 발현과 연관된 질환의 치료를 필요로 하는 개체 (예를 들어, 환자)에게 치료 유효량 또는 용량의 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 투여함으로써 상기 개체에서 상기 질환을 치료하는 방법을 추가로 제공한다. 질환의 예는 DGK α 및 DGK ζ 효소의 발현 또는 활성, 예컨대 과다 발현 또는 비정상적 활성과 직접 또는 간접적으로 연관된 임의의 질환, 장애 또는 상태를 포함할 수 있다. DGK α 및 DGK ζ -연관 질환은 또한 DGK α 및 DGK ζ 효소 활성을 조정함으로써 예방, 호전 또는 치유될 수 있는 임의의 질환, 장애 또는 상태를 포함할 수 있다. DGK α 및 DGK ζ 연관 질환의 예는 암 및 바이러스 감염, 예컨대 HIV 감염, B형 간염 및 C형 간염을 포함한다.
- [0122] 한 측면에서, 화학식 (I)의 화합물(들)은 면역-종양학 작용제의 투여 전에 순차적으로 투여된다. 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물(들)은 면역-종양학 작용제와 동시에 투여된다. 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물(들)은 면역-종양학 작용제의 투여 후에 순차적으로 투여된다.
- [0123] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 면역-종양학 작용제와 공동-제제화될 수 있다.
- [0124] 면역-종양학 작용제는, 예를 들어 소분자 약물, 항체, 또는 다른 생물학적 분자 또는 소분자를 포함한다. 생물학적 면역-종양학 작용제의 예는 암 백신, 항체 및 시토키인을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 한 측면에서, 항체는 모노클로날 항체이다. 또 다른 측면에서, 모노클로날 항체는 인간화 또는 인간 항체이다.
- [0125] 한 측면에서, 면역-종양학 작용제는 (i) 자극 (공동-자극 포함) 수용체의 효능제 또는 (ii) T 세포에 대한 억제 (공동-억제 포함) 신호의 길항제이며, 이들 둘 다는 항원-특이적 T 세포 반응의 증폭을 유발한다 (종종 면역 체크포인트 조절제로 지칭됨).
- [0126] 특정 자극 및 억제 분자는 이뮤노글로불린 슈퍼 패밀리 (IgSF)의 구성원이다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막-결합 리간드의 1종의 중요한 패밀리는 B7 패밀리아며, 이는 B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) 및 B7-H6을 포함한다. 공동-자극 또는 공동-억제 수용체에 결합하는 막 결합된 리간드의 또 다른 패밀리는 동족 TNF 수용체 패밀리에 속하는 구성원에 결합하는 분자의 TNF 패밀리아며, 이는 CD40 및 CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LT β R, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, 림프독소 α /TNF β , TNFR2, TNF α , LT β R, 림프독소 α 1 β 2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR을 포함한다.
- [0127] 한 측면에서, T 세포 반응은 화학식 (I)의 화합물과, (i) T 세포 활성화를 억제하는 단백질, 예컨대 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, 갈렉틴 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, 갈렉틴-1, TIGIT, CD113, GPR56,

VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 및 TIM-4의 길항제 (예를 들어, 면역 체크포인트 억제제), 및 (ii) T 세포 활성화를 자극하는 단백질, 예컨대 B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 및 CD28H의 효능제 중 1종 이상의 조합에 의해 자극될 수 있다.

- [0128] 암의 치료를 위해 화학식 (I)의 화합물과 조합될 수 있는 다른 작용제는 NK 세포 상의 억제 수용체의 길항제 또는 NK 세포 상의 활성화 수용체의 효능제를 포함한다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 KIR의 길항제, 예컨대 리틸루맙과 조합될 수 있다.
- [0129] 조합 요법을 위한 또 다른 작용제는 대식세포 또는 단핵구를 억제 또는 고갈시키는 작용제, 예를 들어 비제한적으로 CSF-1R 길항제, 예컨대 CSF-1R 길항제 항체, 예를 들어 RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) 또는 FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357)을 포함한다.
- [0130] 또 다른 측면에서, 화학식 (I)의 화합물은 양성 공동자극 수용체를 라이게이션하는 효능작용제, 억제 수용체를 통한 신호전달을 감소시키는 차단제, 길항제, 및 항종양 T 세포의 빈도를 전신적으로 증가시키는 1종 이상의 작용제, 종양 미세환경 내에서 별개의 면역 억제 경로를 극복하는 (예를 들어, 억제 수용체 결속 (예를 들어, PD-L1/PD-1 상호작용)을 차단하거나, Treg을 고갈 또는 억제하거나 (예를 들어, 항-CD25 모노클로날 항체 (예를 들어, 다클리주맙)를 사용하여 또는 생체의 항-CD25 비드 고갈에 의해), 대사 효소, 예컨대 IDO를 억제하거나, 또는 T 세포 무반응 또는 소진을 역전/예방하는) 작용제, 및 종양 부위에서 선천성 면역 활성화 및/또는 염증을 촉발하는 작용제 중 1종 이상과 함께 사용될 수 있다.
- [0131] 한 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CTLA-4 길항제, 예컨대 길항작용 CTLA-4 항체이다. 적합한 CTLA-4 항체는, 예를 들어 예르보이 (이필리무맙) 또는 트레멜리무맙을 포함한다.
- [0132] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 PD-1 길항제, 예컨대 길항작용 PD-1 항체이다. 적합한 PD-1 항체는, 예를 들어 옵디보 (니볼루맙), 키트루다 (렘브롤리주맙) 또는 MEDI-0680 (AMP-514; WO2012/145493)을 포함한다. 면역-종양학 작용제는 또한 피딜리주맙 (CT-011)을 포함할 수 있으나, PD-1 결합에 대한 그의 특이성에 의문이 제기되었다. PD-1 수용체를 표적화하기 위한 또 다른 접근법은 AMP-224로 불리는, IgG1의 Fc 부분에 융합된 PD-L2 (B7-DC)의 세포의 도메인으로 구성된 재조합 단백질이다.
- [0133] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 PD-L1 길항제, 예컨대 길항작용 PD-L1 항체이다. 적합한 PD-L1 항체는, 예를 들어 MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), 두르발루맙 (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) 및 MSB0010718C (WO2013/79174)를 포함한다.
- [0134] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 LAG-3 길항제, 예컨대 길항작용 LAG-3 항체이다. 적합한 LAG3 항체는, 예를 들어 BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), 또는 IMP-731 또는 IMP-321 (WO08/132601, WO09/44273)을 포함한다.
- [0135] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD137 (4-1BB) 효능제, 예컨대 효능작용 CD137 항체이다. 적합한 CD137 항체는, 예를 들어 우렐루맙 및 PF-05082566 (WO12/32433)을 포함한다.
- [0136] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 GITR 효능제, 예컨대 효능작용 GITR 항체이다. 적합한 GITR 항체는, 예를 들어 BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO06/105021, WO09/009116) 및 MK-4166 (WO11/028683)을 포함한다.
- [0137] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 IDO 길항제이다. 적합한 IDO 길항제는, 예를 들어 INCB-024360 (WO2006/122150, WO07/75598, WO08/36653, WO08/36642), 인독시모드, BMS-986205, 또는 NLG-919 (WO09/73620, WO09/1156652, WO11/56652, WO12/142237)를 포함한다.
- [0138] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 OX40 효능제, 예컨대 효능작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40 항체는, 예를 들어 MEDI-6383 또는 MEDI-6469를 포함한다.
- [0139] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 OX40L 길항제, 예컨대 길항작용 OX40 항체이다. 적합한 OX40L 길항제는, 예를 들어 RG-7888 (WO06/029879)을 포함한다.
- [0140] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD40 효능제, 예컨대 효능작용 CD40 항체이다. 또 다른 실시양태에서, 면역-종양학 작용제는 CD40 길항제, 예컨대 길항작용 CD40 항체이다. 적합한 CD40 항체는, 예를 들어 루카투무맙 또는 다세투주맙을 포함한다.

- [0141] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 CD27 효능제, 예컨대 효능작용 CD27 항체이다. 적합한 CD27 항체는, 예를 들어 바를리루맵을 포함한다.
- [0142] 또 다른 측면에서, 면역-종양학 작용제는 MGA271 (B7H3에 대한) (WO11/109400)이다.
- [0143] 조합 요법은 이들 치료제를 순차적 방식으로 투여하는 것, 즉 각각의 치료제를 상이한 시간에 투여하는 것, 뿐만 아니라 이들 치료제 또는 치료제 중 적어도 2종을 실질적으로 동시 방식으로 투여하는 것을 포괄하도록 의도된다. 실질적으로 동시 투여는, 예를 들어 대상체에게 고정된 비의 각각의 치료제를 갖는 단일 투여 형태를 투여하거나, 또는 각각의 치료제에 대한 단일 투여 형태를 다중으로 투여함으로써 달성될 수 있다. 각각의 치료제의 순차적 또는 실질적 동시 투여는 경구 경로, 정맥내 경로, 근육내 경로 및 점막 조직을 통한 직접 흡수를 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 적절한 경로에 의해 실시될 수 있다. 치료제는 동일한 경로에 의해 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 선택된 조합의 제1 치료제가 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있으며, 조합의 다른 치료제가 경구로 투여될 수 있다. 대안적으로, 예를 들어 모든 치료제가 경구로 투여될 수 있거나, 모든 치료제가 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다. 조합 요법은 또한 다른 생물학적 활성 성분 및 비-약물 요법 (예를 들어, 수술 또는 방사선 치료)과 추가로 조합된 상기 기재된 바와 같은 치료제의 투여를 포괄할 수 있다. 조합 요법이 비-약물 치료를 추가로 포함하는 경우에, 비-약물 치료는 치료제 및 비-약물 치료의 조합의 공동-작용으로부터 유익한 효과가 달성되는 한, 임의의 적합한 시간에 수행될 수 있다. 예를 들어, 적절한 경우에, 유익한 효과는 비-약물 치료가 치료제의 투여로부터 아마도 수일 또는 심지어 수주만큼 시간적으로 떨어져 있는 경우에도 여전히 달성된다.
- [0144] 본원에 사용된 용어 "세포"는 시험관내, 생체외 또는 생체내에 있는 세포를 지칭하는 것으로 의도된다. 일부 실시양태에서, 생체외 세포는 유기체, 예컨대 포유동물로부터 절제된 조직 샘플의 일부일 수 있다. 일부 실시양태에서, 시험관내 세포는 세포 배양물 내의 세포일 수 있다. 일부 실시양태에서, 생체내 세포는 유기체, 예컨대 포유동물 내의 살아있는 세포이다.
- [0145] 본원에 사용된 용어 "접촉시키는"은 시험관내 시스템 또는 생체내 시스템에서 나타난 모이어티를 함께 모으는 것을 지칭한다. 예를 들어, DGK α 및 DGK ζ 효소를 화학식 (I)의 화합물과 "접촉시키는" 것은 DGK α 및 DGK ζ 를 갖는 개체 또는 환자, 예컨대 인간에게 본 발명의 화합물을 투여하는 것뿐만 아니라, 예를 들어 DGK α 및 DGK ζ 효소를 함유하는 세포성 또는 정제된 제제를 함유하는 샘플 내로 화학식 (I)의 화합물을 도입하는 것을 포함한다.
- [0146] 용어 "DGK α 및 DGK ζ 억제제"는 T 세포에서 디아실글리세롤 키나제 알파 및/또는 디아실글리세롤 키나제 제타 (DGK α 및 DGK ζ)의 활성을 억제하여 T 세포 자극을 유발할 수 있는 작용제를 지칭한다. DGK α 및 DGK ζ 억제제는 가역적 또는 비가역적 DGK α 및 DGK ζ 억제제일 수 있다. "가역적 DGK α 및 DGK ζ 억제제"는 촉매 부위 또는 비-촉매 부위에서 DGK α 및 DGK ζ 효소 활성을 가역적으로 억제하는 화합물이고, "비가역적 DGK α 및 DGK ζ 억제제"는 효소와 공유 결합을 형성함으로써 DGK α 및 DGK ζ 효소 활성을 비가역적으로 파괴하는 화합물이다.
- [0147] 화학식 (I)의 화합물로 치료될 수 있는 암의 유형은 뇌암, 피부암, 방광암, 난소암, 유방암, 위암, 췌장암, 전립선암, 결장암, 혈액암, 폐암 및 골암을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이러한 암 유형의 예는 신경모세포종, 장 암종, 예컨대 직장 암종, 결장 암종, 가족성 선종성 폴립증 암종 및 유전성 비-폴립증 결장직장암, 식도 암종, 구순 암종, 후두 암종, 하인두 암종, 설 암종, 타액선 암종, 위 암종, 선암종, 수질성 갑상선 암종, 유두상 갑상선 암종, 신암종, 신장 실질 암종, 난소 암종, 자궁경부 암종, 자궁체부 암종, 자궁내막 암종, 융모막 암종, 췌장 암종, 전립선 암종, 고환 암종, 유방 암종, 비뇨기 암종, 흑색종, 뇌 종양, 예컨대 교모세포종, 성상세포종, 수막종, 수모세포종 및 말초 신경외배엽 종양, 호지킨 림프종, 비-호지킨 림프종, 버킷 림프종, 급성 림프성 백혈병 (ALL), 만성 림프성 백혈병 (CLL), 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 성인 T-세포 백혈병 림프종, 미만성 대 B-세포 림프종 (DLBCL), 간세포성 암종, 담낭 암종, 기관지 암종, 소세포 폐암종, 비소세포 폐암종, 다발성 골수종, 기저세포암종, 기형종, 망막모세포종, 맥락막 흑색종, 정상피종, 횡문근육종, 두개인두종, 골육종, 연골육종, 근육종, 지방육종, 섬유육종, 유잉 육종 및 형질세포종을 포함한다.
- [0148] 1종 이상의 추가의 제약 작용제 또는 치료 방법, 예컨대, 예를 들어 항바이러스제, 화학요법제 또는 다른 항암제, 면역 증강제, 면역억제제, 방사선, 항종양 및 항바이러스 백신, 시토카인 요법 (예를 들어, IL2 및 GM-CSF), 및/또는 티로신 키나제 억제제는 임의로 DGK α 및 DGK ζ 연관 질환, 장애 또는 상태의 치료를 위해 화학식 (I)의 화합물과 조합되어 사용될 수 있다. 작용제는 본 발명의 화합물과 단일 투여 형태로 조합될 수 있

나, 또는 작용제는 개별 투여 형태로서 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.

- [0149] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는, 예를 들어 알킬화제 (비제한적으로, 질소 머스타드, 에틸렌이민 유도제, 알킬 술포네이트, 니트로소우레아 및 트리아젠 포함), 예컨대 우라실 머스타드, 클로르메틴, 시클로포스파미드 (시톡산(CYTOXAN)®), 이포스파미드, 멜팔란, 클로람부실, 피포브로만, 트리에틸렌-멜라민, 트리에틸렌티오포스포아민, 부술판, 카르무스틴, 로무스틴, 스트렙토조신, 다카르바진 및 테모졸로미드를 포함한다.
- [0150] 흑색종의 치료 시에, 화학식 (I)의 화합물과 조합하여 사용하기에 적합한 작용제는 하기를 포함한다: 임의로 다른 화학요법 약물, 예컨대 카르무스틴 (BCNU) 및 시스플라틴과 함께 다카르바진 (DTIC); DTIC, BCNU, 시스플라틴 및 타목시펜으로 이루어진 "다트머스(Dartmouth) 요법"; 시스플라틴, 빈블라스틴 및 DTIC, 테모졸로미드 또는 예르보이(YERVOY)TM의 조합. 화학식 (I)의 화합물은 또한 흑색종의 치료 시에, 시토카인, 예컨대 인터페론 알파, 인터류킨 2 및 종양 괴사 인자 (TNF)를 포함한 면역요법 약물과 조합될 수 있다.
- [0151] 화학식 (I)의 화합물은 또한 흑색종의 치료 시에 백신 요법과 조합되어 사용될 수 있다. 항흑색종 백신은, 일부 방식에서, 바이러스에 의해 유발된 질환, 예컨대 소아마비, 홍역 및 볼거리를 예방하는데 사용되는 항-바이러스 백신과 유사하다. 항원으로 불리는 약화된 흑색종 세포 또는 흑색종 세포의 일부가 환자에게 주사되어 신체의 면역계를 자극함으로써 흑색종 세포를 파괴할 수 있다.
- [0152] 팔 또는 다리에 국한된 흑색종은 또한 고체온 격리 사지 관류 기술을 사용하여, 화학식 (I)의 1종 이상의 화합물을 포함한 작용제의 조합으로 치료될 수 있다. 이러한 치료 프로토콜은 침범된 사지의 순환을 신체의 나머지에서 일시적으로 분리하고, 사지에 공급되는 동맥 내로 고용량의 화학요법제를 주사하여, 종종 부작용을 유발할 수 있는 이들 용량에 내부 기관을 노출시키지 않으면서 종양 영역에 고용량을 제공한다. 통상적으로 유체는 38.9℃ 내지 40℃로 가온된다. 멜팔란은 이러한 화학요법 절차에 가장 자주 사용되는 약물이다. 이는 종양 괴사 인자 (TNF)로 불리는 또 다른 작용제와 함께 주어질 수 있다.
- [0153] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는, 예를 들어 항대사물 (비제한적으로, 폴산 길항제, 피리미딘 유사체, 퓨린 유사체 및 아데노신 데아미나제 억제제 포함), 예컨대 메토타렉세이트, 5-플루오로우라실, 플록수리딘, 시타라빈, 6-메르캅토피리딘, 6-티오구아닌, 플루다라빈 포스페이트, 펜토스타틴 및 겐시타빈을 포함한다.
- [0154] 적합한 화학요법제 또는 다른 항암제는, 예를 들어 특정 천연 생성물 및 그의 유도체 (예를 들어, 빈카 알칼로이드, 항종양 항생제, 효소, 림포카인 및 에피도도필로톡신), 예컨대 빈블라스틴, 빈크리스틴, 빈데신, 블레오마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 독소루비신, 에피루비신, 이다루비신, ara-C, 파클리탁셀 (탁솔), 미트라마이신, 테옥시코-포르마이신, 미토마이신-C, L-아스파라기나제, 인터페론 (특히 IFN- α), 에토포시드 및 테니포시드를 추가로 포함한다.
- [0155] 다른 세포독성제는 나벨벤, CPT-11, 아나스트라졸, 레트라졸, 카페시타빈, 렐록사핀 및 드롤록사핀을 포함한다.
- [0156] 세포독성제, 예컨대 에피도도필로톡신; 항신생물성 효소; 토포이소머라제 억제제; 프로카르바진; 미톡산트론; 백금 배위 착물, 예컨대 시스플라틴 및 카르보플라틴; 생물학적 반응 조절제; 성장 억제제; 항호르몬 치료제; 류코보린; 테가푸르; 및 조절 성장 인자가 또한 적합하다.
- [0157] 다른 항암제(들)는 항체 치료제, 예컨대 트라스투주맙 (헤르셉틴(HERCEPTIN)®), 공동자극 분자, 예컨대 CTLA-4, 4-1BB 및 PD-1에 대한 항체, 또는 시토카인 (IL-10 또는 TGF- β)에 대한 항체를 포함한다.
- [0158] 다른 항암제는 또한 면역 세포 이동을 차단하는 것, 예컨대 CCR2 및 CCR4를 포함하는 케모카인 수용체에 대한 길항제를 포함한다.
- [0159] 다른 항암제는 또한 아주반트 또는 입양 T 세포 전달과 같은 면역계를 증대시키는 것을 포함한다.
- [0160] 항암 백신은 수지상 세포, 합성 펩티드, DNA 백신 및 재조합 바이러스를 포함한다.
- [0161] 본 발명의 제약 조성물은 임의로 적어도 1종의 신호 전달 억제제 (STI)를 포함할 수 있다. "신호 전달 억제제"는 암 세포의 정상 기능 시에 신호전달 경로에서 1개 이상의 필수적인 단계를 선택적으로 억제하여 아폽토시스를 유도하는 작용제이다. 적합한 STI는 하기를 포함하나 이에 제한되지는 않는다: (i) bcr/abl 키나제 억제제, 예컨대, 예를 들어 STI 571 (글리벡(GLEEVEC)®); (ii) 표피 성장 인자 (EGF) 수용체 억제제, 예컨대, 예를 들어 키나제 억제제 (이레사(IRESSA)®, SSI-774) 및 항체 (임클론(Imclone): C225 [Goldstein et al., Clin. Cancer Res., 1:1311-1318 (1995)] 및 아브게닉스(Abgenix): ABX-EGF); (iii) her-2/neu 수용체 억제제, 예컨대 파르네실 트랜스퍼라제 억제제 (FTI), 예컨대, 예를 들어 L-744,832 (Kohl et al., Nat. Med.,

1(8):792-797 (1995)); (iv) Akt 패밀리 키나제 또는 Akt 경로의 억제제, 예컨대, 예를 들어 라파마이신 (예를 들어, 문헌 [Sekulic et al., Cancer Res., 60:3504-3513 (2000)] 참조); (v) 세포 주기 키나제 억제제, 예컨대, 예를 들어 플라보피리돌 및 UCN-01 (예를 들어, 문헌 [Sausville, Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents, 3:47-56 (2003)] 참조); 및 (vi) 포스포티딜 이노시톨 키나제 억제제, 예컨대, 예를 들어 LY294002 (예를 들어, 문헌 [Vlahos et al., J. Biol. Chem., 269:5241-5248 (1994)] 참조). 대안적으로, 적어도 1종의 STI 및 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물은 개별 제약 조성물에 존재할 수 있다. 본 발명의 구체적 실시양태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 STI는 환자에게 공동으로 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 다시 말해서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물이 먼저 투여될 수 있거나, 적어도 1종의 STI가 먼저 투여될 수 있거나, 또는 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 STI가 동시에 투여될 수 있다. 추가적으로, 화학식 (I)의 1종 초과 화합물 및/또는 STI가 사용되는 경우에, 화합물은 임의의 순서로 투여될 수 있다.

[0162] 본 발명은 제약상 허용되는 담체 중에 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물, 임의로 적어도 1종의 화학요법 약물, 및 임의로 적어도 1종의 항바이러스제를 포함하는, 환자에서 만성 바이러스 감염을 치료하기 위한 제약 조성물을 추가로 제공한다.

[0163] 또한, 유효량의 상기 제약 조성물을 투여함으로써 환자에서 만성 바이러스 감염을 치료하는 방법이 제공된다.

[0164] 본 발명의 구체적 실시양태에서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 화학요법제는 환자에게 공동으로 또는 순차적으로 투여된다. 다시 말해서, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물이 먼저 투여될 수 있거나, 적어도 1종의 화학요법제가 먼저 투여될 수 있거나, 화학식 (I)의 적어도 1종의 화합물 및 적어도 1종의 STI가 동시에 투여될 수 있다. 추가적으로, 화학식 (I)의 1종 초과 화합물 및/또는 화학요법제가 사용되는 경우에, 화합물은 임의의 순서로 투여될 수 있다. 유사하게, 임의의 항바이러스제 또는 STI는 또한 화학식 (I)의 화합물의 투여와 비교하여 임의의 시점에 투여될 수 있다.

[0165] 본 발명의 조합 치료를 사용하여 치료될 수 있는 만성 바이러스 감염은 C형 간염 바이러스 (HCV), 인간 유두종 바이러스 (HPV), 시토메갈로바이러스 (CMV), 단순 포진 바이러스 (HSV), 엡스타인-바르 바이러스 (EBV), 수두 대상포진 바이러스, 콕사키 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 (HIV)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 특히, 기생충 감염 (예를 들어, 말라리아)은 또한 기생충성 상태를 치료하는 것으로 공지된 화합물을 항바이러스제 대신에 임의로 첨가하는 상기 방법에 의해 치료될 수 있다.

[0166] 화학식 (I)의 화합물과 조합하여 사용하기 위해 고려되는 적합한 항바이러스제는 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NRTI), 비-뉴클레오시드 리버스 트랜스크립타제 억제제 (NNRTI), 프로테아제 억제제 및 다른 항바이러스 약물을 포함할 수 있다.

[0167] 적합한 NRTI의 예는 지도부딘 (AZT); 디다노신 (ddI); 잘시타빈 (ddC); 스타부딘 (d4T); 라미부딘 (3TC); 아바카비르 (1592U89); 아테포비르 디피복실 [비스(POM)-PMEA]; 로부카비르 (BMS-180194); BCH-I0652; 엠트리시타빈 [(-)-FTC]; 베타-L-FD4 (베타-L-D4C로도 불리고, 베타-L-2',3'-디클레옥시-5-플루오로-시티딘으로 명명됨); DAPD ((-)-베타-D-2,6-디아미노-퓨린 디옥솔란); 및 아이오데노신 (FddA)을 포함한다. 전형적인 적합한 NNRTI는 네비라핀 (BI-RG-587); 델라비라딘 (BHAP, U-90152); 에파비렌즈 (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(에톡시-메틸)-5-(1-메틸에틸)-6-(페닐메틸)-(2,4(1H,3H)-피리미딘디온)); 및 (+)-칼라놀리드 A (NSC-675451) 및 B를 포함한다. 전형적인 적합한 프로테아제 억제제는 사퀴나비르 (Ro 31-8959); 리토나비르 (ABT-538); 인디나비르 (MK-639); 넬프나비르 (AG-1343); 암프레나비르 (141W94); 라시나비르 (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; 및 AG-1549를 포함한다. 다른 항바이러스제는 히드록시우레아, 리바비린, IL-2, IL-12, 펜타푸시드 및 이썬(Yisum) 프로젝트 번호 11607을 포함한다.

[0168] 본 발명은 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 함유하는 1개 이상의 용기를 포함하는, 예를 들어 DGK α 및 DGK ζ -연관 질환 또는 장애, 및 본원에 언급된 다른 질환의 치료 또는 예방에 유용한 제약 키트를 또한 포함한다. 이러한 키트는 원하는 경우에 다양한 통상적인 제약 키트 구성요소 중 1개 이상, 예컨대, 예를 들어 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명한 바와 같이, 1종 이상의 제약상 허용되는 담체를 갖는 용기인 추가의 용기를 추가로 포함할 수 있다. 투여될 성분의 양, 투여를 위한 가이드라인 및/또는 성분을 혼합하기 위한 가이드라인을 표시하는 삽입물 또는 라벨로서의 지침서가 또한 키트에 포함될 수 있다.

[0169] 조합 요법은 이들 치료제를 순차적 방식으로 투여하는 것, 즉 각각의 치료제를 상이한 시간에 투여하는 것, 뿐만 아니라 이들 치료제 또는 치료제 중 적어도 2종을 실질적으로 동시 방식으로 투여하는 것을 포괄하도록 의도

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

[0170] 본 발명은 또한 1종 이상의 제약상 허용되는 담체 (첨가제) 및/또는 희석제, 및 임의로 상기 기재된 1종 이상의 추가의 치료제와 함께 제제화된, 치료 유효량의 화학식 (I)의 화합물 중 1종 이상을 포함하는 제약상 허용되는 조성물을 제공한다.

[0171] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 수단, 예를 들어 경구로, 예컨대 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 시한성 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 탱크제, 현탁액 (나노현탁액, 마이크로현탁액, 분무-건조 분산액 포함), 시럽, 및 에멀전에 의해; 설하로; 협측으로; 비경구로, 예컨대 피하, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사 또는 주입 기술에 의해 (예를 들어, 멸균 주사가 가능한 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액으로서); 비강 점막으로의 투여를 포함한 비강으로, 예컨대 흡입 스프레이에 의해; 국소로, 예컨대 크림 또는 연고의 형태로; 또는 직장으로, 예컨대 좌제의 형태로 본원에 기재된 임의의 용도를 위해 투여될 수 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실시예 기초하여 선택된 제약 담체와 함께 투여될 것이다.

[0172] 본원에 사용된 어구 "제약상 허용되는 담체"는 대상 화합물을 한 기관 또는 신체 일부로부터 또 다른 기관 또는 신체 일부로 운반 또는 수송하는 것에 수반되는, 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제 (예를 들어, 윤활제, 활석, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 또는 스테아르산아연, 또는 스테아르산), 또는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는, 투여 방식 및 투여 형태의 성질에 따라, 제제의 다른 성분, 예컨대, 즉 아주반트, 부형제 또는 비히클, 예컨대 희석제, 보존제, 충전제, 유동 조절제, 봉해제, 습윤제, 유화제, 현탁화제, 감미제, 향미제, 퍼프제, 항박테리아제, 항진균제, 윤활제 및 분배제와 상용성이고; 환자에게 유해하지 않다는 점에서 "허용"되어야 한다.

[0173] 용어 "제약 조성물"은 본 발명의 화합물을 적어도 1종의 추가의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 조성물을 의미한다.

[0174] 제약상 허용되는 담체는 충분히 다수의 인자에 따라 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해범위 내에서 제제화된다. 이들은 비제한적으로, 제제화되는 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물이 투여될 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및 표적화될 치료 적응증을 포함한다. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반-고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제에 더하여 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있고, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유, 예를 들어 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함될 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 담체 및 이들의 선택에 수반되는 인자에 대한 기재는, 예를 들어 문헌 [Allen, L. V. Jr. et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Press]과 같은 용이하게 입수가능한 다양한 출처에서 발견된다.

[0175] 물론, 본 발명의 화합물에 대한 투여 요법은 공지된 인자, 예컨대 특정한 작용제의 약역학적 특징 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 증상의 성질 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과에 따라 달라질 것이다.

[0176] 일반적 지침에 따라, 각각의 활성 성분의 1일 경구 투여량은, 나타낸 효과를 위해 사용될 경우, 1일에 약 0.001 내지 약 5000 mg, 바람직하게는 1일에 약 0.01 내지 약 1000 mg, 가장 바람직하게는 1일에 약 0.1 내지 약 250 mg 범위일 것이다. 정맥내로, 가장 바람직한 용량은 일정 속도 주입 동안 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투여량이 1일 2, 3 또는 4

회의 분할 용량으로 투여될 수 있다.

- [0177] 화합물은 전형적으로, 의도된 투여 형태, 예를 들어 경구 정제, 캡슐, 엘릭시르 및 시럽에 대해 적합하게 선택되며 통상적인 제약 실시와 부합하는 적합한 제약 회석제, 부형제 또는 담체 (집합적으로 본원에서 제약 담체로 지칭됨)와 혼합되어 투여된다.
- [0178] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위당 약 1 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 제약 조성물에서, 활성 성분은 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1-95 중량%의 양으로 존재할 것이다.
- [0179] 경구 투여를 위한 전형적인 캡슐은 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg), 락토스 (75 mg) 및 스테아르산마그네슘 (15 mg)을 함유한다. 혼합물을 60 메쉬 체에 통과시키고 No. 1 젤라틴 캡슐 내에 팩킹한다.
- [0180] 전형적인 주사가능한 제제는 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg)을 바이알 내에 무균 상태로 넣고, 무균 상태로 동결-건조시키고, 밀봉함으로써 제조된다. 사용을 위해, 바이알의 내용물을 2 mL의 생리 염수와 혼합하여 주사가능한 제제를 제조한다.
- [0181] 본 발명은 활성 성분으로서 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로 또는 제약 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 그의 범주 내에 포함한다. 임의로, 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합되어, 또는 1종 이상의 다른 치료제(들), 예를 들어 항암제 또는 다른 제약 활성 물질과 조합되어 사용될 수 있다.
- [0182] 선택된 투여 경로와 상관없이, 적합한 수화 형태로 사용될 수 있는 본 발명의 화합물 및/또는 본 발명의 제약 조성물은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 방법에 의해 제약상 허용되는 투여 형태로 제제화된다.
- [0183] 본 발명의 제약 조성물 중 활성 성분의 실제 투여량 수준은 환자에게 독성이지 않으면서, 특정한 환자, 조성물 및 투여 방식에 대한 목적하는 치료 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 수득하도록 달라질 수 있다.
- [0184] 선택된 투여량 수준은 사용된 본 발명의 특정한 화합물 또는 그의 에스테르, 염 또는 아미드의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용될 특정한 화합물의 배출 또는 대사 속도, 흡수 속도 및 정도, 치료 지속기간, 사용된 특정한 화합물과 조합되어 사용된 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 상태, 전반적 건강 및 과거 병력, 및 의학 기술분야에 널리 공지된 유사 인자를 포함한 다양한 인자에 좌우될 것이다.
- [0185] 관련 기술분야의 통상의 기술을 갖는 의사 또는 수의사는 요구되는 제약 조성물의 유효량을 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사 또는 수의사는 제약 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물의 용량을 목적하는 치료 효과 달성에 요구되는 것보다 더 낮은 수준에서 출발하여 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.
- [0186] 일반적으로, 본 발명의 화합물의 적합한 1일 용량은 치료 효과를 생성하는데 효과적인 최저 용량인 화합물의 양일 것이다. 이러한 유효 용량은 일반적으로 상기 기재된 인자에 좌우될 것이다. 일반적으로, 환자에 대한 본 발명의 화합물의 경구, 정맥내, 뇌실내 및 피하 용량은 1일에 체중 킬로그램당 약 0.01 내지 약 50 mg 범위일 것이다.
- [0187] 원하는 경우에, 활성 화합물의 유효 1일 용량은 임의로 단위 투여 형태로, 하루에 걸쳐 적절한 간격으로 개별적으로 투여되는 2, 3, 4, 5, 6회 또는 그 초과 하위-용량으로서 투여될 수 있다. 본 발명의 특정 측면에서, 투여는 1일에 1회 투여이다.
- [0188] 본 발명의 화합물을 단독으로 투여하는 것이 가능하지만, 화합물을 제약 제제 (조성물)로서 투여하는 것이 바람직하다.
- [0189] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합되어 사용되는 경우에, 예를 들어 의사 처방 참고집 (PDR)에 표시된 양으로 또는 다르게는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 결정된 바와 같은 양으로 사용될 수 있다. 본 발명의 방법에서, 이러한 다른 치료제(들)는 본 발명의 화합물의 투여 전에, 투여와 동시에 또는 투여 후에 투여될 수 있다.
- [0190] 제조 방법
- [0191] 본 발명의 화합물은 유기 화학 기술분야의 통상의 기술자에게 이용가능한 많은 방법에 의해 합성될 수 있다.

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

[0192] 본 섹션에 기재된 반응 및 기술은 사용된 시약 및 물질에 적절한 용매 중에서 수행되며, 이는 변형이 이루어지기기에 적합하다. 또한, 하기 제공된 합성 방법의 기재에서, 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인식되는, 그 반응에 대해 표준인 조건이도록 선택되는 것으로 이해되어야 한다. 분자의 다양한 부분에 존재하는 관능기는 제안된 시약 및 반응과 상용성이어야 한다는 것이 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해된다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 이러한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명할 것이며, 비상용성 치환기가 존재하는 경우에는 대안이 요구된다. 이는 때때로 본 발명의 화합물을 수득하기 위해 합성 단계의 순서를 변형하거나, 또는 하나의 특정한 공정 반응식을 또 다른 공정 반응식에 비해 선택하는 것에 대한 판단을 필요로 할 것이다. 또한, 본 분야의 임의의 합성 경로의 계획 시 또 다른 주요 고려사항은 본 발명에 기재된 화합물에 존재하는 반응성 관능기의 보호에 사용되는 보호기의 신중한 선택이라는 것이 인식될 것이다. 숙련된 진료의에게 많은 대안을 설명하는 권위있는 설명은 문헌 [Wuts and Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, Wiley and Sons (2007)]이다.

[0193] 실시예

[0194] 하기 실시예는 본 발명의 특정하고 바람직한 실시양태를 예시하며, 이는 본 발명의 범주를 제한하지는 않는다. 화학적 약어 및 기호 뿐만 아니라 과학적 약어 및 기호는, 달리 명시되지 않는 한, 그의 보통의 통상적인 의미를 갖는다. 실시예 및 본 출원의 다른 곳에 사용된 추가의 약어는 상기에 정의되어 있다. 공통 중간체는 일반적으로 1개 초과 실시예의 제조에 유용하며, 순차적으로 확인되고 (예를 들어, 중간체 1, 중간체 2 등), Int. 1 또는 I1, Int. 2 또는 I2 등으로 약칭된다. 실시예의 화합물은 이들이 제조되는 실시예 및 단계에 의해 확인되거나 (예를 들어, "1-A"는 실시예 1, 단계 A를 나타냄), 또는 화합물이 실시예의 표제 화합물인 경우에는 단지 실시예에 의해 확인된다 (예를 들어, "1"은 실시예 1의 표제 화합물을 나타냄). 일부 경우에, 중간체 또는 실시예의 대안적 제조가 기재되어 있다. 빈번하게는, 합성 기술분야에서 숙련된 화학자는 하나 이상의 고려사항, 예컨대 보다 짧은 반응 시간, 덜 비싼 출발 물질, 작업 또는 단리의 용이성, 개선된 수율, 촉매작용에 대한 적용가능성, 독성 시약의 회피, 전문화된 기기의 접근성, 및 감소된 선행 단계의 수 등에 기초하여 바람직할 수 있는 대안적 제조를 고안할 수 있다. 대안적 제조를 기재하는 의도는 본 발명의 실시예의 제조를 추가로 가능하게 하기 위함이다. 일부 경우에, 약술된 실시예 및 청구범위에서 일부 관능기는 관련 기술분야에 널리 공지된 생동배체 대체물에 의해 대체될 수 있으며, 예를 들어 카르복실산 기는 테트라졸 또는 포스페이트 모이어티로 대체될 수 있다. 중수소화 디메틸 술폭시드 중에서 수집된 ¹H NMR 데이터는 데이터 처리에서 물 억제를 사용하였다. 기록된 스펙트럼은 물 억제의 효과에 대해 보정되지 않았다. 3.35 ppm의 물 억제 빈도에 인접한 양성자는 감소된 신호 강도를 나타낸다.

[0195] 약어

[0196] Ac 아세틸

[0197] anhyd. 무수

[0198] aq. 수성

[0199] 아자-HOBt 7-아자-1-히드록시벤조트리아졸

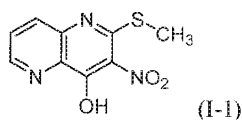
[0200] Bn 벤질

[0201] 1-BOC-피페라진 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트

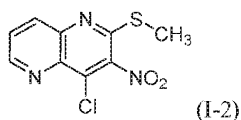
[0202] Bu 부틸

[0203]	CV	칼럼 부피
[0204]	DCE	디클로로에탄
[0205]	DCM	디클로로메탄
[0206]	DEA	디에틸아민
[0207]	DIEA	디이소프로필 에틸 아민 (휘니그 염기)
[0208]	DIPEA	디이소프로필 에틸 아민
[0209]	DMA	N,N-디메틸아세트아미드
[0210]	DMF	디메틸포름아미드
[0211]	DMSO	디메틸 술폭시드
[0212]	EA	에틸 아세테이트
[0213]	EDC	1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드
[0214]	Et	에틸
[0215]	h, hr 또는 hrs	시간
[0216]	HATU 루오로포스페이트)	(1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트)
[0217]	HCl	염산
[0218]	HPLC	고압 액체 크로마토그래피
[0219]	KHMDS	포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드
[0220]	LC	액체 크로마토그래피
[0221]	LCMS	액체 크로마토그래피-질량 분광측정법
[0222]	M	몰
[0223]	mM	밀리몰
[0224]	Me	메틸
[0225]	MHz	메가헤르츠
[0226]	min	분
[0227]	M+1	(M+H) ⁺
[0228]	MS	질량 분광측정법
[0229]	n 또는 N	노르말
[0230]	NaHMDS	소듐 비스(트리메틸실릴)아미드
[0231]	NBS	N-브로모숙신이미드
[0232]	nM	나노몰
[0233]	NMP	N-메틸피롤리디논
[0234]	Ph	페닐
[0235]	PYBROP	브로모트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트
[0236]	RuPhos	전촉매 클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디이소프로폭시-1,1'-비페닐)[2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐(II)

- [0237] RT 또는 Ret 시간 체류 시간
- [0238] sat . 포화
- [0239] t-BuOH 3급 부탄올
- [0240] TEA 트리에틸아민
- [0241] TFA 트리플루오로아세트산
- [0242] THF 테트라히드로푸란
- [0243] TLC 박층 크로마토그래피
- [0244] POCl₃ 옥시염화인
- [0245] 2nd Gen Xphos CAS 번호 1310584-14-5
- [0246] 중간체 1
- [0247] 2-(메틸티오)-3-니트로-1,5-나프티리딘-4-올

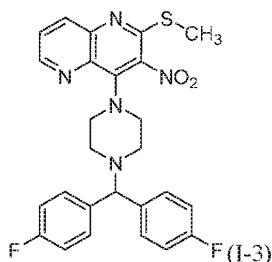


- [0248]
- [0249] 에틸 3-아미노피콜리네이트 (1.71 g, 10.29 mmol) 및 (2-니트로에텐-1,1-디일) 비스(메틸술포) (1.75 g, 10.59 mmol)을 용매 없이 합하고, 130℃에서 함께 용융시켰다. 44시간 후, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 과량의 디에틸 에테르와 함께 교반하였다. 오렌지색 고체를 여과지 상에서 수집하였다 (1.7 g, 68%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, J=8.4, 5.0 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H).
- [0250] 중간체 2
- [0251] 4-클로로-2-(메틸티오)-3-니트로-1,5-나프티리딘



- [0252]
- [0253] 실온에서, 2-(메틸티오)-3-니트로-1,5-나프티리딘-4-올 (1.5 g, 6.32 mmol) 및 옥시염화인 (8.84 mL, 95 mmol)을 합한 다음, 교반하면서 50℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 천천히 첨가하였다. 오렌지색 고체를 여과지 상에서 수집하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 2 (1 g, 62%)을 수득하였다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 9.06 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.6, 4.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 3H). 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 x 50 mm, 3.0 μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 3.7분, 256, 258 (M+H).
- [0254] 중간체 3

[0255] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-2-(메틸티오)-3-니트로-1,5-나프티리딘

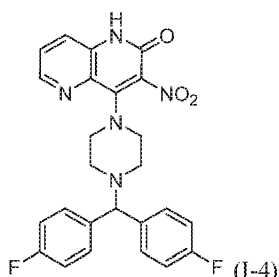


[0256]

[0257] 디클로로메탄 (15.64 mL) 중 4-클로로-2-(메틸티오)-3-니트로-1,5-나프티리딘 (0.8 g, 3.13 mmol)의 용액에 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진 (0.992 g, 3.44 mmol) 및 트리에틸아민 (0.436 mL, 3.13 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응은 LC/MS 분석에 의해 완결된 것으로 측정되었다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 정제하여 (0.7 g, 44%)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.71 (dd, $J=4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J=8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J=8.6, 4.2$ Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 4H), 7.07-6.96 (m, 4H), 5.32 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.73-3.60 (m, 4H), 2.69-2.63 (m, 7H). LC/MS 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 x 50 mm, 3.0 μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 4.1분, 508 (M+H).

[0258] 중간체 4

[0259] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

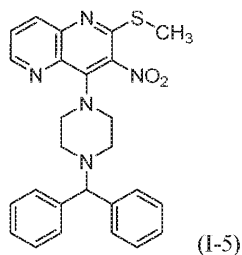


[0260]

[0261] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-2-(메틸티오)-3-니트로-1,5-나프티리딘 (0.69 g, 1.359 mmol)을 아세트산 (13.59 mL) 중에 용해시켜 황색 현탁액을 수득하였다. 과산화수소 (0.166 mL, 1.631 mmol) 및 텅스텐산나트륨 2수화물 (0.067 g, 0.204 mmol)을 순차적으로 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 아세트산을 회전 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 실리카 겔 상에서 헥산 중 0-80% 에틸 아세테이트에 의해 크로마토그래피하였다. 백색 고체 (400 mg, 62%)를 단리시켰다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.54-8.48 (m, 1H), 7.70-7.60 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.41 (dd, $J=8.8, 5.4$ Hz, 4H), 7.02 (t, $J=8.7$ Hz, 4H), 4.34 (s, 1H), 3.72 (br. s., 4H), 2.65 (d, $J=4.4$ Hz, 4H). 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 x 50 mm, 3.0 μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 3.3분, 478 (M+H).

[0262] 중간체 5

[0263] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-2-(메틸티오)-3-니트로-1,5-나프티리딘



[0264]

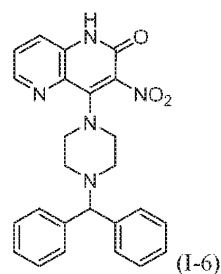
[0265] 둥근 바닥 플라스크에서, 4-클로로-2-(메틸티오)-3-니트로-1,5-나프티리딘 (1 g, 3.91 mmol) 및 1-벤즈히드릴피페라진 (0.987 g, 3.91 mmol)을 디클로로메탄 (19.56 mL) 중에 용해시켰다. 트리에틸아민 (0.545 mL, 3.91 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하였다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 에틸 아세테이트 및 헥산을 사용하여 정제하여 표제 화합물 (1.5 g, 3.2 mmol, 81% 수율)을 황색 고체로서 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.66 (dd, $J=4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.10 (dd, $J=8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=8.5, 4.0$ Hz, 1H), 7.48-7.40 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.69-3.60 (m, 4H), 2.67-2.61 (m, 4H), 2.59 (s, 3H). 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 x 50 mm, 3.0 μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 3.6분, 472 (M+H).

[0266]

중간체 6

[0267]

4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



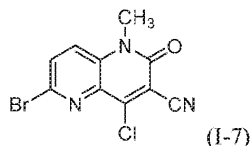
[0268]

[0269] 둥근 바닥 플라스크에서, 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-2-(메틸티오)-3-니트로-1,5-나프티리딘 (1.5 g, 3.18 mmol)을 아세트산 (31.8 mL) 중에 용해시켜 황색 현탁액을 수득하였다. 과산화수소 (0.389 mL, 3.82 mmol)를 첨가하고, 이어서 텅스텐산나트륨 2수화물 (0.157 g, 0.477 mmol)을 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 밤새 교반한 다음, 30°C에서 72시간 동안 가열하였다. LC/MS은 목적 생성물과 일치하는 단일 피크를 나타냈다. 휘발성 성분을 고진공 하에 제거하여 표제 화합물 (1.4 g, 3.2 mmol, 78% 수율)을 수득하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.60 (dd, $J=7.9, 4.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.6$ Hz, 4H), 7.32 (t, $J=7.3$ Hz, 4H), 7.25-7.17 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.51 (d, $J=4.2$ Hz, 4H), 2.58-2.52 (m, 4H, 잔류 DMSO에 의해 가려짐). 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 40°C; 구배: 0% B에서 0.5분 유지, 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.5분 유지; 유량: 1 mL/분. 분석용 LC/MS 결과는 표제 화합물: 3.5분, 440(M-H), 442(M+H)과 일치하였다.

[0270]

중간체 7

[0271] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

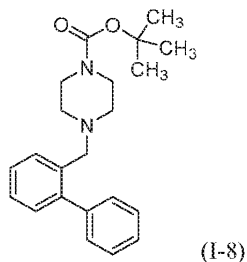


[0272]

[0273] 아세트니트릴 (89 mL) 중 6-브로모-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (2.50 g, 8.93 mmol)이 채워진 500 mL 둥근 바닥 플라스크에 DIEA (9.4 mL, 53.8 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수분 동안 교반하였다. 반응 혼합물은 DIEA를 첨가한 후 균질 용액이 되었다. 옥시염화인 (3.3 mL, 35.4 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 벤질트리에틸암모늄 클로라이드 (2.68 g, 11.77 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 실온에서 밤새 교반하여 암갈색빛 불균질 혼합물을 수득하였다. 휘발성 물질을 회전 증발기/진공 펌프 조합을 사용하여 진공 하에 제거하였다. 반응 잔류물에, 얼음 및 1.5 M 이염기성 인산칼륨 용액을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄과 클로로포름으로 분배하였다. 수성부를 클로로포름으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 이염기성 인산칼륨, 1 N HCl에 이어서 이염기성 인산칼륨 및 염수의 혼합물로 세척하였다. 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하여 갈색 고체 (~ 3.1g)를 수득하였다. 고체를 클로로포름/디클로로메탄 중에 재용해시키고, 실리카 겔 9.8 g 상에 흡착시켰다. 물질을 디클로로메탄 중 2% 에틸 아세테이트에 로딩된 83 g 실리카 겔 슬러리 상에서 크로마토그래피에 의해 정제하고, 디클로로메탄 중 2% 에틸 아세테이트로 용리시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물 1.922 g (72%)를 수득하였다. ^1H NMR (클로로포름-d) δ 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H). 분석용 LC/MS 조건: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 100% 아세트니트릴, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 40°C; 구배: 1.5분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 분석용 LC/MS 결과는 표제 화합물: 1.3분, 298, 300 (M+H)과 일치하였다.

[0274] 중간체 8

[0275] tert-부틸 4-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트

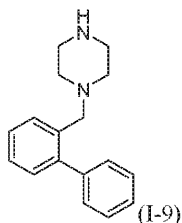


[0276]

[0277] 2-페닐벤질 브로마이드 (2.264 g, 9.16 mmol)를 DMF (70 mL) 중에 용해시켰다. 다음에, 1-BOC-피페라진 (1.717 g, 9.22 mmol)을 첨가하고, 이어서 탄산칼륨 (1.272 g, 9.20 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 마개를 막았다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다 (21시간). 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 (1x)로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과하고, 용매를 진공 하에 회전 증발기를 사용하여 여과물로부터 제거하여 중간체 8을 투명한 오일로 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액티비 BEH 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 10:90 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 온도: 40°C; 구배 2분에서 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 1 μL . 체류 시간 = 1.24분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 353.3. ^1H NMR (아세트니트릴-d₃) δ 7.51 (dd, J=7.1, 1.6 Hz, 1H), 7.28-7.45 (m, 7H), 7.21-7.28 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 3.24-3.32 (m, 4H), 2.18-2.26 (m, 4H), 1.39 (s, 9H).

[0278] 중간체 9

[0279] 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)피페라진, TFA

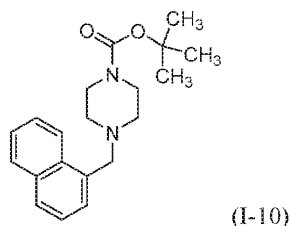


[0280]

[0281] tert-부틸 4-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (3.219 g, 9.13 mmol)를 디클로로메탄 (25 mL) 중에 용해시키고, 이어서 TFA (50.0 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 톨루엔을 반응 생성물에 첨가하고, 휘발성 물질을 진공 하에 제거하여 과량의 TFA를 제거하는 것을 보조하였다. 톨루엔 중 용해 및 휘발성 물질의 제거를 반복하였다. 오일 생성물을 고체로 전환시키기 위해, 에틸 아세테이트, 헥산, 및 디에틸 에테르를 첨가하여 반고체 무색 침전물을 수득하였다. 용매를 제거하고, 진공 하에 실온에서 생성물을 건조시켜 중간체 9를 무색 고체로서 수득하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액퀴티 BEH 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 10:90 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 온도: 40°C; 구배 2분에서 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 1 μ L. 체류 시간 = 0.92분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 253.2. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.65 (br. s., 2H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.34-7.51 (m, 7H), 7.20-7.32 (m, 1H), 3.67 (br. s., 2H), 3.08 (br. s., 4H), 2.52-2.71 (m, 4H).

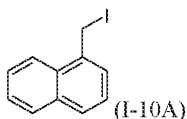
[0282] 중간체 10

[0283] tert-부틸 4-(나프탈렌-1-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트



[0284]

[0285] 중간체 I-10A: 1-(아이오도메틸)나프탈렌



[0286]

[0287] 1-(클로로메틸)나프탈렌 (1.5 g, 8.49 mmol)을 아세톤 (54 mL) 중에 용해시켰다. 아이오딘화나트륨 (1.52 g, 10.14 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 1.25시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트 플러그를 통해 여과하였다. 용매를 회전 증발기를 사용하여 여과물로부터 제거하였다. 반응 생성물을 디에틸 에테르 중에 용해시키고, 또 다른 셀라이트 플러그를 통해 여과하여 나머지를 제거하였다. 용매를 진공 하에 회전 증발기를 사용하여 다시 제거하여 2.25g의 1-(아이오도메틸)나프탈렌을 호박색 고체로서 수득하였다. NMR로부터의 추정 순도는 80-85%이었다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16-8.13 (m, 1.0H), 7.99 (d, J=8.2 Hz, 1.0H), 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1.0H), 7.74-7.71 (m, 1.2H), 7.70-7.66 (m, 1.2H), 7.56 (ddd, J=8.1, 6.9, 1.1 Hz, 1.1H), 7.42 (dd, J=8.1, 7.2 Hz, 1.0H), 5.13 (s, 2.0H).

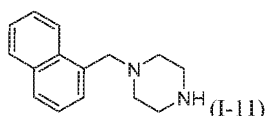
[0288] 중간체 10:

[0289] 1-(아이오도메틸)나프탈렌 (2.248 g, 8.39 mmol)을 DMF (70 mL) 및 1-BOC-피페라진 (1.586 g, 8.52 mmol) 중에 용해시켰다. 탄산칼륨 (1.164 g, 8.42 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 마개를 막았다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 회전 증발기를 사용하여 제거하고, 반응 잔류물을 에틸 아세테

이트와 포화 수성 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 물 및 염수의 혼합물에 이어서 염수 단독으로 순차적으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 오렌지색 오일을 수득하였다. 오렌지색 오일을 디클로로메탄 중 에틸 아세테이트의 0%에서 10% 구배를 포함하는 실리카 겔 크로마토그래피 칼럼 용리를 사용하여 정제하였다. 정제된 생성물 분획을 합하여 tert-부틸 4-(나프탈렌-1-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트를 무색 오일 2.46 g로서 수득하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액쿼티 BEH C18 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% TFA 포함; 이동상 B: 100% 아세토니트릴, 0.05% TFA 포함; 온도: 40°C; 구배 1.5분에 걸쳐 2%B에서 98%B, 이어서 98%B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 3 μ L. 체류 시간 = 0.88분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 327.2. ^1H NMR (아세토니트릴- d_3) δ 8.28-8.35 (m, 1H), 7.87-7.92 (m, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.25-3.40 (m, 4H), 2.34-2.48 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).

[0290] 중간체 11

[0291] 1-(나프탈렌-1-일메틸)피페라진

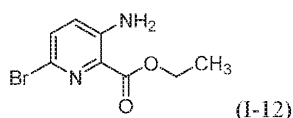


[0292]

[0293] tert-부틸 4-(나프탈렌-1-일메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (2.41 g, 7.38 mmol)를 디클로로메탄 (37 mL) 중에 용해시켰다. 다음에, TFA (37.0 mL)를 첨가하였다. 반응 용기를 질소 분위기 하에 마개를 막았다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 톨루엔 (70 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 휘발성 물질을 진공하에 제거하였다. 디클로로메탄 및 톨루엔을 혼합물에 첨가하였다. 휘발성 물질을 진공하에 제거하여 과량의 TFA를 제거하는 것을 보조하였다. 생성물을 크림-베이지색 고체로서 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액쿼티 BEH C18 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% TFA 포함; 이동상 B: 100% 아세토니트릴, 0.05% TFA 포함; 온도: 40°C; 구배 1.5분에 걸쳐 2%B에서 98%B, 이어서 98%B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 3 μ L. 체류 시간 = 0.68분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 227.1. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.73 (br. s., 2H), 8.28 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87-8.06 (m, 2H), 7.39-7.69 (m, 4H), 4.26 (br. s., 2H), 3.17 (br. s., 4H), 2.91 (br. s., 3H).

[0294] 중간체 12

[0295] 에틸 3-아미노-6-브로모피콜리네이트

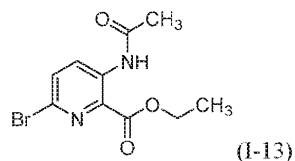


[0296]

[0297] 기계식 교반기, 첨가 깔때기 및 열전쌍 온도 탐침이 장착된 250 mL 3구 둥근 바닥 플라스크에서 에틸 3-아미노피콜리네이트 (8.0 g, 48.1 mmol)를 물 (66 mL) 중에 현탁시켰다. 플라스크를 실온에서 수조에 침지시켜 온도를 제어하면서 황산 (1.7 mL, 31.9 mmol) 및 아세트산 (3.31 mL, 57.8 mmol)을 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물에, 아세트산 (17.5 mL, 306 mmol) 중 브로민 (2.5 mL, 48.5 mmol)의 용액을 주위 온도에서 격렬한 교반하에 15분에 걸쳐 첨가하며, 반응 혼합물의 내부 온도를 23°C 미만으로 유지시켰다. 수조를 제거하고, 반응 혼합물을 주위 온도에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 현탁액을 여과하고, 소량의 물로 행군 다음, 이어서 진공하에 실온에서 건조시켜 중간체 12를 황색 고체 9.305 g로서 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 100% 아세토니트릴, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 40°C; 구배: 1.5분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 0.94분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 245.0. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.88 (br. s., 2H), 4.29 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H).

[0298] 중간체 13

[0299] 에틸 3-아세트아미도-6-브로모피콜리네이트

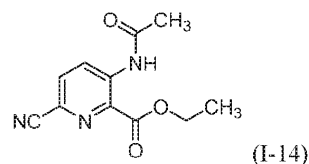


[0300]

[0301] 에틸 3-아미노-6-브로모피콜리네이트 (1.31 g, 5.35 mmol)를 THF (6 mL) 중에 용해시키고, 이어서 아세트산 무수물 (1.6 mL, 16.96 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물은 현탁액/부분 용액이었다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 환류 하에 가열하였다. 반응 혼합물은 15분 내에 균질해졌다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류하였다. 반응 휘발성 물질을 진공 하에 회전 증발기를 사용하여 제거하였다. 소량의 에틸 아세테이트를 반응 잔류물에 첨가하고, 거의 무색의 고체를 여과하고, 진공 하에 건조시켜 중간체 13 787 mg을 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 100% 아세토니트릴, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 40℃; 구배: 1.5분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 0.98분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 287.0. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1H), 8.32 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.33 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.2 Hz, 3H). 여과물로부터 용매를 제거하여 추가로 생성물 (순도 87%) 695 mg을 수득하였다.

[0302] 중간체 14

[0303] 에틸 3-아세트아미도-6-시나오피콜리네이트

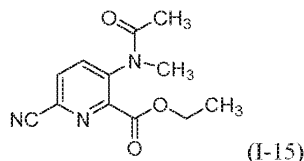


[0304]

[0305] 시안화구리 (I) (86 mg, 0.960 mmol) 및 에틸 3-아세트아미도-6-브로모피콜리네이트 (200mg, 0.697 mmol)가 채워진 2.5 mL 바이오타지 마이크로웨이브 바이알에 N,N-디메틸포름아미드 (3.5 mL)를 첨가하였다. 교반용 자석 막대를 첨가하고, 바이알을 질소 하에 마개를 막았다. 반응 혼합물을 바이오타지 이니시에이터 마이크로웨이브에서 200℃로 8분 동안 가열하여 정상 흡착을 설정하였다. 반응 혼합물을 둥근 바닥 플라스크로 옮기고, 용매를 진공 펌프/회전 증발기 조합물을 사용하여 진공 하에 제거하였다. 갈색 잔류물을 DCM을 함유하는 에틸 아세테이트 (25 mL)로 연화처리하고, 생성된 현탁액을 셀라이트의 플리그를 통해 여과하였다. 용매를 여과물로부터 제거하여 조 생성물을 황색 고체 102 mg로서 수득하였다. 조 생성물을 4 g 이스코 레디셉 실리카 겔 카트리지를 사용하는 바이오타지 이솔레라 원 시스템에 의해 디클로로메탄 중 1% 에틸 아세테이트에서 10% 에틸 아세테이트의 구배를 사용하여 정제하였다. 순수한 분획을 합하고, 용매를 진공 하에 제거하여 순수 생성물을 무색 고체 84 mg로서 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 100% 아세토니트릴, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 40℃; 구배: 1.5분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 0.92분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 234.1. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.58 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.36 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.33 (t, J=7.1 Hz, 3H).

[0306] 중간체 15

[0307] 에틸 6-시아노-3-(N-메틸아세트아미도)피콜리네이트



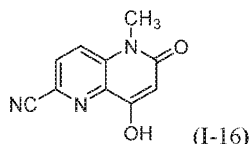
[0308]

[0309] 에틸 3-아세트아미도-6-시아노피콜리네이트 (20 mg, 0.086 mmol)를 DMF (0.85 mL) 중에 용해시켰다. 다음에, 탄산세슘 (39.1 mg, 0.120 mmol)을 첨가하고, 이어서 메틸 아이오다이드 (9 μ L, 0.144 mmol)를 첨가하였다. 반응 용기를 마개를 막고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트니트릴 2.8 mL로 희석하고, 0.45 μ m 시린지 필터를 통해 여과하였다. 휘발성 물질을 여과물로부터 제거한 다음, 이어서 DCM/에틸 아세테이트로 연화처리하고, 다시 0.45 μ m 시린지 필터를 통해 여과하여 염을 제거하였다. 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하여 조 생성물을 호박색 오일로서 수득하였다. 양성자 NMR을 위해 오일을 중수소화 클로로포름 중에 용해시켰다. 양성자 NMR은 제한된 회전의 특징 (회전이성질체)을 나타냈다: ^1H NMR (클로로포름-d) δ 7.65-8.01 (m, 2H), 4.32-4.56 (m, 2H), 3.43 (br. s., 1H), 3.22 (s, 2H), 2.26 (br. s., 1H), 1.82 (s, 2H), 1.34-1.50 (m, 3H). ^{13}C DEPT 스펙트럼은 37 ppm에서의 신호를 갖는 N-메틸화와 일치하였다.

[0310] NMR 샘플을 진공 하에 회전 증발기를 사용하여 휘발성 물질을 제거함으로써 회수하고, 샘플을 1 mL, DMF/아세트니트릴의 1:1 혼합물 중에 용해시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 0-30% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 17.9 mg이고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%이었다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. 결과: 체류 시간 = 1.11분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 248.0. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 1.01분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 248.0

[0311] 중간체 16

[0312] 8-히드록시-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴



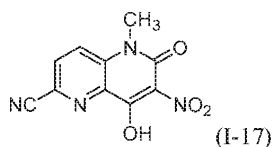
[0313]

[0314] 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 (KHMDs) (3.0 mL, 1.500 mmol)를 톨루엔 중 0.5 M로 첨가하였다. 플라스크를 질소 하에 두고, -78°C로 냉각시켰다. KHMDs의 용액에 THF (13.5 mL) 중 에틸 6-시아노-3-(N-메틸아세트아미도)피콜리네이트 (333 mg, 1.347 mmol)의 용액을 캐눌라를 통해 대략 23분에 걸쳐 첨가하였다. -78°C에서 20분 후, 드라이 아이스 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 1.25시간에 걸쳐 가온하였다. 에틸 아세테이트 및 물을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 추가의 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 반응 혼합물을 완전히 진탕하고, 이어서 작은 삼각 플라스크에 수집한 수성 상을 분배하였다. 수성 상 (~20 mL)을 1.6 mL의 1N 염산으로 산성화하였다. 미황색 침전물을 여과하고, 탈이온수 ~2 mL로 행구어고, 진공 하에 실온에서 건조시켜 229 mg의 중간체 16을 황색 고체로서 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 100% 아세트니트릴, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 40°C; 구배: 1.5분에 걸쳐

2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 0.68분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 202.1. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.51 (br. s., 1H), 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.54 (s, 3H).

[0315] 중간체 17

[0316] 8-히드록시-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴

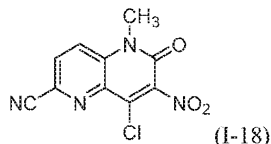


[0317]

[0318] 8-히드록시-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴 (227 mg, 1.128 mmol)을 함유하는 2 드램 바이알에, 아세트산 (2.8 mL)을 첨가하고, 교반하고, 질산 (0.151 mL, 3.39 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 대략 1분 동안 교반되도록 하고, 이어서 마개를 막고, 100°C로 18분 동안 가열하였다. 반응 혼합물은 100°C에서 대략 3분 후 균질하게 되었다. 이어서, 혼합물을 빙조에서 냉각시키고, 후속적으로 황색 침전물을 여과하고, 2 x 0.5 mL 차가운 에탄올로 행구었다. 생성물을 진공 하에 실온에서 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체 202 mg로서 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 100% 아세토니트릴, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 40°C; 구배: 1.5분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 0.67분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 247.1. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.30-8.38 (m, 1H), 8.19-8.28 (m, 1H), 3.59 (s, 3H).

[0319] 중간체 18

[0320] 8-클로로-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴

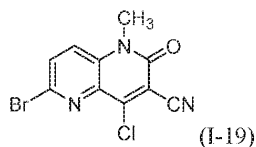


[0321]

[0322] 8-히드록시-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴 (192 mg, 0.780 mmol)을 함유하는 2 드램 바이알에, 교반용 자석 막대 및 아세토니트릴 (3.1 mL)을 첨가하였다. 다음에, DIEA (0.272 mL, 1.560 mmol)를 현탁액에 첨가하였다. 반응 혼합물이 균질 황색 용액이 될 때까지 반응 혼합물을 1-2분 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 옥시염화인 (0.131 mL, 1.404 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 질소 하에 환기시키면서 오일 버블러로 마개를 막았다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반한 다음, 벤질트리에틸암모늄 클로라이드 (200 mg, 0.878 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 바이알을 질소 분위기 하에 마개를 막고, 오일 조 (65°C)에 침지시키고, 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 반응 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 반응 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시키고, 얼음 (~10 mL)을 함유하는 비커에 부은 다음, 분리 깔때기로 옮겼다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 1.5 M K_2HPO_4 , 포화 수성 중탄산나트륨, 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 갈색빛 결정질 고체 204 mg을 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액티티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 100% 아세토니트릴, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 40°C; 구배: 1.5분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 1.01분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 265.0 (약한 이온화). ^1H NMR (클로로포름- d) δ 8.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.89-7.97 (m, 1H), 3.82 (s, 3H).

[0323] 중간체 19

[0324] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

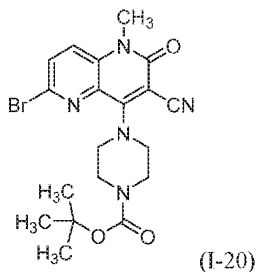


[0325]

[0326] 6-브로모-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (2.50 g, 8.93 mmol)을 아세트니트릴 (89 mL) 중에 현탁시켰다. 다음에, DIEA (9.4 mL, 53.8 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 수분 동안 교반하였다. 옥시염화인 (POCl₃) (3.3 mL, 35.4 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 벤질트리에틸암모늄 클로라이드 (2.68 g, 11.77 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물의 휘발성 성분을 회전 증발기 및 진공 펌프 조합을 사용하여 진공 하에 제거하였다. 얼음을 반응 잔류물에 첨가한 다음, 인산이칼륨의 1.5 M 용액을 첨가하였다. 다음에, 디클로로메탄 및 클로로포름을 첨가하였다. 혼합물을 수성 및 유기 상의 혼합 및 분리를 위해 분리 깔때기로 옮겼다. 수성 상을 클로로포름으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 1.5 M 인산이칼륨, 1 N 염산, 및 인산이칼륨 및 염수의 혼합물로 순차적으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 용매를 진공 하에 여과물로부터 제거하여 갈색 고체를 수득하였다. 생성물을 디클로로메탄 중 2% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. TLC 분석에 의해 순수한 분획을 합하고, 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 황색 고체 1.684 g로서 수득하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액티비 BEH 2.1mm x 50mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 10:90 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 온도: 40℃; 구배 2분에서 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 1 μL. 체류 시간 = 1.29분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 298.1. ¹H NMR (클로로포름-d) δ 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J=9.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H).

[0327] 중간체 20

[0328] tert-부틸 4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일) 피페라진-1-카르복실레이트



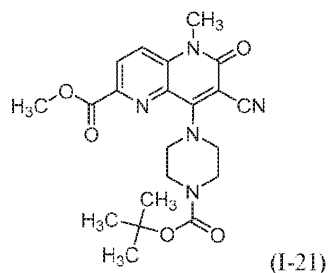
[0329]

[0330] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (545 mg, 1.826 mmol)을 DMF (18 mL) 중에 용해시켰다. 다음에, 1-BOC-피페라진 (354 mg, 1.901 mmol) 및 탄산칼륨 (381 mg, 2.76 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 실온에서 교반하였다. 대략 1시간 후, 반응 혼합물은 불균질해지고, 슬러리가 되었다. 슬러리를 5.5시간 동안 교반하였다. HPLC 분석은 반응이 99% 완결되었음을 나타냈다. DMF (9 mL)를 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 다음에, 에틸 아세테이트 및 1.0M의 인산이칼륨 (pH~4.5)을 첨가하였다. THF를 첨가하였다. 혼합물을 분리 깔때기에 넣고, 일부 수성 상을 배수시키고, 나머지 혼합물을 부호너 깔때기를 통해 여과하고, 생성된 필터 케이크를 탈이온수로 세척하였다. 생성물을 진공 하에 실온에서 건조시켜 표제 화합물을 황색 고체 307 mg로서 수득하였다. 추가의 생성물을 여과물로부터 회수하였다. 에틸 아세테이트 및 THF를 여과물에 첨가하여 물질을 재용해시키고, 이를 진공 하에 용매 환원으로부터 침전시켰다. 유기 상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과하고, 용매를 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하여 추가로 생성물 492 mg을 수득하였다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.94-8.00 (m, 1H), 7.89-7.94 (m, 1H), 3.74-3.84 (m, J=4.4 Hz, 4H), 3.54-3.62 (m, J=4.3 Hz, 4H), 3.52 (s, 3H), 1.44 (s, 9H).

[0331] 중간체 21

[0332] 메틸 8-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-7-시아노-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르

복실레이트



[0333]

[0334]

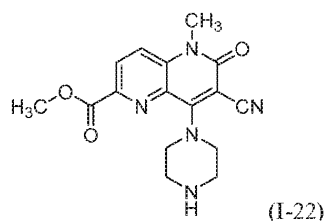
격막 캡이 장착된 2 드램 바이알을 아세트산팔라듐 (II) (1.502 mg, 6.69 μ mol), 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 (7.42 mg, 0.013 mmol) 및 tert-부틸 4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일) 피페라진-1-카르복실레이트 (30mg, 0.067 mmol)로 채웠다. 바이알에 DMF (1.1 mL)를 첨가하였다 (질소로 30분 동안 폭기시킴). 바이알을 배기시키고, 니들 및 3-방향 밸브를 통해 풍선 (10x)에 일산화탄소로 재충전한 다음, 메탄올 (0.46 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 가열하였다. 다음에, 트리에틸아민 (0.020 mL, 0.143 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물의 가열을 일산화탄소 (1atm) 하에 60℃에서 밤새 계속하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 시린지 필터를 통해 여과하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.9%; 관찰치 질량: 428.11; 체류 시간: 1.65분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 428.13; 체류 시간: 1.69분. 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도는 영향을 받고, 보정되지 않을 수 있다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85-3.92 (m, J=4.8 Hz, 4H), 3.60-3.70 (m, J=3.7 Hz, 4H), 3.56 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

[0335]

중간체 22

[0336]

메틸 7-시아노-5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르복실레이트, HCl



[0337]

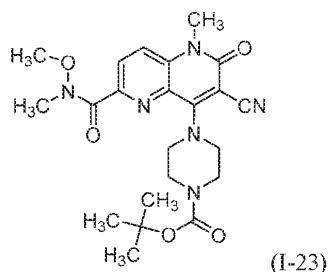
[0338]

메틸 8-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-7-시아노-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르복실레이트 (109 mg, 0.255 mmol)가 들은 2 드램 바이알에 디옥산 (1.5 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 가열하여 고체를 용해시켰다. 다음에, 혼합물을 냉각시켜 침전물을 제공한 다음, 이어서 디옥산 중 4 N HCl 3 mL을 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 반응 혼합물을 실온에서 1.45시간 동안 교반하였다. HPLC에 의한 반응 모니터링은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 둥근 바닥 플라스크에 옮겼다. 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 물질을 진공 하에 실온에서 건조시켜 생성물 94 mg을 담분홍색 고체로서 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액티비티 BEH 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 포함; 온도: 40℃; 구배 2분에서 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 1 μ L. 체류 시간

= 0.812분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 328.2. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.22-9.43 (m, 2H), 8.30 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.01-4.15 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.42 (br. s., 4H).

[0339] 중간체 23

[0340] tert-부틸 4-(3-시아노-6-(메톡시(메틸)카르바모일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트

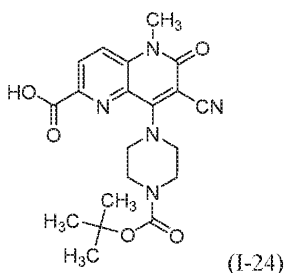


[0341]

[0342] 격막 캡이 장착된 2 드롭 바이알에 아세트산팔라듐 (II) (1.5 mg, 6.68 μmol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (3.9 mg, 6.74 μmol), tert-부틸 4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (30 mg, 0.067 mmol) 및 N,O-디메틸히드록실아민 히드로클로라이드 (10.2 mg, 0.105 mmol)를 채웠다. DMF (1.0 mL) (질소로 30분 동안 폭기시킴)을 첨가하고, 바이알을 배기시키고, 풍선 (10x)에 니들 및 3-방향 밸브를 통해 일산화탄소로 재충전하였다. 다음에, 트리에틸아민 (30 μl , 0.215 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 오일 조 (60 $^{\circ}\text{C}$)에서 18시간 동안 가열하고, 1 atm의 일산화탄소 (풍선 압력)하에 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}\text{C}$; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 457.12; 체류 시간: 1.48분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}\text{C}$; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 457.15; 체류 시간: 1.59분. 이 측정에서 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도는 영향을 받고, 보정되지 않았다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.79-3.88 (m, J=4.8 Hz, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.53-3.59 (m, 6H), 3.31 (s, 2H), 1.45 (s, 9H).

[0343] 중간체 24

[0344] 8-(4-(tert-부톡시카르보닐)피페라진-1-일)-7-시아노-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르복실산



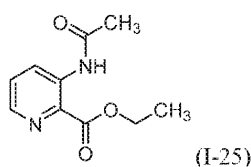
[0345]

[0346] 중간체 24를 상기 생성물 tert-부틸 4-(3-시아노-6-(메톡시(메틸)카르바모일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-

나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트에 대한 반응의 부산물로서로서 분리시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 20-60% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; RT: 1.5 ; 관찰치 부가물: [M+Na]; 관찰치 질량: 436.05. 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도는 영향을 받고, 보정되지 않았다. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.87 (br s, 4H), 3.62 (br s, 2H), 3.54 (s, 1H), 1.43 (s, 9H).

[0347] 중간체 25

[0348] 에틸 3-아세트아미도피콜리네이트

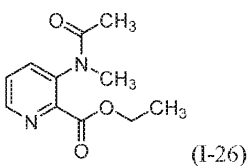


[0349]

[0350] 에틸 3-아미도피콜리네이트 (5.0 g, 30.1 mmol)를 가열과 함께 THF (35 mL) 중에 용해시켰다. 다음에, 아세트산 무수물 (13 mL, 138 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 환류 하에 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 무색 생성물을 진공 하에 실온에서 건조시켜 표제 화합물 6.228g을 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 100% 아세토니트릴, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 40℃; 구배: 1.5분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 0.85분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 209.1. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.35 (br. s., 1H), 8.33-8.40 (m, 2H), 7.59 (dd, J=8.4, 4.5 Hz, 1H), 4.32 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0351] 중간체 26

[0352] 에틸 3-(N-메틸아세트아미도)피콜리네이트



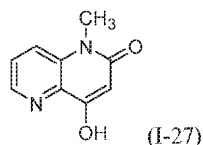
[0353]

[0354] 에틸 3-아세트아미도피콜리네이트 (1.0 g, 4.80 mmol)를 DMF (48.0 mL) 중에 용해시켰다. 탄산세슘 (2.191 g, 6.72 mmol)을 첨가하고, 이어서 메틸 아이오다이드 (0.480 mL, 7.68 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 마개를 막고, 반응 혼합물을 실온에서 2.25시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 회전 증발기/진공 펌프 조합을 사용하여 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 수성 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 포화 수성 중탄산나트륨에 이어서 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 표제 화합물을 담갈색 고체 (891 mg)로서 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 100% 아세토니트릴, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 40℃; 구배: 1.5분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 0.80분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 223.1. ^1H NMR (아세토니트릴- d_3) δ 8.47-8.70 (m, 1H), 7.66-7.88 (m, 1H), 7.50-7.65 (m, 1H),

4.24-4.41 (m, 2H), 3.04-3.38 (m, 3H), 1.69 (s, 2H), 1.32 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[0355] 중간체 27

[0356] 4-히드록시-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

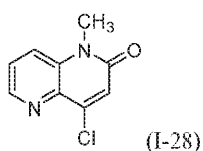


[0357]

[0358] 100 mL 둥근 바닥 플라스크에서, THF (1.0 M) 중 KHMDS (4.1 mL, 4.10 mmol)의 용액을 질소 하에 두고, -78℃로 냉각시켰다. 다음에, THF (36.5 mL) 중 에틸 3-(N-메틸아세트아미도)피콜리네이트 (805 mg, 3.62 mmol)의 용액을 26분에 걸쳐 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 플라스크를 드라이 아이스 조로부터 제거하였다. 반응 혼합물을 교반하면서 실온으로 1.5시간 동안 가온하였다. 에틸 아세테이트 및 탈이온수 30 mL를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 이를 분리 깔때기로 옮기고, 서서히 진탕하였다. 수성 상을 삼각 플라스크에 분배시키고, 1 N 염산 (4.1 mL, 4.10 mmol)을 첨가하여 산성화하고, 실온에서 교반하였다. 침전물을 형성하고, 부호너 깔때기를 사용하여 여과하였다. 여과물의 pH를 pH 지시제 스트립에 의해 측정하고, 대략 4로 확인되었다. 무색 침전물을 진공 하에 실온에서 건조시켜 표제 화합물을 무색 고체 531 mg로서 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 100% 아세토니트릴, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 40℃; 구배: 1.5분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 0.56분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 177.0. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 10.97 (br. s., 1H), 8.51 (dd, J=4.3, 1.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.5, 4.5 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.53 (s, 3H).

[0359] 중간체 28

[0360] 4-클로로-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

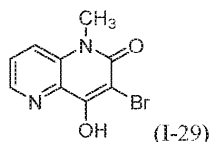


[0361]

[0362] 아세토니트릴 (2.8 mL) 중 4-히드록시-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (100 mg, 0.568 mmol)을 함유하는 현탁액을 제조하였다. 옥시염화인 (0.423 mL, 4.54 mmol)을 현탁액에 첨가하였다. 반응 용기를 질소 분위기 하에 마개로 막고, 80℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, HPLC에 의해 분석하였다. 추가의 옥시염화인 (0.2 mL, 2.146 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 용기를 질소 분위기 하에 마개를 막고, 80℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 반응 잔류물을 에틸 아세테이트와 1.5 M 수성 K₂HPO₄ 사이에 분배하였다. 수성 상 (pH ~7, pH 지시제 스트립)을 포화 수성 중탄산나트륨을 첨가하여 더 염기성으로 만든 다음, 이어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 생성물 138 mg을 수득하였다. LCMS: 칼럼: 페노메닉스 루나 C18, 2mm x 50, 3 μm 입자; 이동상 A: 5% 아세토니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세토니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40℃; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 1.69분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 194.9. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.64 (dd, J=4.4, 1.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.7, 1.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.6, 4.3 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.63 (s, 3H).

[0363] 중간체 29

[0364] 3-브로모-4-히드록시-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

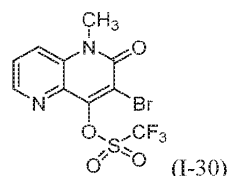


[0365]

[0366] 4-히드록시-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (500 mg, 2.84 mmol)을 DMF (8 mL) 중에 용해시키고, 이어서 NBS (535 mg, 3.01 mmol)를 첨가하였다. 반응 용기를 질소 분위기 하에 마개를 막았다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 회전 증발기를 사용하여 제거하고, 탈이온수 8 mL를 조 반응 생성물에 첨가하였다. 현탁액을 소용돌이치게 하고, 초음파 처리 (5-10초 펄스)한 다음, 이어서 부호너 깔때기를 통해 여과하고, 탈이온수 (3 부분으로 8-10 mL)로 행겼다. 무색 생성물을 진공 하에 건조시켜 표제 화합물을 무색 고체 681 mg로서 수득하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액티비 BEH C18 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% TFA 포함; 이동상 B: 100% 아세토니트릴, 0.05% TFA 포함; 온도: 40°C; 구배 1.5분에 걸쳐 2%B에서 98%B, 이어서 98%B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 3 μ L. 결과: 체류 시간 = 0.64분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 254.9. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.86 (br. s., 1H), 8.57 (d, J=3.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.5, 4.4 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H).

[0367] 중간체 30

[0368] 3-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트

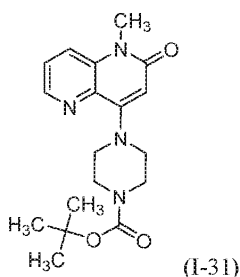


[0369]

[0370] 3-브로모-4-히드록시-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (200 mg, 0.784 mmol)을 실온에서 DIEA (0.548 mL, 3.14 mmol)와 함께 아세토니트릴 (5 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 0°C로 냉각시켰다. 아세토니트릴 (2 mL) 중 트리플산 무수물 (0.265 mL, 1.568 mmol)을 시린지에 의해 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다 (적가). 반응 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 40분 동안 가온하고, 실온에서 30분 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 반응 혼합물로부터 제거하고, 조 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 1.5 M 인산이칼륨 사이에 분배하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 추출물을 합하고, 1.5 M 인산이칼륨 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 여과하고, 휘발성 물질을 여과물로부터 회전 증발기를 사용하여 제거하여 조 생성물을 암갈색 무정형 고체로서 수득하였다. 조 생성물을 220 nm에서의 UV를 사용한 LCMS에 의해 대략 78% 순도인 것으로 추정하였다. 조 생성물을 추가로 정제 없이 사용하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액티비 BEH C18 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% TFA 포함; 이동상 B: 100% 아세토니트릴, 0.05% TFA 포함; 온도: 40°C; 구배 1.5분에 걸쳐 2%B에서 98%B, 이어서 98%B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 3 μ L. 결과: 체류 시간 = 1.01분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 386.9.

[0371] 중간체 31

[0372] tert-부틸 4-(1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트



[0373]

[0374]

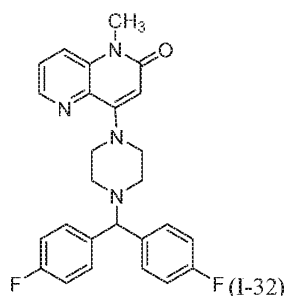
DMF (0.7 mL) 중에 4-클로로-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (15mg, 0.077 mmol)을 용해시켜 용액을 제조하였다. 다음에, 1-BOC-피페라진 (27.7 mg, 0.149 mmol)을 첨가하고, 교반하면서 용해시킨 다음, 이어서 탄산칼륨 (19.2 mg, 0.139 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 질소 분위기 하에 마개를 막았다. 반응 혼합물을 85℃에서 16.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물의 LCMS 분석은 생성물로의 45% 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 다시 질소 분위기 하에 두고, 85℃로 71시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 아세토니트릴 1 mL로 희석하고, 시린지 필터를 통해 여과하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서 UV. (순도: 99.1%; RT: 1.61; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 345.18). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. (순도: 99.2%; RT: 1.48; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 345.18). 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도는 영향을 받고, 보정되지 않았다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.49 (dd, J=4.2, 1.3 Hz, 1H), 7.86-8.04 (m, 1H), 7.61 (dd, J=8.6, 4.2 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.53 (s, 4H), 1.42 (s, 9H).

[0375]

중간체 32

[0376]

4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0377]

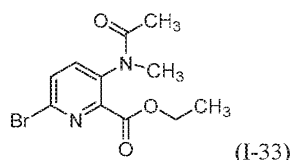
[0378]

DMF (632 μ l) 중에 4-클로로-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (12.3mg, 0.063 mmol)을 용해시켜 용액을 제조하였다. 다음에, 1-(4,4'-디플루오로벤즈히드릴) 피페라진 (22.9 mg, 0.079 mmol) 및 탄산칼륨 (18.7 mg, 0.135 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. HPLC 분석은 생성물로의 대략 50% 전환을 나타냈다. 반응 혼합물에 탄산칼륨 (8.2 mg, 0.059 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 마개를 막고, 85℃에서 19시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21.1 mg이고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%이었다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LCMS: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 1.42분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치

질량: 447.1. LCMS: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 2.25분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 447.1. 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도는 영향을 받고, 보정되지 않았다: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.42 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.6, 5.7 Hz, 4H), 7.14 (t, J=8.8 Hz, 4H), 5.98 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.51 (s, 2H).

[0379] 중간체 33

[0380] 에틸 6-브로모-3-(N-메틸아세트아미도)피콜리네이트

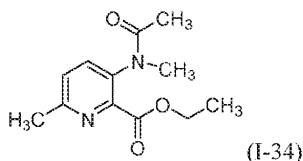


[0381]

[0382] DMF (100 mL)에 에틸 3-아세트아미도-6-브로모피콜리네이트 (5 g, 17.41 mmol)를 용해시켜 용액을 제조하였다. 다음에, 탄산세슘 (8.15 g, 25.01 mmol) 및 메틸 아이오다이드 (1.75 mL, 28.0 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 실온에서 2시간 40분 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발기/진공 펌프 조합을 사용하여 진공 하에 제거하였다. 에틸 아세테이트 및 DCM을 클로로포름 및 톨루엔과 함께 반응 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하여 염을 제거하였다. 용매를 다시 진공 하에 회전 증발기를 통해 제거하였다. 반응 잔류물을 클로로포름 및 톨루엔 중에 다시 용해시키고, 셀라이트 층을 통해 여과하여 여전히 존재하는 미량의 불용성 물질을 제거하였다. 용매를 진공 하에 제거하여 생성물 5.35 g을 오렌지색 오일로서 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액쿼티 BEH 2.1mm x 50mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 10:90 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 온도: 40℃; 구배 2분에서 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 1 μ L. 체류 시간 = 1.07분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 301.1. 양성자 NMR은 제한된 회전 (회전이성질체)의 특성을 나타냈다; ¹H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.72 (d, J=8.4 Hz, 0.8H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 0.2H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 0.8H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 0.2H), 4.50-4.36 (m, 2.0H), 3.37 (s, 0.6H), 3.19 (s, 2.4H), 2.24 (s, 0.6H), 1.82 (s, 2.5H), 1.43-1.36 (m, 3.1H).

[0383] 중간체 34

[0384] 에틸 6-메틸-3-(N-메틸아세트아미도)피콜리네이트



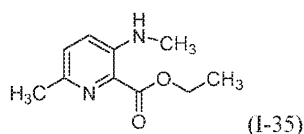
[0385]

[0386] 에틸 6-브로모-3-(N-메틸아세트아미도)피콜리네이트 (3.01 g, 10.00 mmol)를 THF (100 mL) 중에 용해시켰다. 용액을 질소로 20분 동안 폭기하고, 이어서 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (235mg, 0.203 mmol)을 첨가하였다. 반응 헤드스페이스를 질소로 플러싱하고, 디메틸아연 (12 mL, 12.00 mmol)을 시린지를 통해 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 70℃에서 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 교반용 자석 막대가 들은 500 mL 삼각 플라스크로 옮겼다. 에틸 아세테이트를 첨가하고, 중탄산나트륨의 포화 용액을 교반하면서 천천히 첨가하였다. 유기 상을 수성 상으로부터 분리한 다음, 이어서 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제를 유기 추출물로부터 여과하고, 용매를 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하여 생성물을 황색 오일 2.23 g로서 수득하였다. 조 생성물을 80 g 이스코 레디-셍 실리카 겔 카트리지에 의해 디클로로메탄 중 20%-50% 에틸 아세테이트의 구배로 용리시키면서 정제하였다. TLC 분석에 의해 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 연황색 오일 1.937 g로서 수득하였다. 이 생성물의 HPLC 순도는 220 nm에서의 UV를 사용하여 대략 92%이었다. 분석적으로 순수한 샘플을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트

니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 5-45% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 237.17; 체류 시간: 1.05분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 237.18; 체류 시간: 1.01 분. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, J=8.1 Hz, 0.8H), 7.68 (d, J=8.1 Hz, 0.2H), 7.56 (d, J=8.1 Hz, 0.8H), 7.49 (d, J=8.3 Hz, 0.2H), 4.31 (q, J=7.1 Hz, 1.6H), 4.24 (q, J=7.1 Hz, 0.4H), 3.29 (s, 0.6H), 3.04 (s, 2.4H), 2.55 (s, 2.4H), 2.12 (s, 0.6H), 1.66 (s, 2.4H), 1.27 (t, J=7.1 Hz, 3.0H).

[0387] 중간체 35

[0388] 에틸 6-메틸-3-(메틸아미노)피콜리네이트

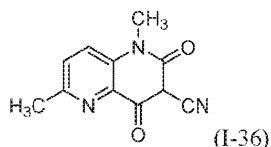


[0389]

[0390] 에탄올 (20 mL) 중 에틸 6-메틸-3-(N-메틸아세트아미도)피콜리네이트 (1 g, 3.68 mmol)의 용액에 HCl (1.841 mL, 22.09 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 하에 제거하고, 수득된 잔류물을 물 (10 mL) 중에 용해시키고, 10% NaHCO_3 (20 mL)에 의해 염기성으로 만들고, DCM (3 x 20 mL)으로 추출하였다. 합한 유기 층을 10% NaHCO_3 (20 mL), 물 (20 mL), 및 염수 (20 mL)로 세척하였다. 유기부를 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켜 조 생성물 (0.8 g)을 수득하였다. 조 생성물을 12 g 실리카 겔 칼럼 상에서 석유 에테르 중 40% 에틸 아세테이트를 사용하여 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물 (0.5 g, 2.55 mmol, 69.2% 수율)을 단리시켰다. ^1H NMR (아세토니트릴- d_3) δ 7.38 (br s, 1H), 7.23 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.32 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.87 (d, J=5.2 Hz, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.34 (t, J=7.1 Hz, 3H).

[0391] 중간체 36

[0392] 1,6-디메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



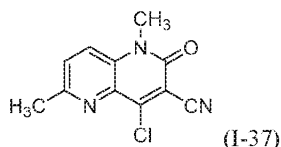
[0393]

[0394] 디클로로메탄 (77 mL) 중 에틸 6-메틸-3-(메틸아미노)피콜리네이트 (3.0 g, 15.45 mmol), 2-시아노아세트산 (1.445 g, 16.99 mmol) 및 PYBROP (7.20 g, 15.45 mmol)의 용액에 triethylamine (5.40 mL, 30.9 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 수성 포화 NaHCO_3 용액 (30 mL)에 이어서 염수 (30 mL)로 세척하고, 유기 층을 건조 (황산나트륨)시키고, 여과하고, 증발시켜 조 생성물을 수득하였다. 조 생성물을 최소량의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 플래쉬 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 크로마토그래피 칼럼을 1%TEA/5%EA/94%헥산 94:5:1 (v/v) 헥산/ 에틸 아세테이트 및 1% TEA로 예비컨디셔닝하고, 순수한 화합물을 20-100% 에틸 아세테이트/헥산 /1%TEA 및 이어서 1% TEA를 갖는 디클로로메탄 0-20% (v/v) 메탄올의 단계적 구배에 따라 용리시켰다. 생성물의 순수한 분획을 합하고, 회전 증발기 상에서 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 연황색 고체 (6 g)를 수득하였다. 고체를 DCM 중에 재용해시키고, 1 N NaOH로 세척하였다. 진탕 후, 백색 고체를 혼합물로부터 침전시켰다. 고체를 혼합물로부터 여과하고, 진공 하에 건조시켜 1,6-디메틸-

2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (3.1 g, 14.40 mmol, 93% 수율)를 수득하였다. LCMS: 방법 S1; RT 1.027, M^{+1} 216. ^1H NMR (500 MHz, 메탄올- d_4) δ 7.87-7.73 (m, 1H), 7.47 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H).

[0395] 중간체 37

[0396] 4-클로로-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



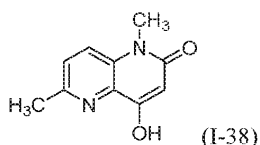
[0397]

[0398] 4-히드록시-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (600 mg, 2.79 mmol)의 현탁액을 POCl_3 (2.86 mL, 30.7 mmol) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 120°C에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 1 N NaOH (20 mL)의 빙냉 용액에 부었다. 분리된 고체를 여과하고, 에테르로 세척하고, 진공 하에 밤새 건조시켜 4-클로로-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (400 mg, 1.712 mmol, 61.4% 수율)을 수득하였다.

[0399] LCMS: 방법 S1; RT 1.274, M^{+1} 262. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25-8.04 (m, 1H), 7.77 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).

[0400] 중간체 38

[0401] 4-히드록시-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

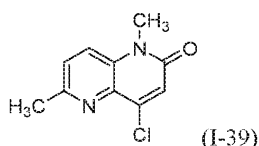


[0402]

[0403] 질소 분위기 하에 -78°C에서 NaHMDS의 1.0 M THF 용액 (9 mL, 9.00 mmol)에 THF (60 mL) 중 에틸 6-메틸-3-(N-메틸아세트아미도) 피콜리네이트 (1.825 g, 7.51 mmol)의 용액을 자기 교반하면서 캐놀라를 통해 50분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 -78°C에서 추가로 70분 동안 교반한 다음, 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 실온으로 30분에 걸쳐 가온하였다. 에틸 아세테이트를 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 탈이온수 45 mL를 첨가하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 교반하고, 수성 층을 삼각 플라스크에 분배시켰다. 수성 층을 교반하면서 1.0 N 염산 (9.0 mL, 9.00 mmol)을 첨가하여 산성화시켰다. 수용액을 수분 동안 교반하여 수성 혼합물로부터 오렌지색 고체로서 생성물을 침전시키고, pH는 pH 스트립에 의해 4인 것으로 측정되었다. 오렌지색 생성물을 부호너 깔때기를 사용하여 여과하여 매우 소량의 탈이온수로 행구었다. 생성물을 진공 하에 실온에서 건조시켜 표제 화합물을 오렌지색 고체 840 mg로서 수득하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액퀴티 BEH 2.1mm x 50mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 온도: 40°C; 구배 2분에 걸쳐 0% B에서 100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 1 μL . 체류 시간 = 1.12분; 관찰치 부가물: $[M+H]^+$; 관찰치 질량: 191.2. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.67 (br. s., 1H), 7.86 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.57 (s, 3H).

[0404] 중간체 39

[0405] 4-클로로-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

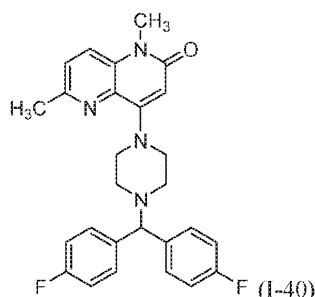


[0406]

[0407] 압력이 장착된 2 드랩 압력 바이알에서, 4-히드록시-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (54.5 mg, 0.287 mmol)을 아세트니트릴 (1.3 mL)을 중에 현탁시켰다. 다음에, POCl₃ (0.3 mL, 3.22 mmol) 및 교반용 자석 막대를 첨가하였다. 바이알을 질소 분위기 하에 마개를 막고, 반응 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 가열하였다. LCMS에 의한 반응의 분석은 대략 40% 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 질소 하에 80℃에서 추가로 2시간 동안 가열하였다. 반응물을 얼음에 이어서 에틸 아세테이트를 첨가하여 퀀칭하였다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 추가의 에틸 아세테이트를 첨가하고, 1.5M 인산이칼륨으로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 소량의 1.5 M 인산이칼륨 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 건조제를 여과하고, 용매를 진공 하에 회전 증발기를 사용하여 여과물로부터 제거하여 표제 화합물을 베이지색 고체 51 mg로서 수득하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액티비 BEH 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 10:90 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 온도: 40℃; 구배 2분에서 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 1 μL. 체류 시간 = 0.99분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 209.3. ¹H NMR (클로로포름-d) δ 7.64 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

[0408] 중간체 40

[0409] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

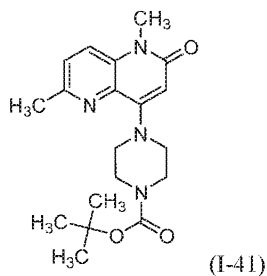


[0410]

[0411] 2 세대 RuPhos 전촉매 (27.9 mg, 0.036 mmol), 4-클로로-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (150 mg, 0.719 mmol), 1-(4,4'-디플루오로벤즈히드릴)피페라진 (249 mg, 0.863 mmol), 및 탄산세슘 (703 mg, 2.157 mmol)이 채워진 20 mL 압력 바이알에, 7.1 mL의 용매 (DMA/t-BuOH; 1:4)를 첨가하였다. 반응 바이알을 질소 분위기 하에 마개를 막고, 70℃에서 오일조에 침지시켰다. 조 온도를 90℃로 상승시켰다. 반응 혼합물을 90℃에서 18시간 동안 가열하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 반응 혼합물로부터 회전 증발기/진공 펌프 조합을 사용하여 제거하였다. 클로로포름 및 디클로로메탄을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 보르텍스 혼합하면서 가열한 다음, 셀라이트 프리필터 플러그를 갖는 0.45 μm 와트만 오토마이알 필터를 통해 제거하였다. 용매를 여과물로부터 제거하여 조 생성물을 오렌지색 오일로서 수득하였다. 조 생성물을 디클로로메탄 중 15% 에틸 아세테이트를 포함하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 용리를 사용하여 정제하였다. TLC에 의해 분석한 순수한 분획을 합하고, 용매를 진공 하에 회전 증발기를 사용하여 제거하여 생성물 290 mg을 오렌지색 오일로서 수득하였다. 진공 하에 용매를 제거하여 생성물 (217 mg)을 연황색 발포체로서 수득하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액티비 BEH 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 10:90 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 아세트니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 온도: 40℃; 구배 2분에서 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 1 μL. 체류 시간 = 1.18분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 461.3. LCMS; 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2 mm x 50mm, 3 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 40℃; 구배 4분에서 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 3 μL. 체류 시간 = 3.61분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 461.2. ¹H NMR (클로로포름-d) δ 7.56 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 4H), 7.29 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.97-7.03 (m, 4H), 6.16 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.57 (br. s., 4H), 2.63 (t, J=4.8 Hz, 4H), 2.57 (s, 3H).

[0412] 중간체 41

[0413] tert-부틸 4-(1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트

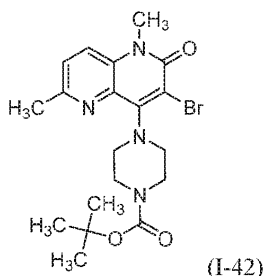


[0414]

[0415] 2 세대 RuPhos 전촉매 (46.5 mg, 0.060 mmol), 1-BOC-피페라진 (268 mg, 1.438 mmol) 및 4-클로로-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (250 mg, 1.198 mmol)이 채워진 30 mL 바이알에, 탄산세슘 (1171 mg, 3.59 mmol) 및 교반용 자석 막대를 첨가하였다. 반응 혼합물에 tert-부탄올/디메틸 아세트아미드의 4/1 혼합물 12 mL를 첨가하였다. 바이알을 질소 분위기 하에 마개를 막고, 오일 조 (75℃)에 침지시켰다. 조 온도를 90℃로 상승시켰다. 반응 혼합물을 90℃에서 19시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 셀라이트 플러그를 통해 여과하여 염을 제거하고, 디클로로메탄으로 행구었다. 휘발성 물질을 진공 하에 회전 증발기를 사용하여 여과물로부터 제거하여 조 생성물을 오렌지색 고체로서 수득하였다. 조 반응 혼합물을 디클로로메탄 중 70% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 실리카 겔 크로마토그래피에 적용하였다. 생성물 분획을 TLC 분석에 기초하여 합하고, 용매를 진공 하에 회전 증발기를 사용하여 제거하여 304 mg을 오렌지색 고체로서 수득하였다. 크로마토그래피한 생성물의 LCMS 분석은 70% 순도를 나타냈다. 분석적 순수한 샘플을 하기 조건을 사용하여 정제용 LC/MS를 사용하는 추가 정제에 의해 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 0-65% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 1.69분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 359.2. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 1.68분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 359.2. 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도는 영향을 받고, 보정되지 않았다: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 3.48-3.57 (m, 4H), 3.41-3.47 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). 나머지 생성물 혼합물을 브로민화에 적용하고, 그 단계에서 정제하였다.

[0416] 중간체 42

[0417] tert-부틸 4-(3-브로모-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트



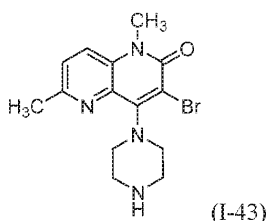
[0418]

[0419] DMF (12 mL) 중에 tert-부틸 4-(1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (575 mg, 1.364 mmol)를 용해시켜 용액을 제조하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 0℃에서 냉각시키고, NBS (270 mg, 1.517 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 소량의 포화 중탄산나트륨 용액을 반응 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 수분 동안 교반한 후, 용매/휘발성 물질을 회전 증발기/진

공 펌프 조합을 사용하여 제거하였다. 반응 잔류물을 에틸 아세테이트와 1.5 M 인산이칼럼 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 순차적으로 1.5 M 인산이칼럼 용액 및 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 여과물로부터 회전 증발기를 사용하여 제거하였다. 조 생성물을 실리카 겔 칼럼에 의해 디클로로메탄 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시키면서 정제하였다. TLC 분석에 의한 순수한 생성물 분획을 합하고, 용매를 진공 하에 회전 증발기를 사용하여 제거하여 표제 화합물을 연황색 고체 611 mg로서 수득하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액쿼티 BEH 2.1mm x 50mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 온도: 40°C; 구배 1.5분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.5분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 1 μ L. 체류 시간 = 1.44분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 437.2. ¹H NMR (클로로포름-d) δ 7.57 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.64-3.70 (m, 4H), 3.60 (br s, 4H), 2.62 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

[0420] 중간체 43

[0421] 3-브로모-1,6-디메틸-4-(피페라진-1-일)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온, TFA

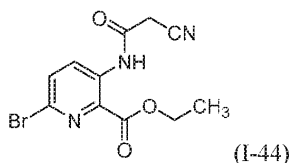


[0422]

[0423] 디클로로메탄 (6 mL)에 이어서 TFA (6.00 mL) 중에 tert-부틸 4-(3-브로모-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카복실레이트 (572 mg, 1.308 mmol)를 용해시켜 용액을 제조하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 회전 증발기를 사용하여 제거하였다. 반응 생성물을 DCM 중에 재용해시키고, 휘발성 물질을 진공 하에 수회 제거하여 과량의 TFA를 제거하였다. 생성물 (1.086 g)을 4.4 당량의 TFA를 나타내는 질량을 갖는 오렌지색 오일로서 수득하였다. LCMS; 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2 mm x 50 mm, 3 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 40°C; 구배 4분에서 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 3 μ L. 체류 시간 = 1.88분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 337.0

[0424] 중간체 44

[0425] 에틸 6-브로모-3-(2-시아노아세트아미도)피콜리네이트



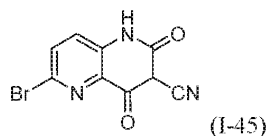
[0426]

[0427] 에틸 3-아미노-6-브로모피콜리네이트 (1.0g, 4.08 mmol) 및 시아노아세트산 (0.417 g, 4.90 mmol)이 채워진 25 mL 둥근 바닥 플라스크에, DCM (14 mL) 및 N,N-디메틸아닐린 (0.622 mL, 5.30 mmol)을 첨가하였다. 플라스크를 마개를 막고, 0°C로 냉각시킨 다음, 이어서 EDC (1.172 g, 6.11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고, 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 디클로로메탄으로 희석하고, 1.0 N 염산 (3x) 및 염수 (1x)로 순차적으로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 회전 증발기를 사용하여 여과물로부터 제거하여 표제 화합물을 베이지색 고체 1.177 g로서 수득하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액쿼티 BEH C18 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% TFA 포함; 이동상 B: 100% 아세토니트릴, 0.05% TFA 포함; 온도: 40°C; 구배 1.5분에 걸쳐 2%B에서 98%B, 이어서 98%B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 3 μ L. 결과: 체류 시간 = 0.95분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 312.0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.67 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.34 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H),

1.33 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0428] 중간체 45

[0429] 6-브로모-4-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

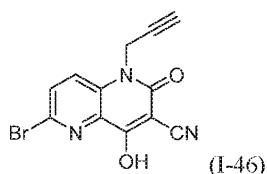


[0430]

[0431] 무수 테트라히드로푸란 (35.0 mL) 중에 에틸 6-브로모-3-(2-시아노아세트아미도) 피콜리네이트 (1.091g, 3.50 mmol)를 용해시켜 용액을 제조하였다. 반응 용액은 약간 불균질하였다. 반응 용액에, 실온에서 THF (1.0 M) 중 KHMDS (3.7 mL, 3.70 mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 다음에, KHMDS (0.2 mL, 0.200 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 수분 동안 교반하였다. 염산 (4.2 mL, 4.20 mmol)을 첨가하여 pH 스트립에 의해 7-8의 범위의 pH를 생성한 다음, 이어서 1 N HCl 2 mL를 첨가하였다. 혼합물을 소용돌이치게 하고, 휘발성 물질을 회전 증발기/진공 펌프 조합을 사용하여 진공 하에 제거하였다. 고체 조 물질을 탈이온수 20 mL 중에 현탁시키고, 빙조에서 냉각시킨 다음, 부호너 깔때기를 사용하여 침전물을 여과하였다. 물질을 냉수로 행구고, 이는 필터 케이크를 통해 천천히 스며들었다. 생성물을 진공 하에 실온에서 건조시켰다. DMSO-d₆ 중 양성자 NMR은 생성물과 일치하지만 염화암모늄의 존재를 나타냈다. 물질을 1 N 염산 20 mL에 재현탁시키고, 부호너 깔때기를 통해 여과하였다. 필터 케이크를 1 N 염산 및 물로 행구었다. 생성물을 건조시켜 표제 화합물을 담배이지색 고체 773 mg로서 수득하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액티비 BEH 2.1mm x 50mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 온도: 40℃; 구배 2분에서 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 1 μL. 체류 시간 = 0.62분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 266.0. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.90 (br. s., 1H), 7.84 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 1H).

[0432] 중간체 46

[0433] 6-브로모-4-히드록시-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



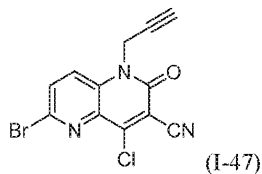
[0434]

[0435] DMF (24 mL) 중에 6-브로모-4-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (704 mg, 2.65 mmol)을 용해시켜 용액을 제조하고, 질소 분위기 하에 0℃로 냉각시켰다. 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60wt%) (270 mg, 6.75 mmol)을 1회 첨가로 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 10분 동안 교반한 다음, 이어서 빙조로부터 제거하고, 35분에 걸쳐 실온으로 가온되도록 하였다. 프로파르길 브로마이드 (톨루엔 중 80%) (0.737 mL, 6.62 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 아세트산 (0.8 mL, 13.97 mmol)을 첨가하고, 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 회전 증발기를 사용하여 제거하였다. 조 반응 생성물을 진공 하에 실온에서 대략 2시간 동안 건조시켜 갈색 유성 잔류물을 수득하였다. 조 반응 잔류물에, 1 N 염산 12 mL를 첨가하고, 혼합물을 소용돌이치게 하고, 간단하게 조음파처리하였다. 혼합물을 빙조에서 냉각시킨 다음, 생성물을 부호너 깔때기를 사용하여 여과하고, 1 N 염산 12 mL로 행켰다. 생성물을 진공 하에 실온에서 건조시켜 표제 화합물 879 mg을 황갈색 고체로서 수득하였다. 양성자 NMR은 목적 생성물과 일치하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액티비 BEH 2.1mm x 50mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 온도: 40℃; 구배 2분에서 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 1 μL. 체류 시간 = 0.91분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 304.0. LCMS; 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2 mm x 50 mm, 3 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 40℃; 구배 4분에서 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분;

검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 5 μ L. 체류 시간 = 1.48분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 303.8. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.94-8.02 (m, 2H), 5.00 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.33 (t, J=2.4 Hz, 1H).

[0436] 중간체 47

[0437] 6-브로모-4-클로로-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

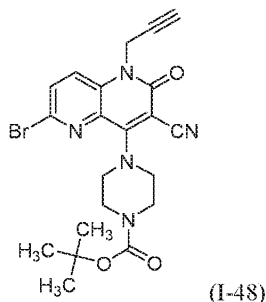


[0438]

[0439] 아세토니트릴 (29 mL) 중에 6-브로모-4-히드록시-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (874 mg, 2.87 mmol)을 첨가하여 현탁액을 제조하였다. 다음에, DIEA (3.1 mL, 17.75 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 수분 동안 교반하여 용해를 보장하였다. 옥시염화인 (POCl₃) (1.1 mL, 11.80 mmol) 및 벤질트리에틸암모늄 클로라이드 (790 mg, 3.47 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 마개를 막고, 실온에서 19시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 얼음을 반응 잔류물에 이어서 디클로로메탄에 첨가하고, 혼합물을 분리 깔때기로 옮겼다. 1.5 M 인산이칼륨의 수용액을 첨가하고, 상을 분리하고, 유기 추출물을 1.5 M 인산이칼륨으로 세척하였다. 수성 세척물을 합하고, 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 순차적으로 1.5 M 인산이칼륨 및 염수로 세척하였다. 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 건조제를 여과하였다. 휘발성 물질을 진공 하에 회전 증발기를 사용하여 여과물로부터 제거하여 점착성 갈색 고체를 획득하였다. 조 생성물을 디클로로메탄을 갖는 혼합물을 용리시킴으로써 정장 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. TLC에 의한 순수한 생성물 분획을 합하고, 용매를 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 연황색 고체 652 mg로서 획득하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액티비티 BEH 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 온도: 40°C; 구배 2분에서 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 1 μ L. 체류 시간 = 1.30분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 321.95. ¹H NMR (클로로포름-d) δ 7.76-7.89 (m, 2H), 5.08 (d, J=2.5 Hz, 2H), 2.39 (t, J=2.5 Hz, 1H).

[0440] 중간체 48

[0441] tert-부틸 4-(6-브로모-3-시아노-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트



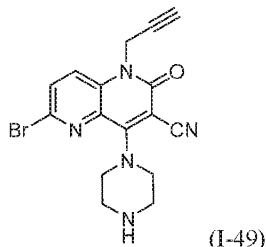
[0442]

[0443] DMF (15 mL) 중에 6-브로모-4-클로로-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (502mg, 1.556 mmol)를 용해시켜 용액을 제조하였다. 다음에, 1-BOC-피페라진 (296 mg, 1.588 mmol)을 첨가하고, 이어서 탄산칼륨 (323 mg, 2.335 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 2시간 동안 교반하였다. DMF를 회전 증발기 및 진공 펌프 조합을 사용하여 진공 하에 제거하였다. 반응 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배하였다. THF를 첨가하여 용해도를 개선시켰다. 1.5 M 인산이칼륨의 수용액을 첨가하여 상 분리를 더 잘 실시하였다. 유기 추출물을 1.5 M 인산이칼륨 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하였다. 용매를 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 생성물을 진공 하에 실온에서 건조시켜 표제 화합물을 황색 녹색빛 고체로서 획득하였다. LCMS; 칼럼: 페

노메넥스 루나 C18, 2 mm x 50 mm, 3 μ m 입자; 이동상 A: 5% 아세토니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세토니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40℃; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 3.10분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 471.9. ^1H NMR (클로로포름-d) δ 7.64-7.77 (m, 2H), 5.01 (d, J=2.4 Hz, 2H), 3.93 (br. s., 4H), 3.6.

[0444] 중간체 49

[0445] 6-브로모-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

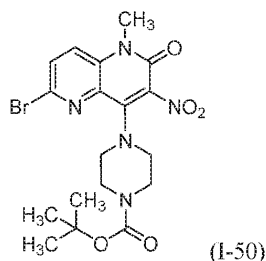


[0446]

[0447] DCM (260 μ l) 중에 tert-부틸 4-(6-브로모-3-시아노-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 및 테트라히드로푸란 (25 mg, 0.052 mmol)을 용해시켜 용액을 제조하였다. 다음에, TFA (260 μ l)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 조 반응 혼합물을 DMF/아세토니트릴 중에 용해시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 10-50% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 371.98; 체류 시간: 1.09분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 371.97; 체류 시간: 1.04분. 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도는 영향을 받고, 보정되지 않았다: ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 7.85-8.05 (m, 2H), 4.99 (d, J=2.6 Hz, 2H), 3.73-3.84 (m, 4H), 3.17-3.26 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 4H).

[0448] 중간체 50

[0449] tert-부틸 4-(6-브로모-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일) 피페라진-1-카르복실레이트



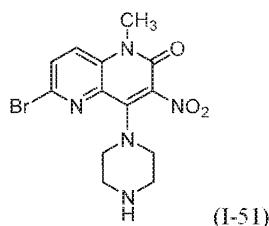
[0450]

[0451] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (20 mg, 0.063 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (11.70 mg, 0.063 mmol) 및 DIPEA (0.033 mL, 0.188 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 밤새 가열하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄

포함; 구배: 20분에 걸쳐 40-80% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 468.0; 체류 시간: 2.1분. 주입 2 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 468.0; 체류 시간: 2.1분. 표제 화합물 (11.7 mg)을 39.7% 수율로 분리시켰다.

[0452] 중간체 51

[0453] 6-브로모-1-메틸-3-니트로-4-(피페라진-1-일)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

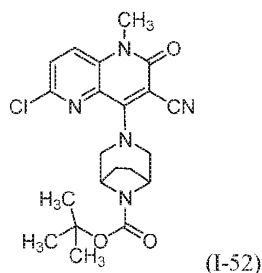


[0454]

[0455] tert-부틸 4-(6-브로모-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (10.43 mg, 0.022 mmol)의 디클로로메탄 (2 mL) 용액에 트리플루오로아세트산 (1.716 μ L, 0.022 mmol)을 첨가하고, 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 5-40% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 367.9; 체류 시간: 1.0분. 주입 2 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 367.9; 체류 시간: 0.9분. 표제 화합물 (5.2 mg)을 64.2% 수율로 분리시켰다.

[0456] 중간체 52

[0457] (1R,5S)-tert-부틸 3-(6-클로로-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트



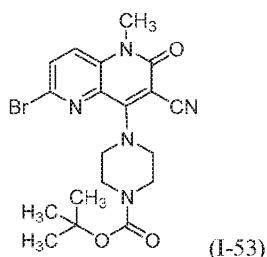
[0458]

[0459] (1R,5S)-tert-부틸 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (137 mg, 0.645 mmol)를 DMF (2 mL) 중 4,6-디클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (164 mg, 0.645 mmol) 및 트리에틸아민 (0.270 mL, 1.936 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC/MS 분석은

t-부틸 모이어티를 제외한 생성물의 관찰치 질량에 상응하는 관찰치 질량을 갖는 생성물로 전환을 나타냈다. 조 반응 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시킨 다음, 실리카 겔 상에 흡착시키고, 용리액으로서 100% 에틸 아세테이트를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피에 적용하고, 고정상으로서 실리카 겔로 처리하였다. 균질 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 황색 고체 200 mg을 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 주입 부피 1:8; 3 μ L, 출발 %B; 2, 최종 %B; 98, 구배 시간; 1.5분, 유량; 0.8 mL/분, 파장; 220 nm, 용매 쌍; 물/아세트니트릴/TFA, 용매 A; 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B; 100% 아세트니트릴/0.05% TFA, 칼럼; 워터스 액티비티 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7U MW1, 오븐 온도; 40]; RT: 0.794분. (M+H-boc)⁺; 329. 순도는 77%인 것으로 추정하였다. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.25 (br. s., 2H), 4.12 (s, 2H), 3.61-3.47 (m, 4H), 2.22 (d, J=7.6 Hz, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). 다음에, 이 물질 10 mg을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 2.04분; [M+Na]; 452.06. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 2.14분; [M+Na]; 452.05.

[0460] 중간체 53

[0461] tert-부틸 4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일) 피페라진-1-카르복실레이트

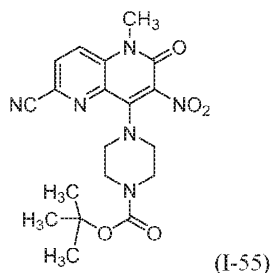


[0462]

tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (62.4 mg, 0.335 mmol)를 DMF (5 mL) 중 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴 (100 mg, 0.335 mmol) 및 트리에틸아민 (0.047 mL, 0.335 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, DMF를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 생성된 용액을 물 (1x)에 이어서 염수로 연속적으로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 생성물을 황색/오렌지색 고체 (125 mg, 79%)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 주입 부피; 3 μ L, 출발 %B; 2, 최종 %B; 98, 구배 시간; 1.5분, 유량; 0.8 mL/분, 파장; 220 nm, 용매 쌍; 물/아세트니트릴/TFA, 용매 A; 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B; 100% 아세트니트릴/0.05% TFA, 칼럼; 워터스 액티비티 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7U MW1, 오븐 온도; 40. LC/MS 결과; 1.207분. (M-tBu)⁺; 391.85. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05-7.85 (m, 2H), 3.81 (br. s., 4H), 3.67-3.44 (m, 7H), 1.45 (s, 9H).

[0464] 중간체 55

[0465] tert-부틸 4-(6-시아노-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일) 피페라진-1-카르복실레이트

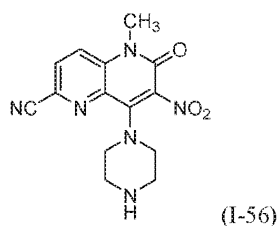


[0466]

[0467] 8-클로로-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (270 mg, 1.020 mmol)의 DMF (3 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.535 mL, 3.06 mmol)를 첨가한 다음, 이어서 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (209 mg, 1.122 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 진탕시켰다. LC/MS은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 용매를 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 40 g 실리카 겔 칼럼으로부터 1:1 헥산: 에틸 아세테이트로 용리시켜 정제하였다. 표제 화합물을 함유하는 분획을 합하여 황색 고체 (320 mg, 76% 수율)를 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 50x2, 3 μ m 입자; 이동상 A: 5% 아세트오니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세트오니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40°C; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 분석용 LC/MS 결과는 표제 화합물: 1.8분, 475 (M+H), 473 (M-H)와 일치하였다.

[0468] 중간체 56

[0469] 5-메틸-7-니트로-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

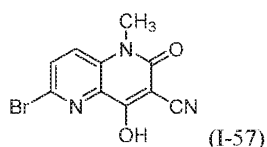


[0470]

[0471] tert-부틸 4-(6-시아노-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (320 mg, 0.772 mmol)의 디클로로메탄 (4 mL) 용액에 TFA (0.059 mL, 0.772 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 진공 하에 농축시켜 황색 고체 (240 mg, 73% 수율)를 수득하였으며, 이를 추가로 정제 없이 사용하였다. 분석용 LC/MS 조건: 위터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 100% 아세트오니트릴, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 40°C; 구배: 1.5분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 분석용 LC/MS 결과는 표제 화합물: 1.0분, 315 (M+H)과 일치하였다.

[0472] 중간체 57

[0473] 6-브로모-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



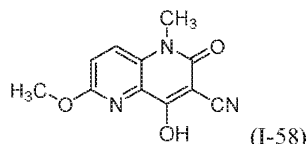
[0474]

[0475] DMF (5 mL) 중 6-브로모-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (250 mg, 0.940 mmol)의 용액에, 미네랄 오일 중 60% 수소화나트륨 (113 mg, 2.82 mmol)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 아이오도메탄 (0.176 mL, 2.82 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC/MS 분석은 미반응 출발 물질을 나타냈다. 1 당량의 수소화나트륨 및 아이오도메탄을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응을 물을 첨가하여 킨칭하였다.

반응 혼합물을 1 N 염산 용액을 사용하여 pH~3으로 산성화시켰다. 회백색 고체를 최종 생성물 (163 mg, 61.9% 수율)로서 수집하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 50x2, 3 μ m 입자; 이동상 A: 5% 아세트오니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세트오니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40℃; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 분석용 LC/MS 결과는 표제 화합물: 1.9분, 280, 282 (M+H)과 일치하였다.

[0476] 중간체 58

[0477] 6-메톡시-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

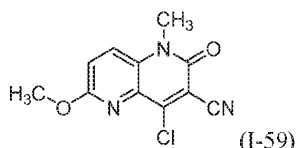


[0478]

[0479] DMF (1 mL) 용액에, 6-브로모-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (100 mg, 0.357 mmol)을 소듐 메톡사이드 (메탄올 중 0.5 N) (2.142 mL, 1.071 mmol)와 합하고, 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 중에서 85℃에서 5시간 동안 가열한 다음, 100℃에서 2시간 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 고체 생성물 (40 mg, 50% 수율)을 여과에 의해 수집하였다.

[0480] 중간체 59

[0481] 4-클로로-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

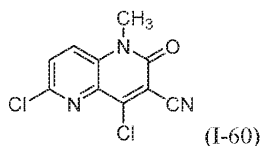


[0482]

[0483] 6-메톡시-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (70 mg, 0.245 mmol)을 함유하는 아세트오니트릴 (1.5 mL) 용액에 DIPEA (0.427 mL, 2.447 mmol)를 첨가한 다음, 이어서 옥시염화인 (0.160 mL, 1.713 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC/MS 분석은 완전한 반응과 일치하는 신규 피크가 형성되었음을 나타냈다. 휘발성 성분을 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 재용해시키고, 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 진공 하에 제거하여 담황색 고체 (40 mg, 74% 수율)를 수득하였다.

[0484] 중간체 60

[0485] 4,6-디클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

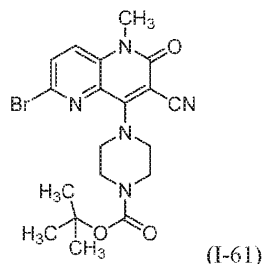


[0486]

[0487] 디옥산 중 HCl (20 mL, 80 mmol)의 4 M 용액을 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (1 g, 3.35 mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 밀봉 튜브에서 85℃에서 4일 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 메탄올로 연화처리하였다. 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물의 히드로클로라이드 염을 황색 고체 (810 mg, 83% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 X 50 mm, 3 μ m 입자; 이동상 A: 10:90 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 2.9분, 253.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.80-7.76 (m, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 3.77 (s, 3H).

[0488] 중간체 61

[0489] tert-부틸 4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일) 피페라진-1-카르복실레이트

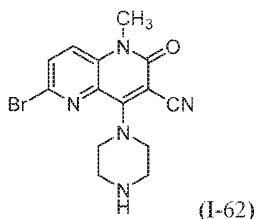


[0490]

[0491] DMF (10 mL) 중 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (1.2 g, 4.02 mmol)의 용액에, tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (0.824 g, 4.42 mmol) 및 트리에틸아민 (1.681 mL, 12.06 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 1N HCl 용액을 첨가하여 켄칭하였다. 황색 고체를 용액으로부터 분리하고, 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (1.775 g, 98% 수율)을 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 X 50mm, 3 μ m 입자; 이동상 A: 10:90 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 4.0분, 448.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.67 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.93 (br s, 4H), 3.79-3.69 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

[0492] 중간체 62

[0493] 6-브로모-1-메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

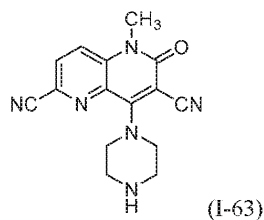


[0494]

[0495] 트리플루오로아세트산 (3 mL, 38.9 mmol)을 디클로로메탄 (5 mL) 중 tert-부틸 4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (700 mg, 1.561 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물의 비스-TFA 염을 갈색빛 고체 (858 mg, 1.489 mmol, 95% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 X 50 mm, 3 μ m 입자; 이동상 A: 10:90 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 1.7분, 348.0 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.99 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.27-4.07 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.59-3.46 (m, 4H).

[0496] 중간체 63

[0497] 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



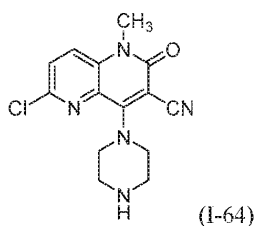
[0498]

[0499] tert-부틸 4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (100 mg, 0.223 mmol), 아연 (2.92 mg, 0.045 mmol), 시안화아연 (15.72 mg, 0.134 mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (18.22 mg, 0.022 mmol)을 밀봉된 바이알에 첨가하였다. 용기를 순차적으로 배기시키고, 질소로 3회 플러싱하였다. NMP (2 mL)를 첨가하고, 혼합물을 75°C에

서 1시간 동안 가열하였다. 메탄올을 첨가하고, 생성된 현탁액을 여과하고, 여과물을 역상 정제용 HPLC에 의해 용리액으로서 메탄올-H₂O-TFA를 사용하여 정제하였다. 균질 분획을 합한 다음, 진공 하에 밤새 농축시켜 담황색 고체를 수득하였다. 이 물질을 디클로로메탄 (3 mL) 중에 용해시키고, TFA (3 mL, 38.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 감압 하에 증발시켜 표제 화합물의 비스-TFA 염을 적색빛 고체 (53 mg, 45.5% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 페노메넥스 루나 C18, 50x2, 3 μ m 입자; 이동상 A: 5% 아세토니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세토니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40°C; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 1.8분, 295.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.87-3.75 (m, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.08-2.92 (m, 4H).

[0500] 중간체 64

[0501] 6-클로로-1-메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

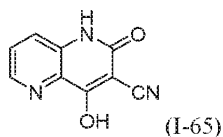


[0502]

[0503] DMF (2 mL) 중 4,6-디클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (115 mg, 0.453 mmol)의 용액에, tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (84 mg, 0.453 mmol) 및 트리에틸아민 (0.189 mL, 1.358 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 물을 첨가하여 켄칭하였다. 베이지색 고체를 용액으로부터 분리하고, 여과에 의해 수집하였다. 이어서, 이 물질을 디클로로메탄 (5 mL) 중에 용해시키고, 에테르 (2.263 mL, 4.53 mmol) 중 HCl의 2 M 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물의 삼염기성 히드로클로라이드 염을 베이지색 고체 (133 mg, 71.1% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 X 50 mm, 3 μ m 입자; 이동상 A: 10:90 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 1.8분, 304.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (br. s., 2H), 8.13 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.10-3.89 (m, 4H), 3.57 (s, 3H), 3.36 (br. s., 4H).

[0504] 중간체 65

[0505] 2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



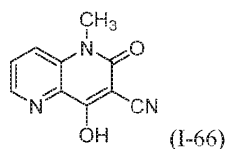
[0506]

[0507] 2-시아노아세트산을, 디클로로메탄 중 2 M 옥살릴 클로라이드의 혼합물 (10.83 mL, 21.66 mmol)과 함께, 몇 방울의 DMF를 함유하는 디클로로메탄 (10 mL) 중 2-시아노아세트산 (1.388 g, 16.32 mmol)의 용액으로 처리하여 관련 산 클로라이드로 전환시켰다. 생성된 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 진공 하에 밤새 처리하였다. 이 물질을 디클로로메탄 (10 mL) 중에 용해시키고, DIPEA (6.31 mL, 36.1 mmol)를 함유하는 디클로로메탄 (10 mL) 중 에틸 3-아미노피콜리네이트 (1.5 g, 9.03 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 주말 동안 교반한 다음, 물을 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 이어서, 수성 층을 1N HCl 용액을 사용하여 pH~2로 산성화시키고, 이때 침전물이 형성되었으며, 이를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물의 히드로클로라이드 염을 갈색 고체 (689 mg, 40.8% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 X 50mm, 3 μ m 입자; 이동상 A: 10:90 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이

어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 0.44분, 188.1 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (br s, 1H), 8.51 (dd, J=4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=8.4, 1.1 Hz, 1H), 7.85 (dd, J=8.6, 4.9 Hz, 1H).

[0508] 중간체 66

[0509] 1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

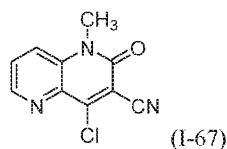


[0510]

[0511] 미네랄 오일 중 수소화나트륨 (60%, 278 mg, 6.95 mmol)을 DMF (8 mL) 중 2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (650 mg, 3.47 mmol)의 용액에 여러 부분으로 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 아이오도메탄 (0.651 mL, 10.42 mmol)을 첨가하고, 교반을 밤새 계속하였다. 이어서, 반응을 물을 첨가하여 킨칭하였다. 혼합물의 pH를 1N HCl 용액의 적가에 의해 ~3으로 조정하였다. 고체를 혼합물로부터 분리하고, 여과에 의해 수집하여 표제 화합물의 히드로클로라이드 염을 고체 분말 (403 mg, 57.7%)로서 수득하였다.

[0512] 중간체 67

[0513] 4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

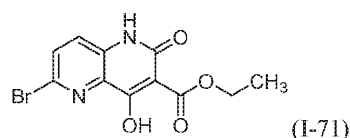


[0514]

[0515] 밀봉된 튜브에서, 1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (250 mg, 1.243 mmol) 및 옥시염화인 (2 mL, 21.46 mmol)을 95°C에서 5시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 빙수에 부은 다음, 고체 NaHCO₃을 첨가하여 중화시켰다. 생성된 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 20 mL)으로 추출하고, 유기 층을 합하고, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 갈색 고체 (105 mg, 38.5% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 X 50mm, 3 μm 입자; 이동상 A: 10:90 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 2.3분, 220.0 (MH⁺). ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.80 (dd, J=4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.6, 4.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H).

[0516] 중간체 71

[0517] 에틸 6-브로모-4-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르복실레이트



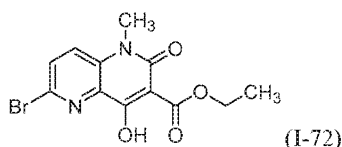
[0518]

[0519] 디클로로메탄 (10 mL) 중 에틸 3-아미노-6-브로모피콜리네이트 (500 mg, 2.040 mmol) 및 DIPEA (1.069 mL, 6.12 mmol)의 용액에, 에틸 3-클로로-3-옥소프로파노에이트 (0.313 mL, 2.448 mmol)를 0°C에서 적가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 21 wt%의 에탄올 중 소듐 에톡사이드 (0.914 mL, 2.448 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응을 물을 첨가하여 킨칭하였다. 반응 혼합물을 1 N HCl 용액을 사용하여 pH~4로 산성화시켰다. 고체 물질을 용액으로부터 분리하고, 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 갈색 고체 (400 mg, 62.6% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 페노메넥스 루나 C18, 50x2, 3 μm 입자; 이동상 A: 5% 아세트니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산

모늄; 이동상 B: 95% 아세토니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40℃; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 1.5분, 312.9 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.45 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.42 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0520] 중간체 72

[0521] 에틸 6-브로모-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르복실레이트

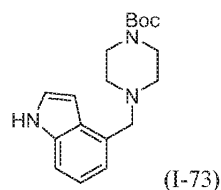


[0522]

[0523] DMF (5 mL) 중 에틸 6-브로모-4-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르복실레이트 (400 mg, 1.278 mmol)의 용액에, 미네랄 오일 중 60% 수소화나트륨 (128 mg, 3.19 mmol)을 여러 부분으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 아이오도메탄 (0.200 mL, 3.19 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응을 물을 첨가하여 킨칭하였다. 반응 혼합물을 pH~3으로의 1 N HCl 용액을 첨가하여 pH~3으로 산성화시켰다. 용액을 에틸 아세테이트 (2 x 40 mL)로 추출하고, 유기 층을 합하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 물질을 역상 정제용 HPLC를 사용하여 CH₃OH-H₂O-TFA를 용리액으로서 사용하여 정제하였다. 균질 분획을 합하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시키고, 감압 하에 농축시켜 아세토니트릴을 제거하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 40 mL)로 추출하고, 유기 층을 합하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 황색 고체 (190 mg, 45.5% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 X 50 mm, 3 μm 입자; 이동상 A: 10:90 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 3.1분, 326.8 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.54 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.49 (t, J=7.1 Hz, 3H).

[0524] 중간체 73

[0525] tert-부틸 4-((1H-인돌-4-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트

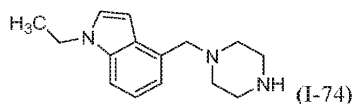


[0526]

[0527] 1H-인돌-4-카르보알데히드 (1.5 g, 10.33 mmol)를 DMF (10 mL) 중 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (2.89 g, 15.50 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 소듐 시아노보로히드라이드 (1.948 g, 31.0 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 7일 동안 교반하였다. 이어서, 물을 첨가하고, 고체 물질을 분리하고, 이를 여과에 의해 수집하였다. 조 생성물을 실리카 겔 상에서 플래쉬 크로마토그래피를 사용하고 헥산 중 35% 에틸 아세테이트를 용리액으로서 사용하여 분획화하였다. 균질한 분획을 합하고, 증발시켜 표제 화합물을 백색 고체 (405 mg, 12.43% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 페노메넥스 루나 C18 칼럼, 50x2, 3 μm 입자 이동상 A: 5% 아세토니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세토니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40℃; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 2.9분, 316 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.23 (br. s., 1H), 7.35 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.23 (br. s., 1H), 7.18 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 6.76 (br. s., 1H), 3.83 (s, 2H), 3.51-3.40 (m, 4H), 2.53-2.40 (m, 4H), 1.48 (s, 9H).

[0528] 중간체 74

[0529] 1-에틸-4-(피페라진-1-일메틸)-1H-인돌 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)

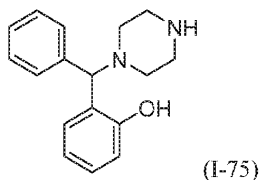


[0530]

[0531] 수소화나트륨 (0.061 g, 1.522 mmol, 미네랄 오일 중 60%)을 DMF (5 mL) 중 tert-부틸 4-((1H-인돌-4-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (0.4 g, 1.268 mmol)의 용액에 0℃에서 여러 부분으로 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 30분 동안 교반하였다. 이어서, 에틸 아이오다이드 (0.205 mL, 2.54 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 다음, 물을 첨가하여 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 40 mL)로 추출하였다. 추출물을 합하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 물질을 정제용 HPLC를 사용하고 아세토니트릴-물-TFA를 용리액으로서 사용하여 분획화하였다. 균질 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 암갈색 농후한 오일을 수득하였다. 이 물질을 디클로로메탄 (3 mL) 중에 용해시키고, TFA (1 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 이것을 진공 하에 농축시켜 암자색 오일을 수득하였다. 이 물질을 역상 정제용 HPLC에 의해 아세토니트릴-물-TFA를 용리액으로서 사용하여 분획화하였다. 균질 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 점성의 자주색 오일 (373 mg, 62.4% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 X 50 mm, 3 μm 입자; 이동상 A: 10:90 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 1.9분, 244 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.60 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.0 Hz, 1H), 7.35-7.15 (m, 2H), 6.74 (d, J=2.7 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.68-3.43 (m, 8H), 1.45 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[0532] 중간체 75

[0533] 2-(페닐(피페라진-1-일)메틸)페놀

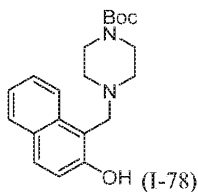


[0534]

[0535] 둥근 바닥 플라스크에서, 페닐보론산 (1.309 g, 10.74 mmol), 살리실알데히드 (1.311 g, 10.74 mmol) 및 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (2 g, 10.74 mmol)를 DMF (12 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 오일 조 중에서 120℃에서 주말 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 황색 점성 오일을 수득하였다. 이 오일을 용리액으로서의 헥산 중 실리카 겔 및 20% 에틸 아세테이트를 사용하여 플래쉬 크로마토그래피로 처리하였다. 균질 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 보호된 유도체를 황색 오일로서 수득하였다. 이 물질을 디클로로메탄 (10 mL) 중에 용해시키고, TFA (5 mL)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반하고, 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 중에 용해시켰다. 이 혼합물을 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트로 연화처리하고, 고체를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물을 회백색 분말 (0.506 g, 17.56% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 X 50mm, 3 μm 입자; 이동상 A: 10:90 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 2.5분, 267.3 (M-H⁻). ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.55-7.43 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.08 (td, J=7.7, 1.5 Hz, 1H), 6.86-6.66 (m, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.28 (t, J=5.3 Hz, 4H), 2.84-2.61 (m, 4H).

[0536] 중간체 78

[0537] tert-부틸 4-((2-히드록시나프탈렌-1-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트



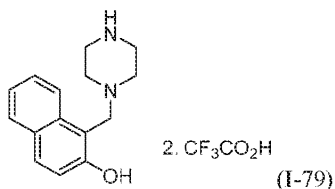
[0538]

[0539] 2-히드록시-1-나프탈알데히드 (600 mg, 3.48 mmol)를 DMF (10 mL) 중 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (779 mg, 4.18 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로 히드라이드 (657 mg, 10.45 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 6일 동안 교반하였다. 반응을 물을 첨가하여 킨칭하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 40 mL)로 추출하였다. 유기 층을 합하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 이 물질을 역상 정제용 HPLC를 사용하고 아세토니트릴-물-TFA를 용리액으로서 사용하여 분획화하였다. 균질 분획을 수집하고, 포화 NaHCO₃ 용액으로 중화시킨 다음, 이어서 감압 하에 농축시켜 아세토니트릴을 수득하였다. 베이지색 고체를 분리하고, 여과에 의해 수집하고, 이때 건조시켜 표제 화합물을 분말 (498 mg, 41.7% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 페노메넥스 루나 C18 칼럼, 50x2, 3 μm 입자 이동상 A: 5% 아세토니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세토니트릴: 5% 물. 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40°C; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 3.6분, 343.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.96 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.82-7.62 (m, 2H), 7.45 (td, J=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.60-3.43 (m, 4H), 2.63 (t, J=5.0 Hz, 4H), 1.48 (s, 9H).

[0540]

중간체 79

[0541] 1-(피페라진-1-일메틸)나프탈렌-2-올 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)



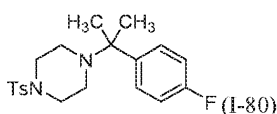
[0542]

[0543] TFA (2 mL, 26.0 mmol)를 디클로로메탄 (3 mL) 중 tert-부틸 4-((2-히드록시나프탈렌-1-일)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (494 mg, 1.443 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 자주색 고체 (670 mg, 99% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 X 50 mm, 3 μm 입자; 이동상 A: 10:90 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 2.1분, 243.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 8.03 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.39 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.67-3.56 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 4H).

[0544]

중간체 80

[0545] 1-(2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일)-4-토실피페라진



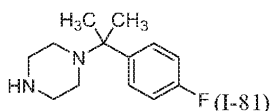
[0546]

[0547] 2-(4-플루오로페닐)프로판-2-아민 히드록로라이드 (0.5 g, 2.64 mmol), N,N-비스(2-클로로에틸)-4-메틸벤젠술폰아미드 (0.820 g, 2.77 mmol) 및 DIPEA (1.381 mL, 7.91 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 방사선 하에 125 °C에서 20시간 동안 가열하였다. 물을 첨가하고, 혼합물을 디클로로메탄 (2 x 30 mL)을 사용하여 추출하였다.

유기 층을 합하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 황색 오일을 수득하였다. 오일을 헥산 중 25% 에틸 아세테이트로 연화처리하고, 회백색 고체를 분리하고, 이를 여과에 의해 수집하여 표제 화합물 (505 mg, 50.9% 수율)을 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 페노메넥스 루나 C18, 50x2, 3 μm 입자; 이동상 A: 5% 아세토니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세토니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40℃; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 3.7분, 377.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.47 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.40 (dd, J=8.6, 5.9 Hz, 2H), 7.07 (t, J=8.8 Hz, 2H), 2.83 (br s, 4H), 2.44 (s, 7H), 1.25 (s, 6H).

[0548] 중간체 81

[0549] 1-(2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일)피페라진

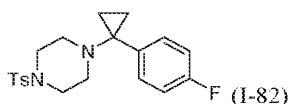


[0550]

[0551] 아세트산 중 브로민화수소 (6 mL, 33.1 mmol, 33 wt%)의 용액을 1-(2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일)-4-토실피페라진 (495 mg, 1.315 mmol) 및 4-히드록시벤조산 (545 mg, 3.94 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 주말 동안 교반하였다. 이어서, 물을 천천히 첨가하고, 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 백색 침전물이 형성되었으며, 이를 여과에 의해 수집하였다. 침전물을 냉수에 이어서 톨루엔으로 순차적으로 세척하였다. 이어서, 수성 여과물 및 세척물을 빙조에서 냉각시키고, NaOH 펠릿을 사용하여 pH>10으로 염기성 화시켰다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 20 mL)로 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO_4)시키고, 여과하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 회백색 고체 (195 mg, 66.7% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 페노메넥스 루나 C18, 50x2, 3 μm 입자; 이동상 A: 5% 아세토니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세토니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40℃; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 1.8분, 223.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.51 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 6.99 (t, J=8.7 Hz, 2H), 2.96-2.73 (m, 4H), 2.52-2.36 (m, 4H), 1.34 (s, 6H).

[0552] 중간체 82

[0553] 1-(1-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1-아민)히드로클로라이드

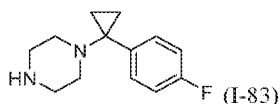


[0554]

[0555] 중간체 82를 1-(4-플루오로페닐)시클로프로판-1-아민 히드로클로라이드 (0.5 g, 2.66 mmol)를 사용하는 것 외에는 1-(2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일)피페라진을 합성하는데 사용한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 표제 화합물을 담황색 고체 (651 mg, 65.2% 수율)로서 합성하였다. 분석용 LC/MS 조건: 페노메넥스 루나 C18, 50x2, 3 μm 입자; 이동상 A: 5% 아세토니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세토니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40℃; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 3.6분, 375.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.61 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.31 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.20 (dd, J=8.4, 5.5 Hz, 2H), 7.01 (t, J=8.6 Hz, 2H), 3.15-2.78 (m, 4H), 2.58 (br m, 4H), 2.44 (s, 3H), 0.90-0.72 (m, 4H).

[0556] 중간체 83

[0557] 1-(1-(4-플루오로페닐)시클로프로필)피페라진



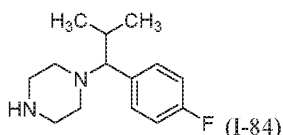
[0558]

[0559] 중간체 83을 1-(1-(4-플루오로페닐)시클로프로필)-4-토실피페라진 (600 mg, 1.602 mmol)을 사용한 것 이외에는 1-(2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일)피페라진을 합성하는데 사용한 일반적 절차에 따라 제조하여 (235 mg, 66.6% 수율)을 갈색 고체로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 페노메넥스 루나 C18, 50x2, 3 μ m 입자; 이동상 A: 5% 아세트니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세트니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40°C; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 1.8분, 221.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.34 (br s, 2H), 7.06 (br d, J=2.0 Hz, 2H), 3.01-2.13 (m, 8H), 1.20-0.37 (m, 4H).

[0560]

중간체 84

[0561] 1-(1-(4-플루오로페닐)-2-메틸프로필)피페라진 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)



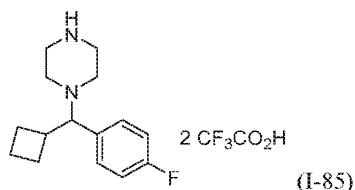
[0562]

[0563] 티타늄 (IV) 클로라이드 (디클로로메탄) (1.956 mL 중 1.0 N, 1.956 mmol)을 THF (4 mL) 중 1-(4-플루오로페닐)-2-메틸프로판-1-온 (250 mg, 1.504 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. THF (4 mL) 중 tert-부틸 피페라진-1-카복실레이트 (336 mg, 1.805 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물은 녹색에서 황색으로 색상이 변하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드 (123 mg, 1.956 mmol)를 첨가하고, 교반을 추가의 3일 동안 계속하였다. 아세트산을 첨가하여 반응을 종결시켰다. 에틸 아세테이트를 묶은 혼합물에 첨가하였다. 생성된 용액을 염수로 세척하고, 유기 층을 분리하고, 건조 (MgSO₄)시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 점성 황색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 디클로로메탄 (4 mL) 중에 용해시키고, TFA (2 mL)를 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 감압 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 역상 정제용 HPLC를 사용하여 아세트니트릴-물-TFA를 용리액으로서 사용하여 분획화하였다. 균질 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 백색 고체 (103 mg, 14.74% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 페노메넥스 루나 C18, 50x2, 3 μ m 입자; 이동상 A: 5% 아세트니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세트니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40°C; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 2.3분, 237.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.28 (dd, J=8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.19-7.01 (m, 2H), 3.33-3.17 (m, 5H), 2.78-2.60 (br m, 4H), 2.36 (dt, J=9.5, 6.6 Hz, 1H), 1.07 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.76 (d, J=6.6 Hz, 3H).

[0564]

중간체 85

[0565] 1-(시클로부틸(4-플루오로페닐)메틸)피페라진 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)



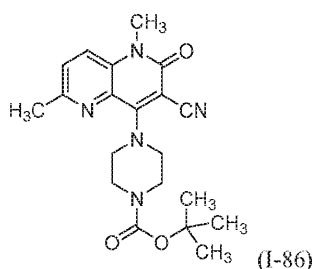
[0566]

[0567] 중간체 85를 시클로부틸(4-플루오로페닐)메탄 (300 mg, 1.683 mmol)을 사용한 것 이외에는 1-(2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일)피페라진을 합성하는데 사용한 일반적 절차에 따라 제조하였다. 표제 화합물을 백색 고체 (40.2 mg, 5.01% 수율)로서 합성하였다. 분석용 LC/MS 조건: 페노메넥스 루나 C18, 50x2, 3 μ m 입자; 이동상

A: 5% 아세토니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세토니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40℃; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 2.3분, 249.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, 메탄올-d₄) δ 7.48 (dd, J=8.6, 5.4 Hz, 2H), 7.20 (t, J=8.6 Hz, 2H), 4.22 (d, J=10.5 Hz, 1H), 3.54-3.43 (m, 4H), 3.41-3.28 (m, 2H), 3.27-3.11 (m, 3H), 2.55-2.29 (m, 1H), 2.16 (quin, J=9.8 Hz, 1H), 2.06-1.88 (m, 1H), 1.86-1.72 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.60-1.46 (m, 1H).

[0568] 중간체 86

[0569] tert-부틸 4-(3-시아노-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트

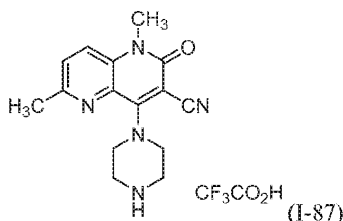


[0570]

[0571] 중간체 86을 중간체 55 및 61에 대해 기재된 일반적 방법에 의해 제조하였다. LCMS. [주입 부피 = 3 μL, 출발 %B = 2, 최종 %B = 98, 구배 시간 = 1.5분, 유량 = 0.8 mL/분, 파장 = 220 nm, 용매 쌍 = 물/아세토니트릴/TFA, 용매 A = 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B = 100% 아세토니트릴/0.05% TFA, 칼럼 = 워터스 액티비티 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7U MW1, 오븐 온도 = 40] RT = 1.170분. (M+H)⁺ = 384.05

[0572] 중간체 87

[0573] 1,6-디메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 2,2,2-트리플루오로아세트이트

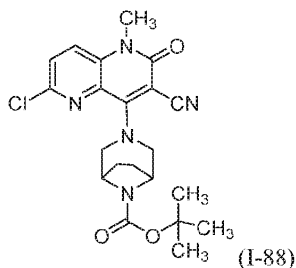


[0574]

[0575] tert-부틸 4-(3-시아노-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일) 피페라진-1-카르복실레이트 (26 mg, 0.068 mmol)를 DCM (1 mL) 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (1.045 mL, 13.56 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 약 1시간 동안 교반하였다. 용매 및 과량의 산을 진공 하에 제거하여 생성물을 오일로서 수득하였다. LCMS. [주입 부피 = 3 μL, 출발 %B = 2, 최종 %B = 98, 구배 시간 = 1.5분, 유량 = 0.8 mL/분, 파장 = 220 nm, 용매 쌍 = 물/아세토니트릴/TFA, 용매 A = 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B = 100% 아세토니트릴 /0.05% TFA, 칼럼 = 워터스 액티비티 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7U MW1, 오븐 온도 = 40] RT = 0.799분. (M+H)⁺ = 284.05 (유리 염기).

[0576] 중간체 88

[0577] tert-부틸 (1R,5S)-3-(6-클로로-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트



[0578]

[0579]

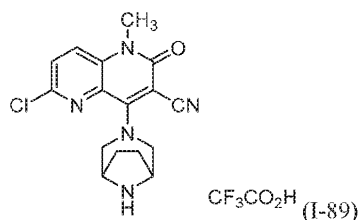
(1R,5S)-tert-부틸 3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (137 mg, 0.645 mmol)를 DMF (2 mL) 중 4,6-디클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (164 mg, 0.645 mmol) 및 트리에틸아민 (0.270 mL, 1.936 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 반응 혼합물을 실리카 겔 상에 흡착시키고, 플래쉬 크로마토그래피에 용리액으로서 EtOAc를 사용하여 적용하였다. 균질 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 생성물을 황색 고체 (200 mg)로서 수득하였다. LCMS. [주입 부피 = 3 μ L, 출발 %B = 2, 최종 %B = 98, 구배 시간 = 1.5분, 유량 = 0.8 mL/분, 파장 = 220 nm, 용매 쌍 = 물/아세트니트릴/TFA, 용매 A = 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B = 100% 아세트니트릴/0.05% TFA, 칼럼 = 워터스 액티비티 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7U MW1, 오븐 온도 = 40] RT = 1.260분. (M-tBu+H)⁺ = 373.95. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.25 (br. s., 2H), 4.12 (s, 2H), 3.61-3.47 (m, 4H), 2.22 (d, J=7.6 Hz, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

[0580]

중간체 89

[0581]

4-((1R,5S)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 2,2,2-트리플루오로아세트이트



[0582]

[0583]

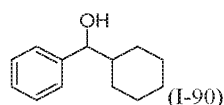
트리플루오로아세트산 (0.717 mL, 9.30 mmol)을 DCM (0.8 mL)으로 희석하고, 생성된 혼합물을 (1R,5S)-tert-부틸 3-(6-클로로-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)-3,8-디아자비시클로[3.2.1]옥탄-8-카르복실레이트 (200 mg, 0.465 mmol)가 든 플라스크에 첨가하였다. 황색 용액을 실온에서 30분 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 증발시켜 표제 화합물을 갈색 오일로서 수득하였다. LCMS. [주입 부피 = 3 μ L, 출발 %B = 2, 최종 %B = 98, 구배 시간 = 1.5분, 유량 = 0.8 mL/분, 파장 = 220 nm, 용매 쌍 = 물/아세트니트릴/TFA, 용매 A = 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B = 100% 아세트니트릴/0.05% TFA, 칼럼 = 워터스 액티비티 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7U MW1, 오븐 온도 = 40] RT = 0.756분, (M + H)⁺ = 331.00. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.14 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.23 (br d, J=11.2 Hz, 4H), 3.84 (br d, J=13.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.42 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 1.84-2.03 (m, 2H).

[0584]

중간체 90

[0585]

시클로헥실(페닐)메탄올



[0586]

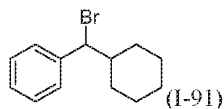
[0587]

수소화붕소나트륨 (0.201 g, 5.31 mmol)을 에탄올 (20 mL) 중 시클로헥실(페닐)메탄올 (1 g, 5.31 mmol)의 용액에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 증발시켰다. 잔류물을 DCM 중 에 용해시키고, 물 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 이어서, 유기 층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 생성물을 무색 오일 (1.01 g)로서 수득하였다. LCMS. [주입 부피 = 3 μ L, 출발 %B = 2,

최종 %B =98, 구배 시간 = 1.5분, 유량 = 0.8 mL/분, 파장 = 220 nm, 용매 쌍= 물/아세트니트릴/TFA, 용매 A = 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B = 100% 아세트니트릴/0.05% TFA, 칼럼 = 워터스 액티티 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7U MW1, 오븐 온도 = 40] RT = 1.255분. 질량은 MWt < 200이어서 관찰되지 않았다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.34-7.17 (m, 5H), 5.01 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.23 (dd, J=6.4, 4.6 Hz, 1H), 1.89-0.85 (m, 11H).

[0588] 중간체 91

[0589] 브로모(시클로헥실)메틸)벤젠

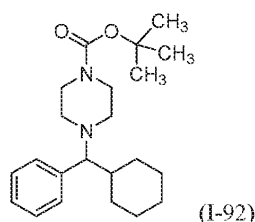


[0590]

[0591] DCM 20 mL 중 펜타브로모포스포란 (3.43 g, 7.96 mmol)의 혼합물에 DCM 10 mL 중 시클로헥실(페닐)메탄올 (1.01 g, 5.31 mmol)의 용액을 실온에서 천천히 첨가하였다. 1시간 후, 반응 혼합물을 물 (1 x 30 mL), 10% NaHSO₃ 용액 (1 x 25 mL) 및 물 (1 x 30 mL)로 세척하였다. 물질을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 증발시켜 생성물을 무색 오일 (1.32g)로서 수득하였다. LCMS. [주입 부피 = 3 μ L, 출발 %B = 2, 최종 %B =98, 구배 시간 = 1.5분, 유량 = 0.8 mL/분, 파장 = 220 nm, 용매 쌍= 물/아세트니트릴/TFA, 용매 A = 100% 물 / 0.05% TFA, 용매 B = 100% 아세트니트릴/0.05% TFA, 칼럼 = 워터스 액티티 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7U MW1, 오븐 온도 = 40] RT = 1.609분. 사용된 이온화 조건 하에 질량은 관찰되지 않았다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52-7.18 (m, 5H), 5.03 (d, J=9.3 Hz, 1H), 2.26-0.75 (m, 11H).

[0592] 중간체 92

[0593] tert-부틸 4-(시클로헥실(페닐)메틸)피페라진-1-카르복실레이트

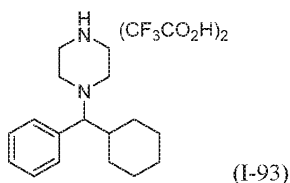


[0594]

[0595] 아세트니트릴 (10 mL) 중 탄산칼륨 (218 mg, 1.580 mmol), tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (147 mg, 0.790 mmol) 및 (브로모(시클로헥실)메틸)벤젠 (200 mg, 0.790 mmol)의 혼합물을 질소 하에 환류 하에 밤새 가열하였다. NaI을 첨가 (~2 mg)하고, 혼합물을 환류 하에 추가로 24시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과물을 증발 건조시켰다. 잔류물을 헥산 중 30% EtOAc 중에 용해시키고, 혼합물을 실리카 겔의 플러그를 통해 여과하였다. 용리된 물질을 감압 하에 증발시키고, 잔류물을 고진공 하에 1시간 동안 두어 표제 화합물 (223 mg)을 수득하였다. LCMS. [주입 부피 = 3 μ L, 출발 %B = 2, 최종 %B =98, 구배 시간 = 1.5분, 유량 = 0.8 mL/분, 파장 = 220 nm, 용매 쌍= 물/아세트니트릴/TFA, 용매 A = 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B = 100% 아세트니트릴/0.05% TFA, 칼럼 = 워터스 액티티 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7U MW1, 오븐 온도 = 40] RT = 0.857분. $(\text{M-Boc+AcOH+ACN})^+ = 403.25$.

[0596] 중간체 93

[0597] 1-(시클로헥실(페닐)메틸)피페라진 비스(2,2,2-트리플루오로아세트레이트)



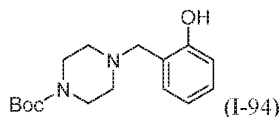
[0598]

[0599] 트리플루오로아세트산 (0.479 mL, 6.22 mmol)을 DCM (0.5 mL) 중 tert-부틸 4-(시클로헥실(페닐)메틸)피페라진

-1-카르복실레이트 (223 mg, 0.622 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. LCMS. [주입 부피 = 3 μ L, 출발 %B = 2, 최종 %B = 98, 구배 시간 = 1.5분, 유량 = 0.8 mL/분, 파장 = 220 nm, 용매 쌍 = 물/아세트니트릴/TFA, 용매 A = 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B = 100% 아세트니트릴/0.05% TFA, 칼럼 = 워터스 액티비티 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7U MW1, 오븐 온도 = 40] RT = 0.850분. (M+H)⁺ = 259.1 (유리 염기).

[0600] 중간체 94

[0601] tert-부틸 4-(2-히드록시벤질)피페라진-1-카르복실레이트

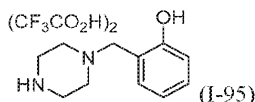


[0602]

[0603] 아세트산 (0.307 mL, 5.37 mmol)을 DCE 중 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (1 g, 5.37 mmol) 및 2-히드록시벤즈알데히드 (0.656 g, 5.37 mmol)의 용액에 4 μ m 분자체에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 (0.993 mL, 5.37 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 주말 동안 교반한 후, 반응물을 MeOH (10 mL)의 첨가에 의해 킨칭하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반하고, 여과 하였다. 여과물을 진공 하에 농축시켰다. 조 잔류물을 칼럼 크로마토그래피에 의해 용리액으로서 헥산 중 5-50% EtOAc을 사용하여 정제하였다. 균질 분획을 합하고, 감압 하에 농축시켜 표제 화합물을 연황색 오일 (684 mg)로서 수득하였다. LCMS. [주입 부피 = 3 μ L, 출발 %B = 2, 최종 %B = 98, 구배 시간 = 1.5분, 유량 = 0.8 mL/분, 파장 = 220 nm, 용매 쌍 = 물/아세트니트릴/TFA, 용매 A = 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B = 100% 아세트니트릴/0.05% TFA, 칼럼 = 워터스 액티비티 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7U MW1, 오븐 온도 = 40] RT = 0.810분. (M+H)⁺ = 293.40. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.11-9.89 (s, 1H), 7.20-7.01 (m, 2H), 6.85-6.69 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.41-3.27 (m, 4H), 2.39 (t, J=4.9 Hz, 4H), 1.48-1.34 (m, 9H).

[0604] 중간체 95

[0605] 2-(피페라진-1-일메틸)페놀 비스(2,2,2-트리플루오로아세테이트)

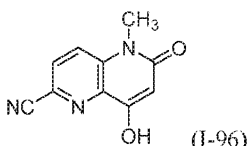


[0606]

[0607] 트리플루오로아세트산 (1.792 mL, 23.26 mmol)을 DCM (2 mL) 중 tert-부틸 4-(2-히드록시벤질)피페라진-1-카르복실레이트 (680 mg, 2.326 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시켜 생성물을 적색 오일로서 수득하였으며, 이를 정치 하에 천천히 재결정하였다. LCMS. [주입 부피 = 3 μ L, 출발 %B = 2, 최종 %B = 98, 구배 시간 = 1.5분, 유량 = 0.8 mL/분, 파장 = 220 nm, 용매 쌍 = 물/아세트니트릴/TFA, 용매 A = 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B = 100% 아세트니트릴/0.05% TFA, 칼럼 = 워터스 액티비티 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7U MW1, 오븐 온도 = 40] RT = 0.599분.

[0608] 중간체 96

[0609] 8-히드록시-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴



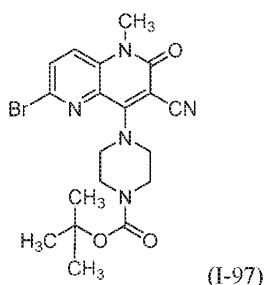
[0610]

[0611] 환류 응축기가 장착된 둥근 바닥 플라스크에서, 8-히드록시-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴 (1g, 4.97 mmol)을 아세트니트릴 (25 mL) 중에 현탁시켰다. 이 용액에 POCl₃ (6.02 mL, 64.6 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 85°C에서 3.5시간 동안 가열하였다. 반응물에 CO₂ 기체 발생이 중지될 때까지 얼음에 이어서 5 N 수성 수산화나트륨 및 포화 중탄산나트륨을 첨가하였다. 수성부를 클로로포

름으로 추출하였다. 유기부를 합하고, 1.5M K_2HPO_4 및 염수로 순차적으로 세척하였다. 건조시킨 후, 유기부를 황산나트륨 상에서 건조하고, 건조제를 추출물로부터 여과하고, 용매를 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 표제 화합물 (958 mg, 72% 수율)을 황색 녹색 고체로서 단리시켰다. LC/MS 분석은 목적 생성물과 일치하였다: 구배 시간 = 4분, 유량 = 0.8 mL/분, 파장 = 220, 용매 쌍 = ACN: 물: 아세트산암모늄, 용매 A = 5% ACN: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄, 용매 B = 95% ACN: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄, 칼럼 페노메넥스 루나 C18, 50x2, 3u, 오븐 온도 = 40. LC/MS 결과: 1.9분, 220.0 (M+H)⁺.

[0612] 중간체 97

[0613] tert-부틸 4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트

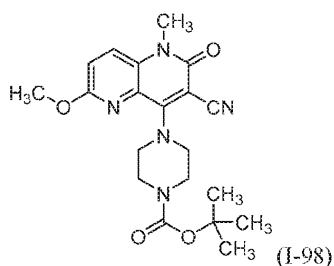


[0614]

[0615] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (5 g, 16.75 mmol)의 디메틸포름아미드 (20 mL) 용액에 tert-부틸 피페라진-1-카르복실레이트 (3.12 g, 16.75 mmol) 및 휘니그 염기 (5.85 mL, 33.5 mmol)를 첨가하였다. 다량의 침전물이 즉시 형성되었다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 침전물을 수집하고, 에테르, EtOAc, 및 DCM으로 세척하여 표제 화합물 (6.2 g, 83% 수율)을 수득하였다. LC/MS 분석을 사용하여 동일성 및 순도를 결정하였다. 주입 조건: 칼럼: 워터스 엑퀴티 BEH C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 40°C; 구배: 1.5분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 결과: 순도: >90%; 관찰치 질량: 448.1; 체류 시간: 1.4분.

[0616] 중간체 98

[0617] tert-부틸 4-(3-시아노-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일) 피페라진-1-카르복실레이트



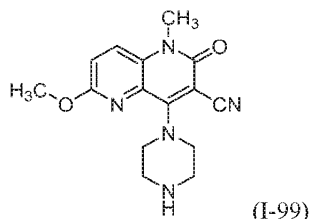
[0618]

[0619] 밀봉된 반응 바이알에서, tert-부틸 4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (500 mg, 1.115 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (12.52 mg, 0.056 mmol), 탄산세슘 (363 mg, 1.115 mmol) 및 5-[디(1-아다만틸)포스포노]-1',3',5'-트리페닐-1'h-[1,4']비피라졸 (73.9 mg, 0.112 mmol)을 진공 하에 두고 밀봉된 질소. 메탄올 (0.2 mL) 및 아세트니트릴 (4 mL)을 첨가하고, 반응물을 80°C에서 밤새 가열하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 여과하고, 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산/에틸 아세테이트, 40 g 실리카 칼럼, 30에서 100% EtOAc)를 사용하여 정제하였다. 표제 화합물을 황색 고체 (360 mg, 81% 수율)로서 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 400.05; 체류 시간: 1.69분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아

세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 400.06; 체류 시간: 1.72분.

[0620] 중간체 99

[0621] 6-메톡시-1-메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

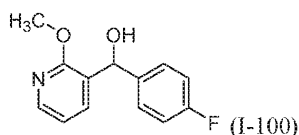


[0622]

[0623] tert-부틸 4-(3-시아노-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (350 mg, 0.876 mmol)의 디클로로메탄 (3 mL) 용액에 트리플루오로아세트산 (0.675 mL, 8.76 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 용매를 제거하고, 조 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하였다. 이 용액을 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켜 황색 고체 (250 mg, 90% 수율)를 수득하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 300.11; 체류 시간: 0.95분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 94.8%; 관찰치 질량: 300.09; 체류 시간: 0.81분.

[0624] 중간체 100

[0625] (4-플루오로페닐)(2-메톡시피리딘-3-일)메탄올

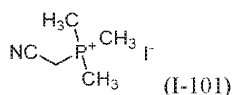


[0626]

[0627] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에서, 2-메톡시니코틴알데히드 (2.5 g, 18.23 mmol)를 THF (36.5 mL) 중에 용해시키고, 빙조에서 냉각시켰다. 5분 후, 디에틸 에테르 중 (4-플루오로페닐)브로민화마그네슘 (10.94 mL, 21.88 mmol)을 시린지를 통해 첨가하고, 반응 혼합물을 50분 동안 교반하였다. 냉각 조를 제거하고, 반응 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 반응물을 1 mL 포화 수성 염화암모늄 및 50 mL 에틸 아세테이트를 순차적으로 첨가하여 쥬청하였다. 고체를 가만히 따라 제거하였다. 용매를 회전 증발에 의해 제거하고, 조 잔류물을 실리카 겔 상에서 에틸 아세테이트 중 5-15% 메탄올에 의해 크로마토그래피하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하였다. 용매를 제거하여 (4-플루오로페닐)(2-메톡시피리딘-3-일)메탄올 (3 g, 12.22 mmol, 67.0% 수율)을 황색 고체로 수득하였다. NMR 분석은 이 물질이 > 95% 순도인 것을 나타냈다. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 8.12 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.3, 5.6 Hz, 2H), 7.05 (t, J=8.6 Hz, 2H), 6.91 (dd, J=7.3, 5.1 Hz, 1H), 5.98 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.92 (d, J=4.6 Hz, 1H).

[0628] 중간체 101

[0629] (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드

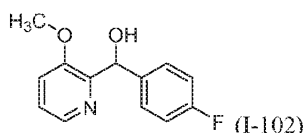


[0630]

[0631] 표제 화합물을 자라고자(Zaragoza) 및 스티븐슨(Stephensen) (J. Org. Chem. 2001, 66, 2518-2521)의 방법에 따라 제조하였다. 1 L 둥근 바닥 플라스크에서, 톨루엔 중 트리메틸 포스판 (80 mL, 80 mmol)을 THF (40 mL) 및 톨루엔 (40 mL)으로 희석하고, 빙조에서 냉각시켰다. 반응 혼합물을 격렬히 교반하면서 (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드를 적가하여 황갈색 침전물을 생성하였다. 냉각 조를 제거하고, 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 소니케이터에 두어 임의의 응괴된 고체를 부수고, 반응 혼합물을 추가 4시간 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 수집하고, 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 (17.1 g, 88%)을 수득하였다. NMR은 순수한 목적 생성물과 일치하였다. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.03 (d, $J=16.4$ Hz, 2H), 2.05 (d, $J=15.4$ Hz, 9H).

[0632] 중간체 102

[0633] (4-플루오로페닐)(3-메톡시피리딘-2-일)메탄올

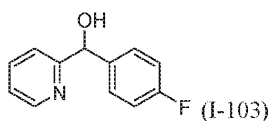


[0634]

[0635] 중간체 102를 중간체 100에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 출발 물질로부터 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) δ 8.21 (dd, $J=4.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.25 (dd, $J=8.3, 4.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J=8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.01-6.94 (m, 2H), 5.94 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 5.50 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

[0636] 중간체 103

[0637] (4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메탄올

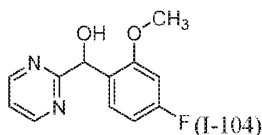


[0638]

[0639] 중간체 103을 중간체 100에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 출발 물질로부터 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) δ 8.59 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J=7.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=8.6, 5.4$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J=7.2, 5.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.04 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.75 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 5.43-5.14 (m, 1H).

[0640] 중간체 104

[0641] (4-플루오로-2-메톡시페닐)(피리미딘-2-일)메탄올

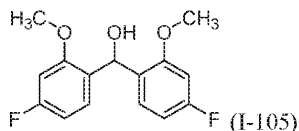


[0642]

[0643] 중간체 104를 중간체 100에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 출발 물질로부터 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) δ 8.77 (d, $J=4.9$ Hz, 2H), 7.24 (t, $J=4.9$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J=8.9, 6.7$ Hz, 1H), 6.69-6.61 (m, 2H), 6.15 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.77 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H).

[0644] 중간체 105

[0645] 비스(4-플루오로-2-메톡시페닐)메탄올

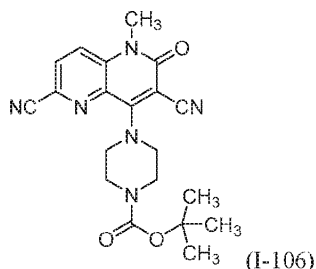


[0646]

[0647] 중간체 105를 중간체 100에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 출발 물질로부터 제조하였다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) δ 7.17 (dd, $J=8.9$, 7.0 Hz, 2H), 6.72-6.58 (m, 4H), 6.26 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.83 (s, 6H), 3.26 (br d, $J=4.4$ Hz, 1H).

[0648] 중간체 106

[0649] tert-부틸 4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트

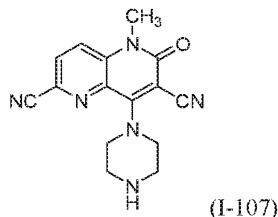


[0650]

[0651] 밀봉된 반응 바이알에서, tert-부틸 4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트 (150 mg, 0.335 mmol), 아연 (2.92 mg, 0.045 mmol), 시안화아연 (15.72 mg, 0.134 mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센-팔라듐(ii)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (54.6 mg, 0.067 mmol) 을 합하였다. 반응 혼합물을 진공 하에 두고, 질소 하에 밀봉하였다. 고체를 개봉하지 않은 새로운 병에서 NMP (2 mL) 중에 현탁시켰다. 반응 바이알을 80°C에서 2.5시간 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 HPLC (MeOH/물)에 의해 완충제로서 TFA를 사용하여 정제하여 목적 생성물을 황색 고체 (95 mg, 67%)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.1%; 관찰치 질량: 395.12; 체류 시간: 1.66분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.4%; 관찰치 질량: 395.15; 체류 시간: 1.66분. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.26 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.83 (br s, 4H), 3.69-3.36 (m, 3H), 1.44 (s, 9H).

[0652] 중간체 107

[0653] 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보닐트릴



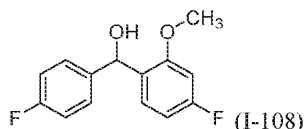
[0654]

[0655] 중간체 107을 tert-부틸 4-(3,6-디시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-카르복실레이트로부터 중간체 99에 기재된 일반적 절차에 따라 제조하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 조건: 칼럼: 워터스 액티비 BEH C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트

니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 40℃; 구배: 1.5분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 결과: 순도: 91%; 관찰치 질량: 294.8, 체류 시간: 0.87분.

[0656] 중간체 108

[0657] (4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메탄올

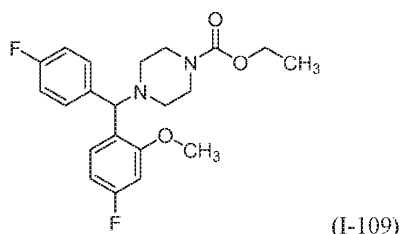


[0658]

[0659] 중간체 108을 중간체 100에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 출발 물질로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 7.35 (dd, $J=8.3, 5.6$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.71-6.58 (m, 2H), 6.03 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.78 (d, $J=4.9$ Hz, 1H, OH).

[0660] 중간체 109

[0661] 에틸 4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-카르복실레이트

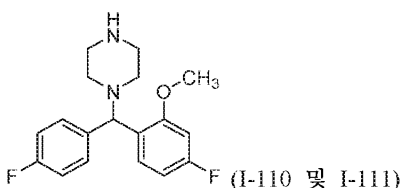


[0662]

[0663] 중간체 109를 중간체 100에 기재된 일반적 절차에 따라 적절한 출발 물질로부터 제조하였다. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 7.58-7.46 (m, 1H), 7.36 (dd, $J=8.3, 5.6$ Hz, 2H), 6.96 (t, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.67 (td, $J=8.3, 2.2$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J=10.8, 2.2$ Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.19-4.08 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (br t, $J=4.6$ Hz, 4H), 2.46-2.24 (m, 4H), 1.26 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

[0664] 중간체 110 및 111

[0665] 1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진



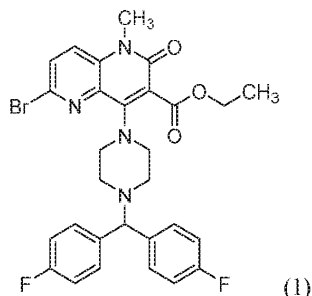
[0666]

[0667] 500 mL 둥근 바닥 플라스크에서, 에틸 4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-카르복실레이트 (3.6 g, 9.22 mmol)를 물 (23.05 mL) 및 메탄올 (69.2 mL)과 혼합하였다. 다음에, 수산화칼륨 (7.76 g, 138 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 가열하고, LC/MS 분석에 의해 모니터링하였다. 환류 하에 7일 후, 반응은 완료된 것으로 나타났다. 반응 혼합물을 5 x 30 mL 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기부를 농축시키고, 디에틸 에테르 중에 재용해시키고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 제거하여 연황색 오일 2.9 g을 수득하고, 이를 고진공 하에 밤새 건조시켰다. LC/MS 및 NMR 분석은 목적 라세미 생성물과 일치하였다. 4개의 추가 수소는 ^1H NMR의 지방족 영역에 존재한다. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름- d) δ 7.54 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J=8.2, 5.6$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.66 (td, $J=8.3, 2.3$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=10.9, 2.4$ Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 3.79 (d, $J=1.1$ Hz, 3H), 2.90 (t, $J=4.8$ Hz, 4H), 2.50-2.25 (m, 4H), 1.68 (br s, 3H). 거울상이성질체를 하기 조건 하에 키랄 크로마토그래피에 의해 분리하였다: 칼럼: 키랄팩 AD-H, 30 x 250mm, 5 μm , 이동상: 10% MeOH w/0.2% DEA / 90% CO_2 , 압력: 150 bar, 온도: 30℃, 유량: 100 mL/분, UV: 275 nm, 주입: 0.5 mL (EtOH: CHCl_3 중 ~75 mg/mL (~9:1)), 분획 수집: 보충 유량이 없는 기울

기 및 수준, 제1 용리 거울상이성질체: 4.00' - 6.00', 제2 용리 거울상이성질체: 5.30' - 10.00'으로 분리하였다. 중간체 110 (1.1g, 75% 수율)을 제1 용리 거울상이성질체로서 단리시켰다. 중간체 111 (1.1g, 75% 수율)을 제2 용리 거울상이성질체로서 단리시켰다.

[0668] 실시예 1

[0669] 에틸 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르복실레이트

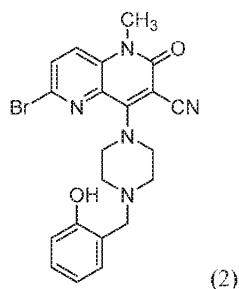


[0670]

[0671] 1,1,1-트리플루오로-N-페닐-N-(트리플루오로메틸)술포닐 메탄술폰아미드 (82 mg, 0.229 mmol)를 THF (3 mL) 중 에틸 6-브로모-4-히드록시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르복실레이트 (25 mg, 0.076 mmol) 및 DIPEA (0.053 mL, 0.306 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진 (22.04 mg, 0.076 mmol) 및 DIPEA (0.053 mL, 0.306 mmol)를 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 조 물질을 정제용 HPLC에 의해 용리액으로서 아세토니트릴-물-아세트산암모늄을 사용하여 정제하였다. 균질 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물 (4.4 mg, 9.2% 수율)을 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). LC/MS 결과: 2.6분, 597.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.3, 5.7 Hz, 4H), 7.14 (t, J=8.8 Hz, 4H), 4.51 (s, 1H), 4.27 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.42 (br s, 4H), 2.51 (br s, 4H), 1.28 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[0672] 실시예 2

[0673] 6-브로모-4-(4-(2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴



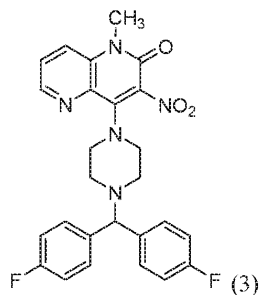
[0674]

[0675] 2-히드록시벤즈알데히드 (7.95 mg, 0.065 mmol)를 DMF (1.5 mL) 중 6-브로모-1-메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴 비스(2,2,2-트리플루오로아세트이트) (25 mg, 0.043 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로하이드라이드 (8.18 mg, 0.130 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 메탄올을 첨가하고, 생성된 혼합물을 여과한 다음, 하기 조건 하에 정제용 LC/MS를 사용하여 분획화하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 60-100% B, 이어서 100%B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 균질 분획을 합하고, 원심 증발 하에 증발시켜 표제 화합물 (9.3 mg, 44.8% 수율)을 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:

물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). LC/MS 결과: 1.9분, 454.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.00-7.94 (m, 1H), 7.93-7.88 (m, 1H), 7.19 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.13 (br t, J=7.5 Hz, 1H), 6.89-6.66 (m, 2H), 3.88 (br s, 4H), 3.70 (br s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.71 (br s, 4H).

[0676] 실시예 3

[0677] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

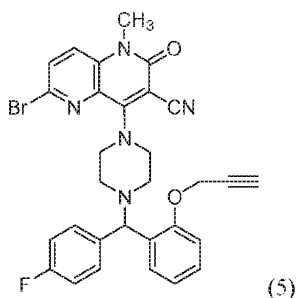


[0678]

[0679] 둥근 바닥 플라스크에서, 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (400 mg, 0.838 mmol) 및 탄산칼륨 (463 mg, 3.35 mmol)을 DMF (4189 μl) 중에서 합하였다. 아이오도메탄 (119 mg, 0.838 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 밤새 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시키고, 물로 희석하였다. 황색 고체 (0.26 g, 63%)를 여과에 의해 수집하고, 고진공 하에 건조시켰다. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (dd, J=4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 4H), 7.15 (t, J=8.8 Hz, 4H), 4.51 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.49 (br. s., 4H). ¹³C NMR (101MHz, 클로로포름-d) δ 163.2, 160.7, 155.8, 148.3, 143.2, 137.9, 137.8, 136.3, 134.6, 132.3, 129.3, 129.2, 125.8, 122.4, 115.7, 115.5, 74.5, 51.9, 50.9, 29.3. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 x 50 mm, 3.0 μm 입자; 이동상 A: 5:95 메탄올:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 메탄올:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 3.2분, 492 (M+H).

[0680] 실시예 5 내지 7

[0681] 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로페닐)[2-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐]메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[0682]

[0683] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (25 mg, 0.084 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 탄산칼륨 (23.15 mg, 0.167 mmol) 및 1-((4-플루오로페닐)(2-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐)메틸)피페라진, 2 TFA (55.1 mg, 0.126 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 35-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀸

티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.7; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 585.97. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.4; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 585.99. 표제 화합물 (29.2 mg)을 59.3% 수율로 분리시켰다. 라세미 화합물을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다.

[0684] 실시예 6 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 7 (제2 용리 이성질체)을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미 체로부터 분리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0685] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

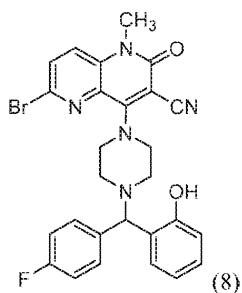
[0686] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0687] 실시예 6: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 585.99; 체류 시간: 2.32분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 585.94; 체류 시간: 1.66분. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.32; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 585.99. 실시예 6 (7.4 mg)을 15% 수율로 분리시켰다.

[0688] 실시예 7: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 585.97; 체류 시간: 2.32분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 585.96; 체류 시간: 1.66분. 실시예 7 (7.3 mg)을 14.8% 수율로 분리시켰다.

[0689] 실시예 8 내지 10

[0690] 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐



[0691]

[0692] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐 (50 mg, 0.167 mmol)의 DMF 용액 (1 mL)에 탄산칼륨 (93 mg, 0.670 mmol) 및 2-((4-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메틸)페놀, 2 TFA (86 mg, 0.167 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 60-100% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 548.05; 체류 시간: 2.24분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구

배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).
주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 548.05; 체류 시간: 1.47. 표제 라세미 화합물 (25.8 mg)을 28% 수율로 분리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[0693] 실시예 9 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 10 (제2 용리 이성질체)을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 분리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0694] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

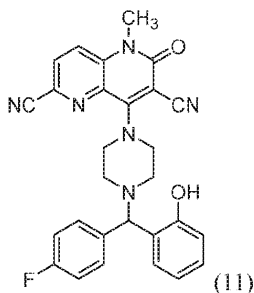
[0695] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0696] 실시예 9: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 548.11; 체류 시간: 1.78분. 주입 2 결과: 순도: 94.5%; 관찰치 질량: 548.08; 체류 시간: 2.66분. 실시예 9 (11.1 mg)를 94% 순도로 분리시켰다.

[0697] 실시예 10: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 548.08; 체류 시간: 1.78분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 548.08; 체류 시간: 2.66분. 실시예 10 (11.8 mg)을 100% 순도로 분리시켰다.

[0698] 실시예 11

[0699] 8-{4-[(4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보닐트릴



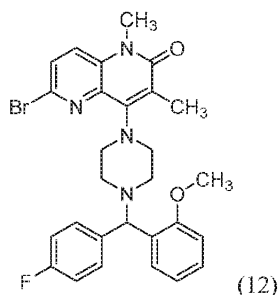
[0700]

[0701] 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보닐트릴, TFA (20 mg, 0.049 mmol), (4-플루오로페닐)보론산 (6.85 mg, 0.049 mmol), 및 2-히드록시벤즈알데히드 (5.98 mg, 0.049 mmol)의 DMF 용액 (1 mL)을 마이크로웨이브 튜브에서 밀봉하고, 150 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 일부 생성물이 형성되지만 출발 물질 (5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보닐트릴, TFA)이 남아있음을 나타냈다. 추가의 2-히드록시벤즈알데히드 (5.98 mg, 0.049 mmol) 및 (4-플루오로페닐)보론산 (6.85 mg, 0.049 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 150 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 대략 20%가 목적 생성물로 전환되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 38-78% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 495.14; 체류 시간: 1.41분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.6%; 관찰치 질량: 495.14; 체류 시간: 2.06분. 표제 화합

물 (1.5 mg)을 6.2% 수율로 단리시켰다.

[0702] 실시예 12 내지 14

[0703] 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로페닐)(2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴



[0704]

[0705] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴 (50 mg, 0.167 mmol)의 DMF 용액 (1.5 mL)에 휘니그 염기 (0.15 mL, 0.84 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 1-((4-플루오로페닐)(2-메톡시페닐)메틸) 피페라진, 2 TFA (89 mg, 0.167 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 562.12; 체류 시간: 2.46분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 562.12; 체류 시간: 1.59분. 라세미 표제 화합물 (50.4 mg)을 53.7% 수율로 단리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[0706] 실시예 13 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 14 (제2 용리 이성질체)를 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0707] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

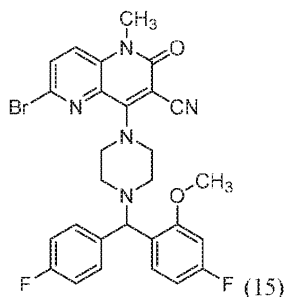
[0708] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0709] 실시예 13: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 561.99; 체류 시간: 2.4분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 562; 체류 시간: 1.55분. 실시예 13 (15.2 mg)을 16.2% 수율로 단리시켰다.

[0710] 실시예 14: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 562; 체류 시간: 2.4분. 주입 2 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 562; 체류 시간: 1.55분. 실시예 14 (15.3 mg)를 16.3% 수율로 단리시켰다.

[0711] 실시예 15 내지 17

[0712] 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴



[0713]

[0714]

6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (50 mg, 0.167 mmol)의 DMF (1.5 mL) 용액에 탄산칼륨 (93 mg, 0.670 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진, 2 TFA (92 mg, 0.167 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 침전물이 형성되었다. DMF (2 mL)를 첨가한 다음, 이어서 에틸 아세테이트를 첨가하고, 물 및 염수로 세척하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-100% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.6%; 관찰치 질량: 580.12; 체류 시간: 2.49분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 580.05; 체류 시간: 1.7분. 라세미 표제 화합물 (22.7 mg)을 23.4% 수율로 분리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[0715]

실시에 16 (제1 용리 이성질체) 및 실시에 17 (제2 용리 이성질체)을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 분리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0716]

주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0717]

실시에 16: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 580.07; 체류 시간: 2.49분. 주입 2 결과: 순도: 99.4%; 관찰치 질량: 580.09; 체류 시간: 1.66분. 실시에 16 (7.5 mg)을 7.7% 수율로 분리시켰다.

[0718]

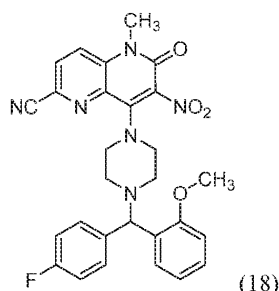
실시에 17: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 580.1; 체류 시간: 2.49분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 580.1; 체류 시간: 1.66분. 실시에 17 (7.4 mg)을 7.6% 수율로 분리시켰다.

[0719]

실시에 18 내지 20

[0720]

8-{4-[(4-플루오로페닐)(2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[0721]

[0722]

8-클로로-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (30 mg, 0.113 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.099 mL, 0.567 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 1-((4-플루오로페닐)(2-메톡시페닐)메틸)피페라진, 2 TFA (59.9 mg, 0.113 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 47-87% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 529.17; 체류 시간: 2.38분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 529.15; 체류 시간: 1.62분. 라세미 표제 화합물 (42.4 mg)을 70% 수율로 분리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[0723]

실시예 19 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 20 (제2 용리 이성질체)을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 분리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0724]

주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0725]

주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0726]

실시예 19: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 529.16; 체류 시간: 2.38분. 주입 2 결과: 순도: 99.4%; 관찰치 질량: 529.18; 체류 시간: 1.62분. 실시예 19 (9 mg)를 29% 수율로 분리시켰다.

[0727]

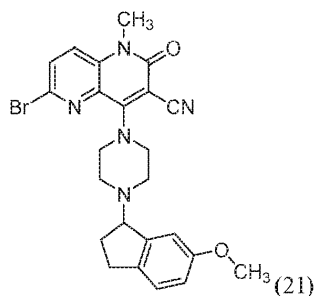
실시예 20: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 529.17; 체류 시간: 2.38분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 529.15; 체류 시간: 1.62분. 실시예 20 (9.9 mg)을 33% 수율로 분리시켰다.

[0728]

실시예 21

[0729]

6-브로모-4-[4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진-1-일]-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[0730]

[0731]

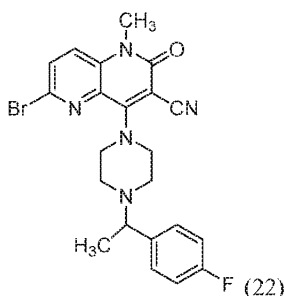
6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (50 mg, 0.167 mmol)의 DMF (1.5 mL) 용액에 탄산칼륨 (93 mg, 0.670 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 1-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진 2 TFA (77 mg, 0.167 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 40-80% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.0%; 관찰치 질량: 494.06; 체류 시간: 1.35분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.9%; 관찰치 질량: 494.08; 체류 시간: 2.09분. 표제 화합물 (19.7 mg)을 59.5% 수율로 단리시켰다.

[0732]

실시예 22-24

[0733]

6-브로모-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[0734]

[0735]

6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (20 mg, 0.067 mmol) 및 1-(1-(4-플루오로페닐)에틸) 피페라진 (27.9 mg, 0.134 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.035 mL, 0.201 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 42-82% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 470.05; 체류 시간: 2.11분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에

서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 470.05; 체류 시간: 1.3분. 표제 화합물 (19.8 mg)을 62.8% 수율로 단리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[0736] 실시예 23 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 24 (제2 용리 이성질체)을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0737] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

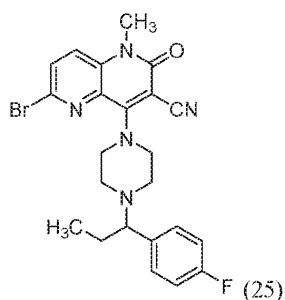
[0738] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0739] 실시예 23: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 470.06; 체류 시간: 2.11분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 470.05; 체류 시간: 1.26분. 실시예 23 (6.2 mg)을 19.7% 수율로 단리시켰다.

[0740] 실시예 24: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 470.03; 체류 시간: 2.11분. 주입 2 결과: 순도: 98.5%; 관찰치 질량: 470.04; 체류 시간: 1.26분. 실시예 24 (6.3 mg)를 20% 수율로 단리시켰다.

[0741] 실시예 25 내지 27

[0742] 6-브로모-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)프로필]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[0743]

[0744] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15 mg, 0.050 mmol)의 DMF (0.5 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.026 mL, 0.151 mmol) 및 1-(1-(4-플루오로페닐)프로필)피페라진 (22.34 mg, 0.100 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 41-81% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 484.1; 체류 시간: 1.4분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 484.06; 체류 시간: 2.26분. 라세미 표제 화합물 (20.4 mg)을 84.2% 수율로 단리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[0745] 실시예 26 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 27 (제2 용리 이성질체)을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0746] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

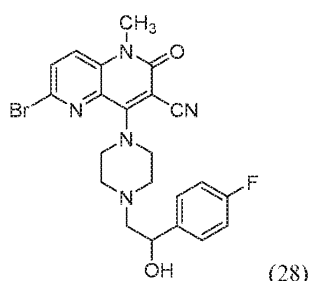
[0747] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0748] 실시예 26: 주입 1 결과: 순도: 96.7%; 관찰치 질량: 483.96; 체류 시간: 1.53분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 483.97; 체류 시간: 2.19분. 실시예 26 (7.6 mg)을 31.4% 수율로 분리시켰다.

[0749] 실시예 27: 주입 1 결과: 순도: 97.3%; 관찰치 질량: 483.96; 체류 시간: 1.34분. 주입 2 결과: 순도: 97.7%; 관찰치 질량: 483.97; 체류 시간: 2.19분. 실시예 27 (7.4 mg)을 30.6% 수율로 분리시켰다.

[0750] 실시예 28 내지 30

[0751] 6-브로모-4-{4-[2-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[0752]

[0753] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15 mg, 0.050 mmol)의 DMF (0.5 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.026 mL, 0.151 mmol) 및 1-(4-플루오로페닐)-2-(피페라진-1-일)에탄-1-올, TFA 및 2-(4-플루오로페닐)-2-(피페라진-1-일)에탄올 TFA(34.0 mg, 0.100 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 25-70% B, 이어서 100% B에서 6-분 유지; 유량: 20 mL/분. 2급 알콜 이성질체를 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 결과: 순도: 98.9%; 체류 시간: 1.16; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 485.91. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.61; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 485.93. 라세미 표제 화합물 (15.4 mg)을 62% 수율로 분리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다. 이성질체 6-브로모-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴을 또한 분리시켰다.

[0754] 실시예 29 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 30 (제2 용리 이성질체)을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 분리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0755] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

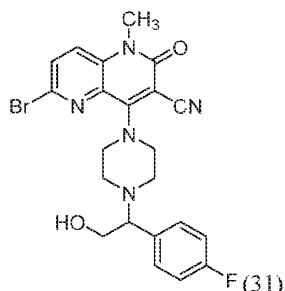
[0756] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0757] 실시예 29: 주입 1 결과: 순도: 98.3%; 관찰치 질량: 486.06; 체류 시간: 1.65분. 주입 2 결과: 순도: 98.0%; 관찰치 질량: 486.05; 체류 시간: 1.21분. 실시예 29 (6.2 mg)를 25.5% 수율로 단리시켰다.

[0758] 실시예 30: 주입 1 결과: 순도: 98.2%; 관찰치 질량: 486.06; 체류 시간: 1.65분. 주입 2 결과: 순도: 97.9%; 관찰치 질량: 486.03; 체류 시간: 1.21분. 실시예 30 (5.3 mg)을 21.8% 수율로 단리시켰다.

[0759] 실시예 31

[0760] 6-브로모-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

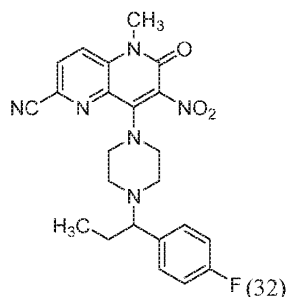


[0761]

[0762] 1급 알콜 이성질체를 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 결과: 순도: 94.2%; 체류 시간: 1.2; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 485.93. 주입 1 결과: 순도: 95.2%; 체류 시간: 1.72; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 485.95. 표제 화합물 (3.5 mg)을 14.4% 수율로 단리시켰다.

[0763] 실시예 32 내지 34

[0764] 8-{4-[1-(4-플루오로페닐)프로필]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[0765]

[0766] 8-클로로-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (20 mg, 0.076 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 1-(1-(4-플루오로페닐) 프로필)피페라진 (18.48 mg, 0.083 mmol)에 이어서 휘니그 염기 (0.040 mL, 0.227 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 40-80% B, 이어서 100% B에서 4분

유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 451.14; 체류 시간: 1.33분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 451.15; 체류 시간: 2.17분. 라세미 표제 화합물 (27.3 mg)을 79.7% 수율로 분리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 이성질체를 수득하였다.

[0767] 실시예 33 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 34 (제2 용리 이성질체)를 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 분리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

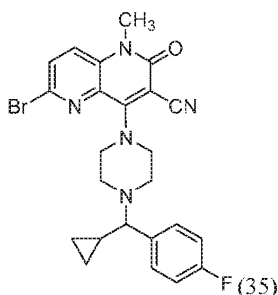
[0768] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0769] 실시예 33: 주입 1 결과: 순도: 98.9%; 관찰치 질량: 451.11; 체류 시간: 1.33분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 451.15; 체류 시간: 2.17분. 실시예 33 (7.7 mg)을 22.5% 수율로 분리시켰다.

[0770] 실시예 34: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 451.13; 체류 시간: 1.33분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 451.14; 체류 시간: 2.17분. 실시예 34 (8.4 mg)를 24.5% 수율로 분리시켰다.

[0771] 실시예 35

[0772] 6-브로모-4-{4-[시클로프로필(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



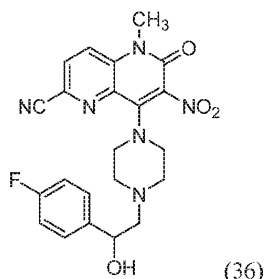
[0773]

[0774] 1-(시클로프로필(4-플루오로페닐)메틸)피페라진, TFA (23.34 mg, 0.067 mmol) 및 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (20 mg, 0.067 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.012 mL, 0.067 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 43-83% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 496.13; 체류 시간: 2.25분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220

nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 496.07; 체류 시간: 1.39분. 표제 화합물 (5.1 mg)을 15.3% 수율로 단리시켰다.

[0775] 실시예 36

[0776] 8-{4-[2-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

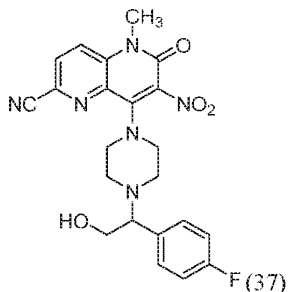


[0777]

[0778] 에탄올 (2 mL) 중 5-메틸-7-니트로-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (20 mg, 0.064 mmol) 및 2-(4-플루오로페닐) 옥시란 (26.4 mg, 0.191 mmol)의 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. DMF (2 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 110℃에서 45분 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 대략 50% 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브 중에서 120℃에서 1시간 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 목적 생성물 대략 80%가 형성되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 20-80% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 453.11; 체류 시간: 1.2분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.6%; 관찰치 질량: 453.13; 체류 시간: 1.74분. 표제 화합물 (3.2 mg)을 11.1% 수율로 단리시켰다.

[0779] 실시예 37

[0780] 8-{4-[1-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



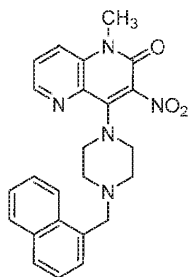
[0781]

[0782] 제2 이성질체를 8-{4-[2-(4-플루오로페닐)-2-히드록시에틸]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴의 합성에서 단리시키고, 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 20-80% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50

mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.8%; 관찰치 질량: 453.16; 체류 시간: 1.16분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 453.1; 체류 시간: 1.61분. 표제 화합물 (1.2 mg)을 4.1% 수율로 분리시켰다.

[0783] 실시예 38

[0784] 1-메틸-4-{4-[(나프탈렌-1-일)메틸]피페라진-1-일}-3-니트로-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온



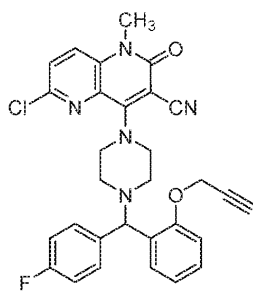
(38)

[0785]

[0786] 4-(4-(나프탈렌-1-일메틸)피페라진-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (20 mg, 0.048 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 수소화나트륨 (2.311 mg, 0.096 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 아이오도메탄 (6.02 μ l, 0.096 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 430.0; 체류 시간: 2.5분. 주입 2 결과: 순도: 94.7%; 관찰치 질량: 430.0; 체류 시간: 1.5분. 표제 화합물 (5.4 mg)을 26.2% 수율로 분리시켰다.

[0787] 실시예 39

[0788] 6-클로로-4-{4-[(4-플루오로페닐)(2-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(39)

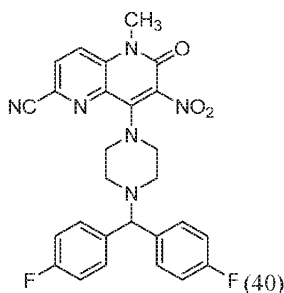
[0789]

[0790] 4,6-디클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (32 mg, 0.126 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 DIPEA (0.066 mL, 0.378 mmol)를 첨가한 다음, 이어서 1-((4-플루오로페닐)(2-(프로프-2-인-1-일옥시)

페닐)메틸)피페라진, TFA (60.7 mg, 0.139 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 진탕하여 실온에서 2시간 동안 혼합하고, LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 542.05; 체류 시간: 1.54분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 542.05; 체류 시간: 2.32분. 표제 화합물 (33.8 mg)을 49.5% 수율로 분리시켰다.

[0791] 실시예 40

[0792] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[0793]

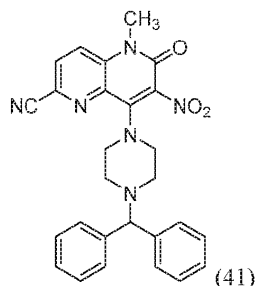
[0794] DMF를 질소로 1시간 동안 폭기하였다. 1 드램 바이알에, 아연 (0.95 mg, 0.015 mmol), 브로모(트리-tert-부틸 포스핀)팔라듐(I) 이량체 (9.96 mg, 0.013 mmol) 및 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (21.38 mg, 0.037 mmol)을 채웠다. 폭기된 DMF (0.3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 마개를 막고, 50°C 오일 조에서 15분 동안 침지시켰다. 디시아노아연 (2.86 mg, 0.024 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 마개를 막고, 50°C 오일 조에서 3시간 동안 침지시켰다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 표제 화합물 (11.4 mg)을 59.7% 수율로 분리시켰다.

[0795] 대안적 합성: 8-클로로-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴의 DMF (6 mL) 용액 (750 mg, 2.83 mmol)을 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진 (899 mg, 3.12 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 휘니그 염기 (0.990 mL, 5.67 mmol)와 합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 여과하고, 수성 아세토니트릴을 사용하는 정제용 HPLC에 의해 완충제로서 아세트산암모늄을 사용하여 정제하여 황색 고체 1.02 g을 수득하였다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 517.0; 체류 시간: 2.4분. 주입 2 결과: 순도: 98.4%; 관찰치 질량: 517.0; 체류 시간: 1.7분. ^1H NMR (500 MHz, 클로로포름-d) δ 7.88 (d,

J=8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J=8.5, 5.5 Hz, 4H), 7.02 (t, J=8.7 Hz, 4H), 4.34 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.62-3.55 (m, 4H), 2.64 (br s, 4H). ¹³C NMR (126 MHz, 클로로포름-d) δ 163.0, 161.0, 155.4, 147.0, 138.0, 137.7, 137.7, 135.9, 132.4, 129.5, 129.2, 129.2, 126.0, 123.1, 116.5, 115.8, 115.6, 74.3, 51.6, 51.2, 29.7.

[0796] 실시예 41

[0797] 8-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

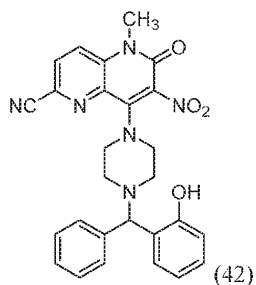


[0798]

[0799] DMF를 질소로 1시간 동안 폭기하였다. 1 드램 바이알에, 아연 (1.2 mg, 0.018 mmol), 브로모(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(i) 이량체 (16 mg, 0.021 mmol), 및 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (22.82 mg, 0.043 mmol)을 채웠다. 폭기된 DMF (0.3 mL)를 첨가하고, 혼합물을 질소 하에 마개를 막았다. 바이알을 50℃ 오일조에 15분 동안 침지시켰다. 디시아노아연 (3.7 mg, 0.032 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 질소 하에 밀봉하고, 50℃ 오일조에 3시간 동안 침지시켰다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 481.0; 체류 시간: 2.4분. 주입 2 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 481.0; 체류 시간: 1.6분. 표제 화합물 (13 mg)을 62.9% 수율로 분리시켰다.

[0800] 실시예 42

[0801] 8-(4-((2-히드록시페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



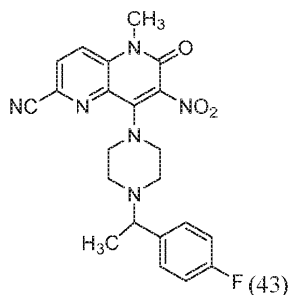
[0802]

[0803] DMF를 질소로 1시간 동안 폭기하였다. 1 드램 바이알에서, 아연 (0.95 mg, 0.015 mmol), 브로모(트리-tert-부틸포스핀)팔라듐(I) 이량체 (9.96 mg, 0.013 mmol), 및 6-브로모-4-(4-((2-히드록시페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (22.02 mg, 0.040 mmol)을 합하였다. DMF (0.3 mL)를 첨가하였다. 바이알을 질소 하에 마개를 막고, 50℃ 오일조에 15분 동안 침지시켰다. 디시아노아연 (2.86 mg,

0.024 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 질소 하에 밀봉하고, 50℃ 오일조에 3시간 동안 침지시켰다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 40-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 95.4%; 관찰치 질량: 550.0; 체류 시간: 2.3분. 주입 2 결과: 순도: 96.0%; 관찰치 질량: 550.0; 체류 시간: 1.6분. 표제 화합물 (5 mg)을 25.2% 수율로 분리시켰다.

[0804] 실시예 43 내지 45

[0805] 8-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[0806]

[0807] 8-클로로-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (20 mg, 0.060 mmol) 및 1-(1-페닐에틸)피페라진 (50.6 mg, 0.121 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.032 mL, 0.181 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 37-77% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 437.11; 체류 시간: 2.05분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 437.11; 체류 시간: 1.23분. 라세미 표제 화합물 (18 mg)을 68.7% 수율로 분리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[0808] 실시예 44 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 45 (제2 용리 이성질체)을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 분리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0809] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

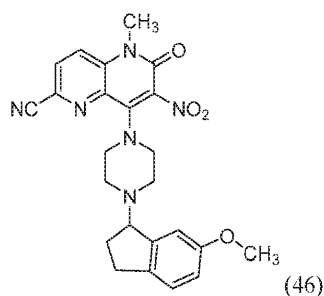
[0810] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0811] 실시예 44: 주입 1 결과: 순도: 97.5%; 관찰치 질량: 437.14; 체류 시간: 1.24분. 주입 2 결과: 순도: 98.4%; 관찰치 질량: 437.11; 체류 시간: 2.06분. 실시예 44 (6.7 mg)를 25.6% 수율로 단리시켰다.

[0812] 실시예 45: 주입 1 결과: 순도: 97.5%; 관찰치 질량: 437.14; 체류 시간: 1.24분. 주입 2 결과: 순도: 98.4%; 관찰치 질량: 437.11; 체류 시간: 2.06분. 실시예 45 (7.2 mg)를 27.5% 수율로 단리시켰다.

[0813] 실시예 46

[0814] 8-(4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

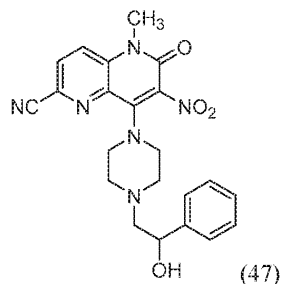


[0815]

[0816] 8-클로로-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (20 mg, 0.060 mmol) 및 1-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진 (55.7 mg, 0.121 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.032 mL, 0.181 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 41-81% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.3%; 관찰치 질량: 461.15; 체류 시간: 2.03분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 461.15; 체류 시간: 1.29분. 표제 화합물 (16.1 mg)을 58.3% 수율로 단리시켰다.

[0817] 실시예 47

[0818] 8-(4-(2-히드록시-1-페닐에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



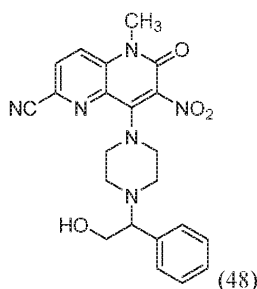
[0819]

[0820] 5-메틸-7-니트로-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (20 mg, 0.064 mmol)

1)의 에탄올 (2 mL) 혼합물에 2-페닐옥시란 (15.29 mg, 0.127 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. LC/MS 분석은 목적 생성물이 존재하지 않음을 나타냈다. DMF (2 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 100℃에서 30분 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 대략 50% 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 120℃에서 45분 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 25-75% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 435.14; 체류 시간: 1.68분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 435.16; 체류 시간: 1.16분. 표제 화합물 (7.1 mg)을 25.5% 수율로 단리시켰다.

[0821] 실시예 48

[0822] 8-(4-(2-히드록시-2-페닐에틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

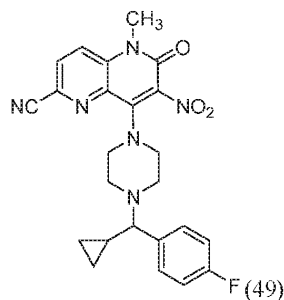


[0823]

[0824] 제2 이성질체를 8-[4-(2-히드록시-2-페닐에틸)피페라진-1-일]-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴의 합성으로부터 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 435.12; 체류 시간: 1.56분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 435.12; 체류 시간: 1.13분. 표제 화합물 (2.2 mg)을 8% 수율로 단리시켰다.

[0825] 실시예 49 내지 51

[0826] 8-(4-(시클로프로필(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[0827]

[0828]

1-(시클로프로필(4-플루오로페닐)메틸)피페라진, TFA (26.3 mg, 0.076 mmol) 및 8-클로로-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (20 mg, 0.076 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.013 mL, 0.076 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 41-81% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 32-72% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 463.12; 체류 시간: 1.35분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 463.12; 체류 시간: 2.18분. 라세미 표제 화합물 (13.7 mg)을 39% 수율로 분리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[0829]

실시에 50 (제1 용리 이성질체) 및 실시에 51 (제2 용리 이성질체)을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 분리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0830]

주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0831]

주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[0832]

실시에 50: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 463.03; 체류 시간: 1.35분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 463.03; 체류 시간: 2.15분. 실시에 50 (6.7 mg)을 19.1% 수율로 분리시켰다.

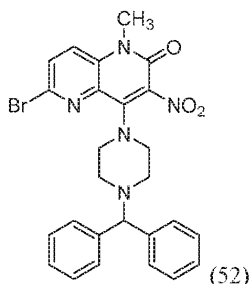
[0833]

실시에 51: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 463.02; 체류 시간: 1.35분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 463.02; 체류 시간: 2.16분. 실시에 51 (6.5 mg)을 18.5% 수율로 분리시켰다.

[0834]

실시에 52

[0835] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

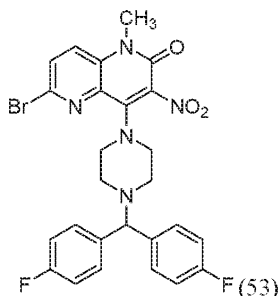


[0836]

[0837] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (20 mg, 0.063 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 DIPEA (0.033 mL, 0.188 mmol) 및 1-벤즈히드릴피페라진 (15.85 mg, 0.063 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 투명한 황색 용액을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 534.0; 체류 시간: 2.6분. 주입 2 결과: 순도: 83.0%; 관찰치 질량: 534.0; 체류 시간: 1.6분. 표제 화합물 (9.8 mg)을 29.1% 수율로 단리시켰다.

[0838] 실시예 53

[0839] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



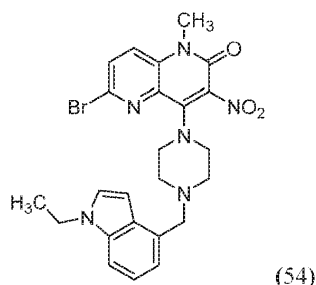
[0840]

[0841] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (20 mg, 0.063 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 DIPEA (0.033 mL, 0.188 mmol) 및 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진 (18.11 mg, 0.063 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 투명한 황색 용액을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 55-95% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서

의 UV. 주입 1 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 570.0; 체류 시간: 2.6분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 570.0; 체류 시간: 1.8분. 표제 화합물 (16.4 mg)을 45.6% 수율로 분리시켰다.

[0842] 실시예 54

[0843] 6-브로모-4-(4-((1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

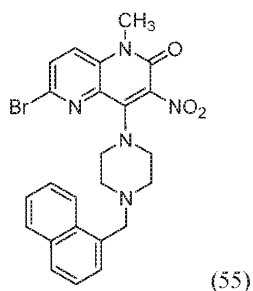


[0844]

[0845] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (20 mg, 0.063 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 DIPEA (0.033 mL, 0.188 mmol) 및 1-에틸-4-(피페라진-1-일메틸)-1H-인돌, 2 TFA (29.6 mg, 0.063 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 투명한 황색 용액을 역상 HPLC를 정제에 사용하여 정제하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 524.9; 체류 시간: 2.3분. 주입 2 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 524.9; 체류 시간: 1.5분. 표제 화합물 (14.9 mg)을 45% 수율로 분리시켰다.

[0846] 실시예 55

[0847] 6-브로모-1-메틸-4-(4-(나프탈렌-1-일메틸)피페라진-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



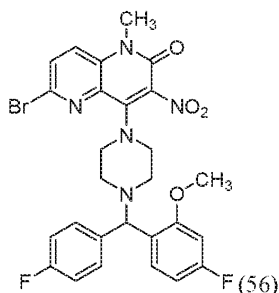
[0848]

[0849] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (20 mg, 0.063 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 1-(나프탈렌-1-일메틸) 피페라진 (17.05 mg, 0.075 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 DIPEA (0.033 mL, 0.188 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 55-95% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포

함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 508.0; 체류 시간: 2.5분. 주입 2 결과: 순도: 100%; 관찰치 질량: 508.0; 체류 시간: 1.5분. 표제 화합물 (18.3 mg)을 57.1% 수율로 단리시켰다.

[0850] 실시예 56 내지 58

[0851] 6-브로모-4-(4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0852]

[0853] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (50 mg, 0.157 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진, TFA (102 mg, 0.235 mmol) 및 DIPEA (0.082 mL, 0.471 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 18-58% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 99.0%; 체류 시간: 2.57; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 599.97. 주입 2 결과: 순도: 95.5%; 체류 시간: 1.69; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 600. 라세미 표제 화합물 (52.5 mg)을 55.7% 수율로 단리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[0854] 실시예 57 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 58 (제2 용리 이성질체)을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0855] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0856] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

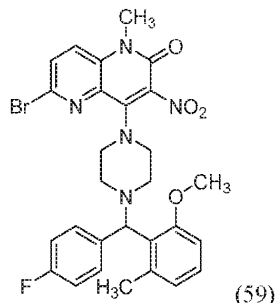
[0857] 실시예 57: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.71; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 599.95. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.76; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 599.98. 실시예 57 (13.2 mg)을 14% 수율로 단리시켰다.

[0858] 실시예 58: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.71; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 599.96. 주입

2 결과: 순도: 99.1%; 체류 시간: 1.75; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 599.98. 실시예 58 (13.7 mg)을 14.5% 수율로 단리시켰다.

[0859] 실시예 59 내지 61

[0860] 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-메톡시-6-메틸페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0861]

[0862] 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시-6-메틸페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (30 mg, 0.052 mmol)의 DMF (2 mL) 용액에 탄산세슘 (50.3 mg, 0.155 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하고, 메틸 아이오다이드 (9.66 μ l, 0.155 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 55-95% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.67; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 595.95. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.73; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 595.96. 라세미 표제 화합물 (17.1 mg)을 55.1% 수율로 단리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[0863] 실시예 60 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 61 (제2 용리 이성질체)을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0864] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

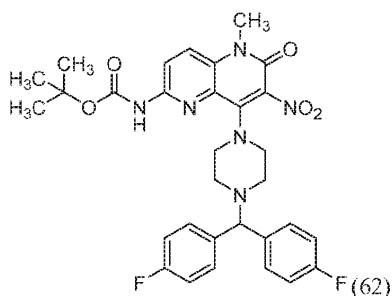
[0865] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0866] 실시예 60: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.65; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 595.97. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.67; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 595.96. 실시예 60 (5.4 mg)을 17.4% 수율로 단리시켰다.

[0867] 실시예 61: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.65; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 595.96. 실시예 61 (5.1 mg)을 16.4% 수율로 단리시켰다.

[0868] 실시예 62

[0869] tert-부틸 (8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-일)카르바메이트

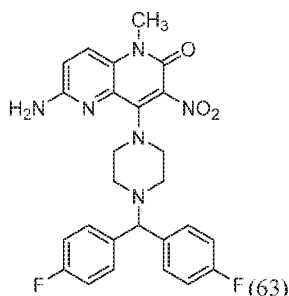


[0870]

[0871] 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0) (9.38 mg, 10.24 μ mol), 4,5-비스(디페닐포스포노)-9,9-디메틸크산텐 (17.77 mg, 0.031 mmol), tert-부틸 카르바메이트 (39.0 mg, 0.333 mmol), 탄산세슘 (125 mg, 0.384 mmol) 및 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (146 mg, 0.256 mmol)의 혼합물을 아르곤 하에 두었다. 디옥산 (2560 μ l) 및 H₂O (5.53 μ l, 0.307 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤 하에 밀봉하고, 100°C에서 밤새 가열하였다. LC/MS는 반응이 완결되었음을 나타냈다. 용매를 제거하였다. 잔류물을 바이오타지(Biotage)TM MPLC 시스템에 의해 1:1 헥산: 에틸 아세테이트; 24 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 분획을 수집하여 표제 화합물과 일치하는 담황색 필름 160 mg을 수득하였다. 10 mg의 샘플을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 60-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 98.7%; 체류 시간: 2.55; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 607.03. 주입 2 결과: 순도: 97.0%; 체류 시간: 1.79; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 607.04. 표제 화합물 (3.2 mg)을 32% 수율로 단리시켰다.

[0872] 실시예 63

[0873] 6-아미노-4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



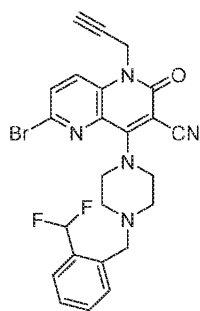
[0874]

[0875] tert-부틸 (8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-일)카르바메이트 (150 mg, 0.247 mmol)의 디클로로메탄 (3 mL) 용액을 TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)와 혼합하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC/MS는 반응이 완결되었음을 나타냈다. 용매를 제거하여 황색 고체를 수득하였다. 6 mg의 샘플을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용

LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 98.8%; 체류 시간: 2.16; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 507.1. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.7; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 507.08. 표제 화합물 (3.4 mg)을 55.9% 수율로 단리시켰다.

[0876] 실시예 64

[0877] 6-브로모-4-(4-(2-(디플루오로메틸)벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



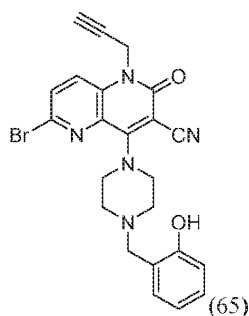
(64)

[0878]

[0879] 중합체 N,N,N-트리메틸-1-(p-톨릴)메탄암모늄 시아노보로히드라이드 (4.1 mmol/g) (35 mg, 0.144 mmol)를 2-(디플루오로메틸)벤즈알데히드 (16.05 mg, 0.103 mmol)에 첨가하였다. 디클로로메탄 (2 mL) 및 아세트산 (0.250 mL) 중 6-브로모-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴, TFA (25 mg, 0.051 mmol)의 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 512.04; 체류 시간: 2.39분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 512.05; 체류 시간: 1.68분. 표제 화합물 (16.6 mg)을 63.5% 수율로 단리시켰다.

[0880] 실시예 65

[0881] 6-브로모-4-(4-(2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[0882]

[0883]

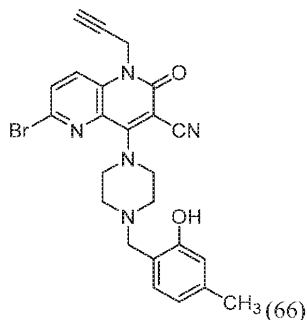
2-히드록시벤즈알데히드 (22.60 mg, 0.185 mmol), 6-브로모-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴, TFA (60 mg, 0.123 mmol) 및 소듐 시아노보로히드라이드 (15.51 mg, 0.247 mmol)의 디클로로메탄 (2 mL) 용액을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 대략 30% 전환을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 38-78% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 477.99; 체류 시간: 1.97분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 477.98; 체류 시간: 1.18분. 표제 화합물 (16.7 mg)을 28.4% 수율로 분리시켰다.

[0884]

실시예 66

[0885]

6-브로모-4-(4-(2-히드록시-4-메틸벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴



[0886]

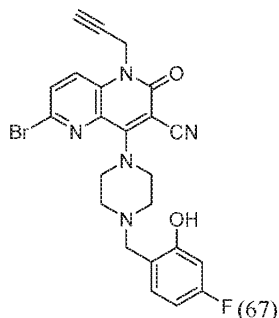
[0887]

2-히드록시-4-메틸벤즈알데히드 (7.56 mg, 0.056 mmol) 및 6-브로모-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴, TFA (18 mg, 0.037 mmol)의 DMF (2 mL) 용액을 실온에서 1시간 동안 진탕하여 혼합하였다. 소듐 시아노보로히드라이드 (4.65 mg, 0.074 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 47-87% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 492.02; 체류 시간: 2.19분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm

x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 492.05; 체류 시간: 1.33분. 표제 화합물 (8 mg)을 43.9% 수율로 단리시켰다.

[0888] 실시예 67

[0889] 6-브로모-4-(4-(4-플루오로-2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

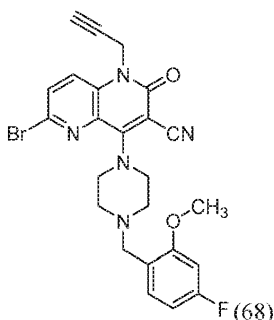


[0890]

[0891] 4-플루오로-2-히드록시벤즈알데히드 (7.78 mg, 0.056 mmol) 및 6-브로모-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴, TFA (18 mg, 0.037 mmol)의 DMF (2 mL) 용액을 실온에서 1시간 동안 진탕하여 혼합하였다. 소듐 시아노보로히드라이드 (4.65 mg, 0.074 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 42-82% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 496.05; 체류 시간: 1.28분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 496.04; 체류 시간: 2.11분. 표제 화합물 (9.8 mg)을 53.4% 수율로 단리시켰다.

[0892] 실시예 68

[0893] 6-브로모-4-(4-(4-플루오로-2-메톡시벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



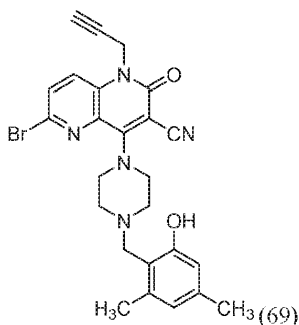
[0894]

[0895] 4-플루오로-2-메톡시벤즈알데히드 (8.56 mg, 0.056 mmol) 및 6-브로모-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴, TFA (18 mg, 0.037 mmol)의 DMF (2 mL) 용액을 실온에서 1시간 동안 진탕하여 혼합하였다. 소듐 시아노보로히드라이드 (4.65 mg, 0.074 mmol)를 첨가하였다. 반응

혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 42-82% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 510.09; 체류 시간: 2.11분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 510.07; 체류 시간: 1.41분. 표제 화합물 (4.9 mg)을 25.9% 수율로 단리시켰다.

[0896] 실시예 69

[0897] 6-브로모-4-(4-(2-히드록시-4,6-디메틸벤질)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

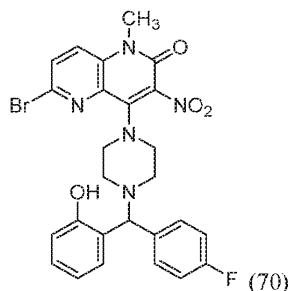


[0898]

[0899] 2-히드록시-4,6-디메틸벤즈알데히드 (11.58 mg, 0.077 mmol) 및 6-브로모-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴, TFA (25 mg, 0.051 mmol)의 DMF (2 mL) 용액을 실온에서 1시간 동안 진탕하여 혼합하였다. 소듐 시아노보로하이드라이드 (6.46 mg, 0.103 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 35-83% B, 이어서 100% B에서 6-분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 506.04; 체류 시간: 2.27분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 506.08; 체류 시간: 1.46분. 표제 화합물 (9.9 mg)을 38.3% 수율로 단리시켰다.

[0900] 실시예 70

[0901] 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0902]

[0903]

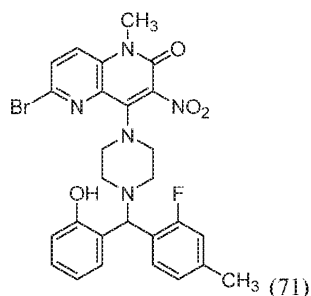
마이크로웨이브 바이알에 (4-플루오로페닐)보론산 (13.99 mg, 0.100 mmol), 살리실알데히드 (12.21 mg, 0.100 mmol) 및 6-브로모-1-메틸-3-니트로-4-(피페라진-1-일)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (36.8 mg, 0.1 mmol)을 채웠다. 반응 용기를 밀봉하고, 바이오타지™ 개시제 마이크로웨이브 오븐 내에서 150℃에서 2시간 동안 마이크로웨이브 조사하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 결과: 순도: 98.0%; 체류 시간: 1.59; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 567.99. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.42; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 568.02. 표제 화합물 (3 mg)을 5.3% 수율로 단리시켰다.

[0904]

실시예 71

[0905]

6-브로모-4-(4-((2-플루오로-4-메틸페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0906]

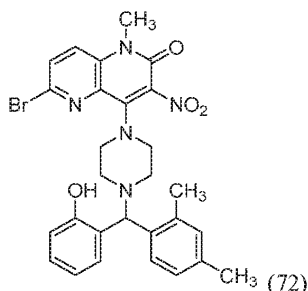
[0907]

마이크로웨이브 바이알에 (2-플루오로-4-메틸페닐)보론산 (15.39 mg, 0.100 mmol), 살리실알데히드 (12.21 mg, 0.100 mmol) 및 6-브로모-1-메틸-3-니트로-4-(피페라진-1-일)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (36.8 mg, 0.1 mmol)을 채웠다. 반응 용기를 밀봉하고, 바이오타지™ 개시제 마이크로웨이브 오븐 내에서 150℃에서 2시간 동안 마이크로웨이브 조사하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산

포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.69, 1.72; 관찰치 부가물: [M+H], 관찰치 질량: 582, 582. 주입 1 결과: 순도: 98.1%; 체류 시간: 2.51, 2.56; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 582. 표제 화합물 (2.1 mg)을 3.6% 수율로 분리시켰다.

[0908] 실시예 72

[0909] 6-브로모-4-(4-((2,4-디메틸페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

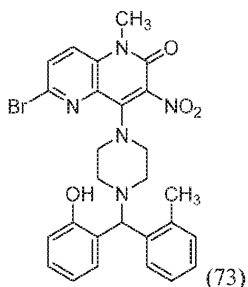


[0910]

[0911] 실시예 72를 6-브로모-4-{4-[(2-플루오로-4-메틸페닐)(2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-3-니트로-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온의 합성에 대한 일반적 방법에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.59; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 577.98. 주입 2 결과: 순도: 98.3%; 체류 시간: 1.72; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 577.99. 표제 화합물 (2.1 mg)을 3.6% 수율로 분리시켰다.

[0912] 실시예 73

[0913] 6-브로모-4-(4-((2-히드록시페닐)(o-톨릴)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



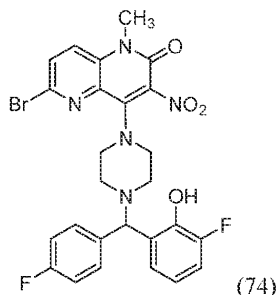
[0914]

[0915] 실시예 73을 6-브로모-4-{4-[(2-플루오로-4-메틸페닐)(2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-3-니트로-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온의 합성에 대한 일반적 방법에 따라 제조하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세

트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.48; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 564.01. 주입 2 결과: 순도: 95.2%; 체류 시간: 1.59; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 564.01. 표제 화합물 (6.2 mg)을 15% 수율로 단리시켰다.

[0916] 실시예 74 내지 76

[0917] 6-브로모-4-(4-((3-플루오로-2-히드록시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0918]

[0919] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (50 mg, 0.157 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 2-플루오로-6-((4-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메틸)페놀, TFA (99 mg, 0.235 mmol) 및 DIPEA (0.082 mL, 0.471 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 결과: 순도: 92.2%; 체류 시간: 1.73; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 585.98. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.42; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 585.95. 표제 화합물 (60.7 mg)을 65.9% 수율로 단리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 획득하였다.

[0920] 실시예 75 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 76 (제2 용리 이성질체)을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0921] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

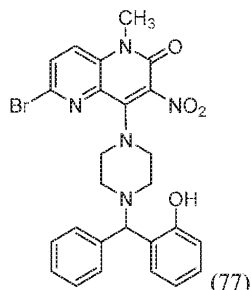
[0922] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0923] 실시예 75: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.31; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 585.97. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.7; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 585.98. 실시예 75 (21 mg)를 22.8% 수율로 단리시켰다.

[0924] 실시예 76: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.31; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 585.97. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.67, 1.7; 관찰치 부가물: [M+H], [M+H]; 관찰치 질량: 585.98, 585.98. 실시예 76 (21.8 mg)을 23.7% 수율로 단리시켰다.

[0925] 실시예 77 내지 79

[0926] 6-브로모-4-(4-((2-히드록시페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0927]

[0928] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (50 mg, 0.157 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 2-(페닐(피페라진-1-일) 메틸)페놀, TFA (90 mg, 0.235 mmol) 및 DIPEA (0.082 mL, 0.471 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 45-95% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0929] LC/MS 결과 (아세트니트릴 TFA)-2: 순도: 96.3%; 체류 시간: 1.65; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 550.

[0930] LC/MS 결과 (아세트니트릴 아세트산암모늄)-2: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.34; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 550. 라세미 표제 화합물 (27 mg)을 31% 수율로 단리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[0931] 실시예 78 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 79 (제2 용리 이성질체)을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0932] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0933] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0934] 실시예 78

[0935] LC/MS 결과 (아세트니트릴 TFA)-2: 순도: 96.3%; 체류 시간: 1.65; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 550) LC/MS 결과 (아세트니트릴 아세트산암모늄)-2: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.34; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 550. 실시예 78 (11.4 mg)을 13.2% 수율로 단리시켰다.

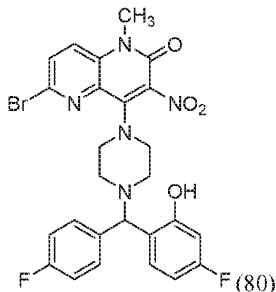
[0936] 실시예 79

[0937] LC/MS 결과 (아세트니트릴 TFA)-2: 순도: 95.4%; 체류 시간: 1.63; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량:

550.04) LC/MS 결과 (아세트니트릴 아세트산암모늄)-2:순도: 96.2%; 체류 시간: 2.35; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 550.01. 실시예 79 (11.3 mg)를 13.1% 수율로 단리시켰다.

[0938] 실시예 80 내지 82

[0939] 6-브로모-4-(4-((4-플루오로-2-히드록시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0940]

[0941] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (50 mg, 0.157 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 5-플루오로-2-((4-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메틸)페놀, TFA (99 mg, 0.235 mmol) 및 DIPEA (0.082 mL, 0.471 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 35℃에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 93.2%; 체류 시간: 2.43; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 585.96. 주입 2 결과: 순도: 91.7%; 체류 시간: 1.7; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 585.95. 라세미 표제 화합물 (17 mg)을 19% 수율로 단리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[0942] 실시예 81 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 82 (제2 용리 이성질체)를 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0943] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

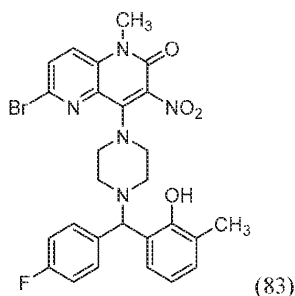
[0944] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0945] 실시예 81: 주입 1 결과: 순도: 93.2%; 체류 시간: 2.43; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 585.96. 주입 2 결과: 순도: 91.7%; 체류 시간: 1.7; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 585.95. 실시예 81 (7.2 mg)을 7.8% 수율로 단리시켰다.

[0946] 실시예 82: 주입 1 결과: 순도: 90.8%; 체류 시간: 2.43; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 585.92. 주입 2 결과: 순도: 95.9%; 체류 시간: 1.7; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 585.9. 실시예 82 (5.3 mg)를 5.8% 수율로 단리시켰다.

[0947] 실시예 83 내지 85

[0948] 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시-3-메틸페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0949]

[0950] 6-브로모-4-클로로-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (50 mg, 0.157 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 2-((4-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메틸)-6-메틸페놀 (70.7 mg, 0.235 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 DIPEA (0.027 mL, 0.157 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 결과: 순도: 96.0%; 체류 시간: 1.85; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 582. 주입 1 결과: 순도: 97.8%; 체류 시간: 2.53, 2.6; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 581.98. 라세미 표제 화합물 (15.7 mg)을 17.2% 수율로 분리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[0951] 실시예 84 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 85 (제2 용리 이성질체)를 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 분리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0952] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

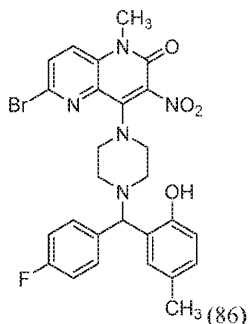
[0953] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0954] 실시예 84: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.53; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 581.96. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.84; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 581.97. 실시예 84 (5.1 mg)를 5.6% 수율로 분리시켰다.

[0955] 실시예 85: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.53; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 581.95. 주입 2 결과: 순도: 99.0%; 체류 시간: 1.83; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 581.97. 실시예 85 (5.3 mg)를 5.8% 수율로 분리시켰다.

[0956] 실시예 86

[0957] 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시-5-메틸페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0958]

[0959]

6-브로모-4-클로로-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (50 mg, 0.157 mmol)의 DMF (1.5 mL) 용액에 2-((4-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메틸)-4-메틸페놀 (70.7 mg, 0.235 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 DIPEA (0.082 mL, 0.471 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 70°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 2.0-분 유지; 유량: 0.75 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 CSH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 70°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 2.0-분 유지; 유량: 0.75 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0960]

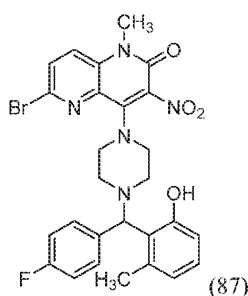
순도: 100.0%; 체류 시간: 2.5; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 582.08. 주입 2 결과: 순도: 97.4%; 체류 시간: 1.82; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 581.86. 표제 화합물 (5.3 mg)을 5.8% 수율로 단리시켰다.

[0961]

실시예 87

[0962]

6-브로모-4-((4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시-6-메틸페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0963]

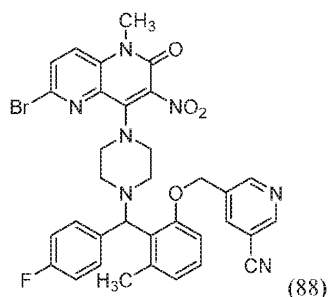
[0964]

6-브로모-4-클로로-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (100 mg, 0.314 mmol)의 DMF (2 mL) 용액에 2-((4-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메틸)-3-메틸페놀 (141 mg, 0.471 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 DIPEA (0.165 mL, 0.942 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 잔류물을 바이오타지™ MPLC 시스템에 의해 1:1 hexan: 에틸 아세테이트; 40 g 실리카 칼럼을 사용하여 정제하였다. 생성물을 함유하는 분획을 합하여 목적 황색 생성물을 수득하였다. 표제 화합물 (100 mg)을 54.7% 수율로 단리시켰다. 대략 제3의 황색 고체를 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해

건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.4; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 582. 주입 2 결과: 순도: 97.2%; 체류 시간: 1.7; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 581.94. 표제 화합물 (33.4 mg)을 단리시켰다.

[0965] 실시예 88 내지 90

[0966] 5-((2-((4-(6-브로모-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-3-메틸페녹시)메틸)니코티노니트릴



[0967]

[0968] 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시-6-메틸페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (30 mg, 0.052 mmol)의 DMF (2 mL) 용액에 탄산세슘 (50.3 mg, 0.155 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 5-(클로로메틸)니코티노니트릴 (23.58 mg, 0.155 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 75℃에서 3시간 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 대략 40% 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 75℃에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 대략 75% 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 75℃에서 추가 24 시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 거의 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 CSH C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 28분에 걸쳐 18-58% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0969] LC/MS 결과 (아세트니트릴 TFA)-3:순도: 98.7%; 체류 시간: 1.72; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 697.92 LC/MS 결과 (아세트니트릴 아세트산암모늄)-3:순도: 96.6%; 체류 시간: 2.49; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 697.9. 라세미 표제 화합물 (21.7 mg)을 59.7% 수율로 단리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[0970] 실시예 89 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 90 (제2 용리 이성질체)을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0971] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0972] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함;

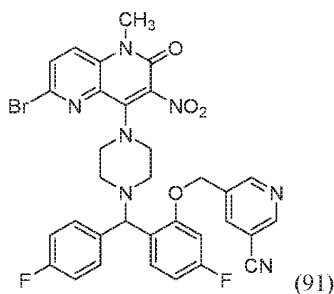
온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0973] 실시예 89: 주입 1 결과: 순도: 98.3%; 체류 시간: 2.51; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 697.93. 주입 2 결과: 순도: 99.0%; 체류 시간: 1.68; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 697.93. 실시예 89 (5.4 mg)를 14.9% 수율로 단리시켰다.

[0974] 실시예 90: 주입 1 결과: 순도: 99.2%; 체류 시간: 2.51; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 697.9. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.69; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 697.92. 실시예 90 (5.9 mg)을 16.2% 수율로 단리시켰다.

[0975] 실시예 91 내지 93

[0976] 5-((2-((4-(6-브로모-1-메틸-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)(4-플루오로페닐)메틸)-5-플루오로페녹시)메틸)니코티노니트릴



[0977]

[0978] 6-브로모-4-(4-((4-플루오로-2-히드록시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (20 mg, 0.034 mmol)의 DMF (1.6 mL) 용액에 탄산세슘 (33.3 mg, 0.102 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 5-(클로로메틸)니코티노니트릴 (15.61 mg, 0.102 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 75℃에서 밤새 가열하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 CSH C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 25분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0979] LC/MS 결과 (아세토니트릴 TFA)-2: 순도: 99.0%; 체류 시간: 1.74; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 701.88; LC/MS 결과 (아세토니트릴 아세트산암모늄)-2: 순도: 98.8%; 체류 시간: 2.4; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 701.91. 라세미 표제 화합물 (5.2 mg)을 21.8% 수율로 단리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[0980] 실시예 92 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 93 (제2 용리 이성질체)을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0981] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0982] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

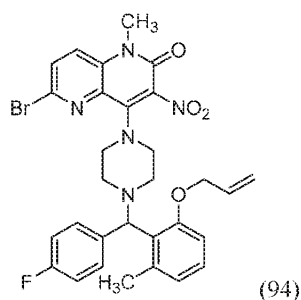
의 UV.

[0983] 실시예 92: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.4; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 701.91. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.7; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 701.81. 실시예 92 (1.4 mg)를 5.9% 수율로 분리시켰다.

[0984] 실시예 93: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.4; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 701.92. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.7; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 701.94. 실시예 93 (1.5 mg)를 6.3% 수율로 분리시켰다.

[0985] 실시예 94 내지 96

[0986] 4-(4-((2-(알릴옥시)-6-메틸페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[0987]

[0988] 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시-6-메틸페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (20 mg, 0.034 mmol)의 DMF (1.6 mL) 용액에 탄산세슘 (33.6 mg, 0.103 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20분 동안 교반하였다. 알릴 브로마이드 (8.91 μ L, 0.103 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 60°C에서 밤새 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 50-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 25분에 걸쳐 7-47% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0989] 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.59; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 621.9. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.4; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 621.92. 라세미 표제 화합물 (16.9 mg)을 79.9% 수율로 분리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 획득하였다.

[0990] 실시예 95 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 96 (제2 용리 이성질체)을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 라세미체로부터 분리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[0991] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[0992] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서

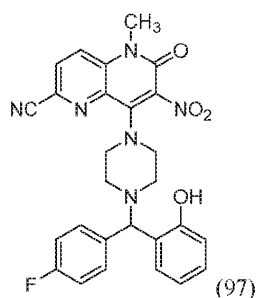
의 UV.

[0993] 실시예 95: 주입 1 결과: 순도: 97.8%; 체류 시간: 2.77; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 621.94. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.83; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 621.96. 실시예 95 (5.3 mg)를 25% 수율로 단리시켰다.

[0994] 실시예 96: 주입 1 결과: 순도: 98.4%; 체류 시간: 2.77; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 621.94. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.83; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 621.93. 실시예 96 (5.3 mg)을 25% 수율로 단리시켰다.

[0995] 실시예 97 내지 99

[0996] 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[0997]

[0998] 8-클로로-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (300 mg, 1.134 mmol)의 DMF (3 mL) 용액에 2-((4-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메틸)페놀 (390 mg, 1.360 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 탄산칼륨 (313 mg, 2.267 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 에틸 아세테이트로 희석하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 잔류물을 바이오타지™ MPLC 시스템에 의해 1:1 헥산: 에틸 아세테이트에서 100% 에틸 아세테이트; 24 g 실리카 칼럼의 구배를 사용하여 정제하였다. 분획을 수집하여 목적 생성물을 담황색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 43-83% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.17; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 514.99. 주입 2 결과: 순도: 98.1%; 체류 시간: 1.51; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 515.01. 라세미 표제 화합물 (220 mg)을 37.7% 수율로 단리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[0999] 30 mg 부분의 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 98 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 99 (제2 용리 이성질체)를 수득하였다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1000] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1001] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액유티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서

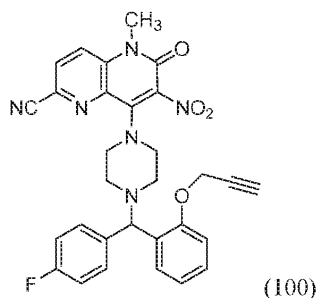
의 UV. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.55; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 515.03.

[1002] 실시예 98: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.2; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 515.03. 실시예 98 (3.3 mg)을 11% 수율로 단리시켰다.

[1003] 실시예 99: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 2.17; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 515.01. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 체류 시간: 1.5; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 515.01. 실시예 99 (4.2 mg)를 14% 수율로 단리시켰다.

[1004] 실시예 100

[1005] 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

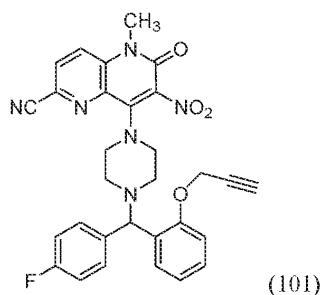


[1006]

[1007] 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸) 피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (40 mg, 0.078 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 탄산칼륨 (32.2 mg, 0.233 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 프로파르길 브로마이드 (톨루엔 중 80 wt%) (0.026 mL, 0.233 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 주말에 걸쳐 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 대략 40%의 출발 물질이 목적 생성물로 전환되었음을 나타냈다. 추가의 프로파르길 브로마이드 (톨루엔 중 80 wt%) (0.026 mL, 0.233 mmol)를 탄산세슘 (38.0 mg, 0.117 mmol)의 첨가와 함께 첨가하였다. 반응 혼합물을 75℃에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 출발 물질이 완전히 소모되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 40-85% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 553.08; 체류 시간: 1.61분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 553.07; 체류 시간: 2.41분. 라세미 표제 화합물 (13.5 mg)을 31.3%의 수율로 단리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[1008] 실시예 101

[1009] 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (제1 용리 이성질체)



[1010]

[1011]

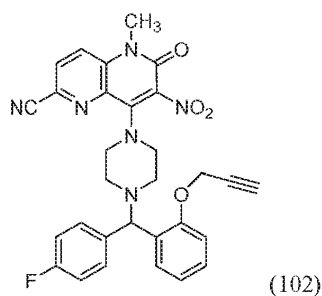
라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 553.08; 체류 시간: 1.66분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 553.12; 체류 시간: 2.33분. 표제 화합물 (4 mg)을 9.3% 수율로 단리시켰다.

[1012]

실시예 102

[1013]

8-(4-((4-플루오로페닐)(2-(프로프-2-인-1-일옥시)페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐 (제2 용리 이성질체)



[1014]

[1015]

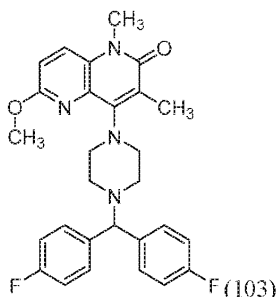
라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 40-85% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 553.07; 체류 시간: 2.33분. 표제 화합물 (3.7 mg)을 8.6% 수율로 단리시켰다.

[1016]

실시예 103

[1017]

4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐



[1018]

[1019]

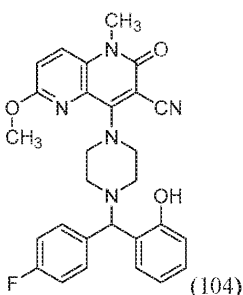
4-클로로-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (20 mg, 0.080 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.014 mL, 0.080 mmol)를 첨가한 다음, 이어서 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진 (23.10 mg, 0.080 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.0%; 관찰치 질량: 502.09; 체류 시간: 1.5분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 502.09; 체류 시간: 2.25분. 표제 화합물 (3.4 mg)을 8.5% 수율로 분리시켰다.

[1020]

실시예 104

[1021]

4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1022]

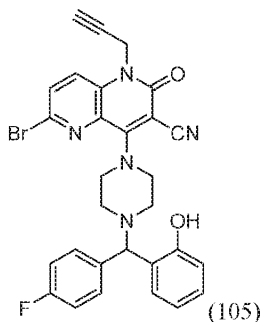
[1023]

4-클로로-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (20 mg, 0.080 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.014 mL, 0.080 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 2-((4-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메틸)페놀, 2 TFA (41.2 mg, 0.080 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 15분에 걸쳐 17-57% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 500.09; 체류 시간: 2.1분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A:

5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 500.09; 체류 시간: 1.4분. 표제 화합물 (2.2 mg)을 5.5% 수율로 단리시켰다.

[1024] 실시예 105 내지 107

[1025] 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐



[1026]

[1027] 2-히드록시벤즈알데히드 (15.07 mg, 0.123 mmol), 6-브로모-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐, TFA (60 mg, 0.123 mmol) 및 (4-플루오로페닐)보론산 (17.27 mg, 0.123 mmol)의 DMF (1 mL) 용액을 마이크로웨이브에서 150℃에서 2시간 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.3%; 관찰치 질량: 572.05; 체류 시간: 1.85분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.4%; 관찰치 질량: 572.1; 체류 시간: 2.75분. 라세미 표제 화합물 (15.3 mg)을 21.7% 수율로 단리시켰다. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 이성질체를 수득하였다.

[1028] 실시예 105의 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 106 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 107 (제2 용리 이성질체)을 수득하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1029] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

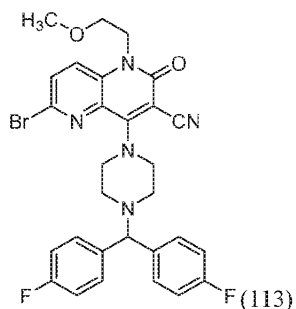
[1030] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[1031] 실시예 106: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 572.1; 체류 시간: 1.91분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 572.08; 체류 시간: 2.72분. 실시예 106 (6.8 mg)을 9.7% 수율로 단리시켰다.

[1032] 실시예 107: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 572.06; 체류 시간: 1.91분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 572.09; 체류 시간: 2.72분. 실시예 107 (7.4 mg)을 10.5% 수율로 단리시켰다.

[1033] 실시예 113

[1034] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

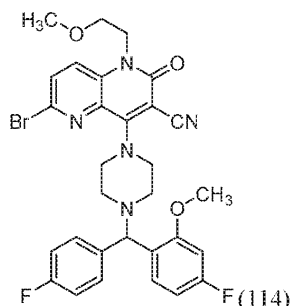


[1035]

[1036] 아세트니트릴 (1 mL) 중 트리ethyl아민 (0.017 mL, 0.123 mmol), 1-메틸피페리딘 (0.015 mL, 0.123 mmol), 및 6-브로모-4-히드록시-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (20 mg, 0.062 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드 (23.53 mg, 0.123 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 진탕하여 혼합하였다. 이어서, 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진 (35.6 mg, 0.123 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 출발 물질이 모두 소모되었음을 나타냈다. 목적 생성물을 작은 피크로서 검출하고, 정제를 위해 역상 HPLC를 사용하여 정제하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-100% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 25-65% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 594.09; 체류 시간: 1.78분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 594.1; 체류 시간: 2.56분. 표제 화합물 (1.8 mg)을 4.9% 수율로 단리시켰다.

[1037] 실시예 114 내지 116

[1038] 6-브로모-4-(4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1039]

[1040] 6-브로모-4-클로로-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (20 mg, 0.058 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.051 mL, 0.292 mmol) 및 1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진, 2 TFA (31.9 mg, 0.058 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼

합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 60-100% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 624.06; 체류 시간: 1.76분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 624.07; 체류 시간: 2.59분. 라세미 화합물, 실시예 114, (19.7 mg)를 54.4% 수율로 분리시켰다.

[1041] 실시예 114를 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 115 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 116 (제2 용리 이성질체)을 수득하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1042] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

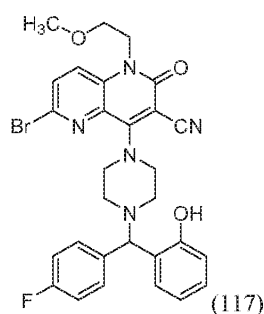
[1043] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[1044] 실시예 115: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 624.05; 체류 시간: 1.76분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 624.06; 체류 시간: 2.58분. 실시예 115 (4.5 mg)를 12.4% 수율로 분리시켰다.

[1045] 실시예 116: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 624.05; 체류 시간: 1.76분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 624.07; 체류 시간: 2.58분. 실시예 116 (4.2 mg)를 11.6% 수율로 분리시켰다.

[1046] 실시예 117

[1047] 6-브로모-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



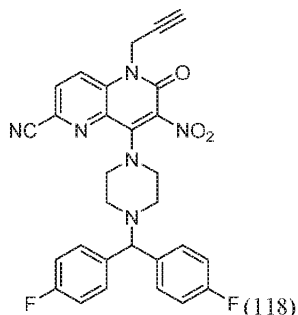
[1048]

[1049] 6-브로모-4-클로로-1-(2-메톡시에틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (20 mg, 0.058 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.041 mL, 0.234 mmol) 및 2-((4-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메틸)페놀 (16.72 mg, 0.058 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물,

10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 592.04; 체류 시간: 2.29 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 592.03; 체류 시간: 1.54분. 표제 화합물 (6.4 mg)을 18.6% 수율로 분리시켰다.

[1050] 실시예 118

[1051] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

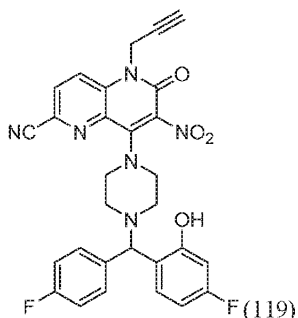


[1052]

[1053] 8-클로로-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (25 mg, 0.087 mmol)의 DMF (1.5 mL) 용액에 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진 (24.97 mg, 0.087 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 휘니그 염기 (0.08 mL, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 541.08; 체류 시간: 1.74분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 541.09; 체류 시간: 2.38분. 표제 화합물 (32.4 mg)을 68.9% 수율로 분리시켰다.

[1054] 실시예 119 내지 121

[1055] 8-(4-((4-플루오로-2-히드록시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[1056]

[1057] 8-클로로-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (25 mg, 0.087 mmol)의 DMF (1.5 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.076 mL, 0.433 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 5-플루오로-2-((4-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메틸)페놀, TFA (36.2 mg, 0.087 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 2개의 주요 피크를 획득하였음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 557.11; 체류 시간: 2.31분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 557.11; 체류 시간: 1.69분. 표제 화합물 (10.5 mg)을 21.7% 수율로 분리시켰다.

[1058] 라세미 물질의 8.37 mg 부분을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 120 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 121 (제2 용리 이성질체)을 획득하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1059] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

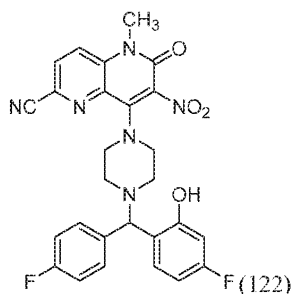
[1060] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[1061] 실시예 120: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 557.13; 체류 시간: 1.7분. 주입 2 결과: 순도: 98.6%; 관찰치 질량: 557.17; 체류 시간: 2.32분. 실시예 120 (3.5 mg)을 41.9% 수율로 분리시켰다.

[1062] 실시예 121: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 557.16; 체류 시간: 1.7분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 557.12; 체류 시간: 2.32분. 실시예 121 (3.2 mg)을 38.3% 수율로 분리시켰다.

[1063] 실시예 122

[1064] 8-(4-((4-플루오로-2-히드록시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



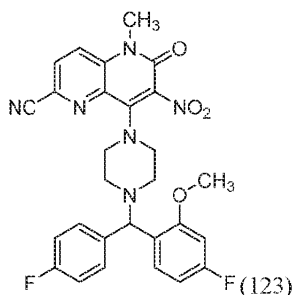
[1065]

[1066] 8-클로로-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (15 mg, 0.057 mmol)의 DMF (1.5 mL) 용액에 탄산칼륨 (23.50 mg, 0.170 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 5-플루오로-2-((4-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메틸)페놀, TFA (23.71 mg, 0.057 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 2개의 주요 피크를 획득하였음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 27분에 걸쳐 10-80% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고,

원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.2%; 관찰치 질량: 533.11; 체류 시간: 1.53분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.8%; 관찰치 질량: 533.09; 체류 시간: 2.17분. 표제 화합물 (3.4 mg)을 11.2% 수율로 분리시켰다.

[1067] 실시예 123 내지 125

[1068] 8-(4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐



[1069]

[1070] 8-클로로-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐 (30 mg, 0.113 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.099 mL, 0.567 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진, 2 TFA (61.9 mg, 0.113 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 48-88% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 547.16; 체류 시간: 2.41분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 547.15; 체류 시간: 1.67분. 라세미 표제 화합물 (18 mg)을 29.1% 수율로 분리시켰다.

[1071] 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 124 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 125 (제2 용리 이성질체)를 수득하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1072] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[1073] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 547.14; 체류 시간: 2.41분.

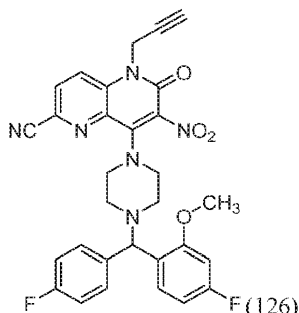
[1074] 실시예 124: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 547.15; 체류 시간: 1.66분. 주입 2 결과: 순도:

100.0%; 체류 시간: 1.66; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 547.15). 실시예 124 (8.1 mg)를 13.1% 수율로 분리시켰다.

[1075] 실시예 125: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 547.21; 체류 시간: 1.66분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 547.14; 체류 시간: 2.41분. 실시예 125 (8.1 mg)를 13.1% 수율로 분리시켰다.

[1076] 실시예 126 내지 128

[1077] 8-(4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[1078]

[1079] 8-클로로-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (25 mg, 0.087 mmol)의 DMF (1.5 mL) 용액에 1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진, 2 TFA (47.3 mg, 0.087 mmol)를 첨가한 다음, 이어서 휘니그 염기 (0.08 mL, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-100% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 571.14; 체류 시간: 2.47분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 571.17; 체류 시간: 1.73분. 라세미 표제 화합물 (21.3 mg)을 42.9% 수율로 분리시켰다.

[1080] 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 127 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 128 (제2 용리 이성질체)을 수득하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1081] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

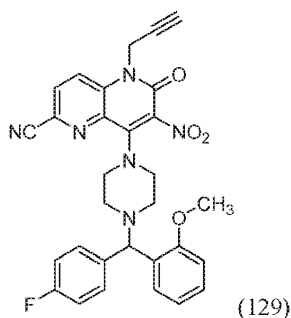
[1082] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[1083] 실시예 127: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 571.12; 체류 시간: 1.75분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 571.16; 체류 시간: 2.48분. 실시예 127 (7.7 mg)을 15.5% 수율로 분리시켰다.

[1084] 실시예 128: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 571.15; 체류 시간: 1.74분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 571.16; 체류 시간: 2.48분. 실시예 128 (7.5 mg)을 15.1% 수율로 분리시켰다.

[1085] 실시예 129 내지 131

[1086] 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-메톡시페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[1087]

[1088] 8-클로로-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (25 mg, 0.087 mmol)의 DMF (1.5 mL) 용액에 1-((4-플루오로페닐)(2-메톡시페닐)메틸)피페라진, 2 TFA (45.8 mg, 0.087 mmol)를 첨가한 다음, 이어서 휘니그 염기 (0.08 mL, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-95% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 553.15; 체류 시간: 1.67분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 553.15; 체류 시간: 2.45분. 라세미 표제 화합물 (27.3 mg)을 56.8% 수율로 단리시켰다.

[1089] 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 130 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 131 (제2 용리 이성질체)을 수득하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1090] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

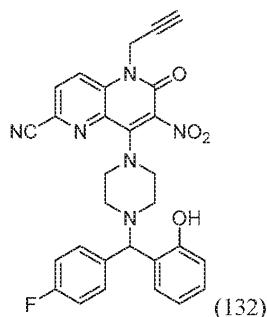
[1091] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[1092] 실시예 130: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 553.15; 체류 시간: 2.45분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 553.13; 체류 시간: 1.68분. 실시예 130 (8 mg)을 16.6% 수율로 단리시켰다.

[1093] 실시예 131: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 553.14; 체류 시간: 2.45분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 553.17; 체류 시간: 1.71분. 실시예 131 (2.3 mg)을 4.8% 수율로 단리시켰다.

[1094] 실시예 132 내지 134

[1095] 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[1096]

[1097]

8-클로로-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (25 mg, 0.087 mmol)의 DMF (1.5 mL) 용액에 2-((4-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메틸)페놀, 2 TFA (44.6 mg, 0.087 mmol)를 첨가한 다음, 이어서 휘니그 염기 (0.08 mL, 0.43 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 539.13; 체류 시간: 2.26분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 539.14; 체류 시간: 1.62분. 라세미 표제 화합물 (9.7 mg)을 20.7% 수율로 분리시켰다.

[1098]

라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 133 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 134 (제2 용리 이성질체)를 수득하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1099]

주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[1100]

주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[1101]

실시예 133: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 539.17; 체류 시간: 2.25분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 539.15; 체류 시간: 1.61분. 실시예 133 (4.3 mg)을 9.2% 수율로 분리시켰다.

[1102]

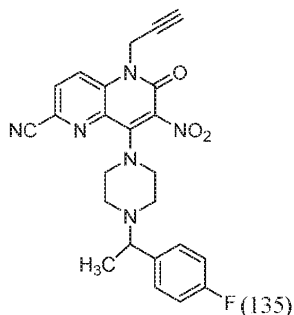
실시예 134: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 539.12; 체류 시간: 2.25분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 539.19; 체류 시간: 1.6분. 실시예 134 (2.8 mg)를 6% 수율로 분리시켰다.

[1103]

실시예 135 내지 137

[1104]

8-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[1105]

[1106]

8-클로로-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴 (20 mg, 0.055 mmol) 및 1-(1-페닐에틸) 피페라진 (46.4 mg, 0.111 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.029 mL, 0.166 mmol) 및 1-(1-페닐에틸)피페라진 (46.4 mg, 0.111 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 13-53% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 461.16; 체류 시간: 1.33분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 461.11; 체류 시간: 2.15분. 라세미 표제 화합물 (20.5 mg)을 80.9% 수율로 분리시켰다.

[1107]

라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 136 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 137 (제2 용리 이성질체)을 수득하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1108]

주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[1109]

주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[1110]

실시예 136: 주입 1 결과: 순도: 99.0%; 관찰치 질량: 461.12; 체류 시간: 1.35분. 주입 2 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 461.12; 체류 시간: 2.15분. 실시예 136 (6.1 mg)을 24.1% 수율로 분리시켰다.

[1111]

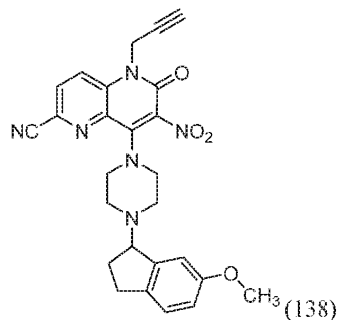
실시예 137: 주입 1 결과: 순도: 98.6%; 관찰치 질량: 461.14; 체류 시간: 1.35분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 461.13; 체류 시간: 2.15분. 실시예 137 (5.7 mg)을 22.5% 수율로 분리시켰다.

[1112]

실시예 138

[1113]

8-(4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴

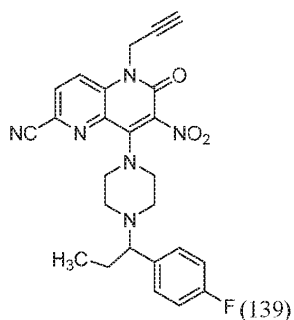


[1114]

[1115] 8-클로로-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (20 mg, 0.055 mmol) 및 휘니그 염기 (0.029 mL, 0.166 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 1-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인텐-1-일) 피페라진 (51.0 mg, 0.111 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 485.18; 체류 시간: 2.13분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 485.16; 체류 시간: 1.4분. 표제 화합물 (24 mg)을 90.1% 수율로 단리시켰다.

[1116] 실시예 139 내지 141

[1117] 8-{4-[1-(4-플루오로페닐)프로필]피페라진-1-일}-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[1118]

[1119] 8-클로로-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (20 mg, 0.055 mmol) 및 1-(1-페닐프로필) 피페라진, 2 TFA (35.9 mg, 0.083 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.048 mL, 0.277 mmol) 및 1-(1-페닐프로필)피페라진, 2 TFA (35.9 mg, 0.083 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도:

100.0%; 관찰치 질량: 475.16; 체류 시간: 1.45분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 475.16; 체류 시간: 2.29분. 라세미 표제 화합물 (15.3 mg)을 58.6% 수율로 단리시켰다.

[1120] 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 140 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 141 (제2 용리 이성질체)을 수득하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

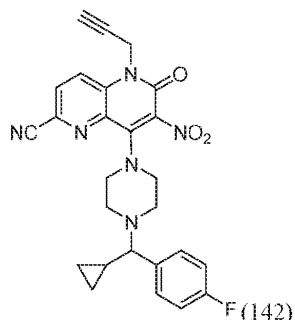
[1121] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[1122] 실시예 140: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 475.19; 체류 시간: 2.28분. 주입 2 결과: 순도: 97.3%; 관찰치 질량: 475.19; 체류 시간: 1.47분. 실시예 140 (6.9 mg)을 26.4% 수율로 단리시켰다.

[1123] 실시예 141: 주입 1 결과: 순도: 98.2%; 관찰치 질량: 475.17; 체류 시간: 2.28분. 주입 2 결과: 순도: 98.5%; 관찰치 질량: 475.18; 체류 시간: 1.47분. 실시예 141 (6.4 mg)을 24.5% 수율로 단리시켰다.

[1124] 실시예 142 내지 144

[1125] 8-(4-(시클로프로필(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[1126]

[1127] 1-(시클로프로필(4-플루오로페닐)메틸)피페라진, TFA (24.14 mg, 0.069 mmol) 및 8-클로로-7-니트로-6-옥소-5-(프로프-2-인-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (20 mg, 0.069 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.036 mL, 0.208 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 6-분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[1128] 라세미 물질을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 143 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 144 (제2 용리 이성질체)를 수득하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1129] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

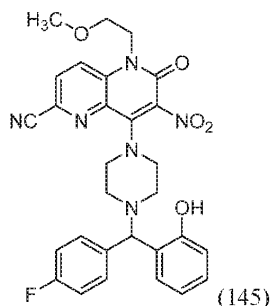
[1130] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[1131] 실시예 143: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 487.02; 체류 시간: 1.56분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 487.02; 체류 시간: 2.23분. 실시예 143 (3.8 mg)을 11.3% 수율로 단리시켰다.

[1132] 실시예 144: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 487.03; 체류 시간: 1.41분. 주입 2 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 487.03; 체류 시간: 2.23분. 실시예 144 (4 mg)를 11.9% 수율로 단리시켰다.

[1133] 실시예 145

[1134] 8-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-(2-메톡시에틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴

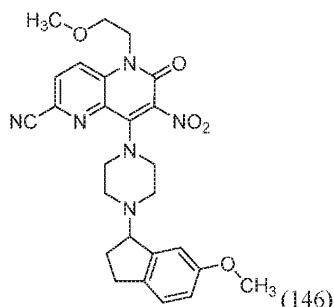


[1135]

[1136] 8-클로로-5-(2-메톡시에틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴 (5 mg, 0.016 mmol)의 DMF (0.5 mL) 용액에 휘니그 염기 (8.49 μ l, 0.049 mmol) 및 2-((4-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메틸)페놀 (9.28 mg, 0.032 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 38-78% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 559.23; 체류 시간: 1.6분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 559.19; 체류 시간: 2.27분. 표제 화합물 (1.5 mg)을 16.8% 수율로 단리시켰다.

[1137] 실시예 146

[1138] 8-(4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진-1-일)-5-(2-메톡시에틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴



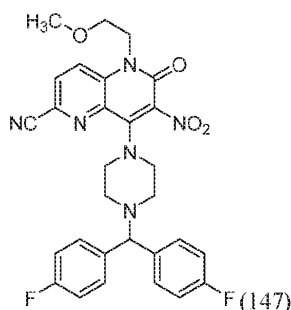
[1139]

[1140] 8-클로로-5-(2-메톡시에틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴 (15 mg, 0.049 mmol)의 DMF (0.5 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.025 mL, 0.146 mmol) 및 1-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진 (16.93 mg, 0.073 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온

에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 40-80% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 505.21; 체류 시간: 1.41분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 505.2; 체류 시간: 2.13분. 표제 화합물 (12.5 mg)을 50.6% 수율로 단리시켰다.

[1141] 실시예 147

[1142] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-(2-메톡시에틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴

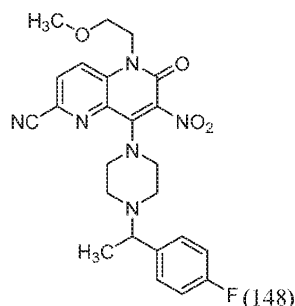


[1143]

[1144] 8-클로로-5-(2-메톡시에틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (15 mg, 0.049 mmol)의 DMF (0.5 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.025 mL, 0.146 mmol) 및 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진 (21.02 mg, 0.073 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 46-86% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 561.17; 체류 시간: 1.79분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 561.17; 체류 시간: 2.46분. 표제 화합물 (13.5 mg)을 49.1% 수율로 단리시켰다.

[1145] 실시예 148 내지 150

[1146] 8-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-5-(2-메톡시에틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[1147]

[1148] 8-클로로-5-(2-메톡시에틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴 (15 mg, 0.049 mmol)의 DMF (0.5 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.051 mL, 0.292 mmol) 및 1-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진, 2 수성 염산 (20.50 mg, 0.073 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 38-78% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 481.19; 체류 시간: 1.36분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 481.17; 체류 시간: 2.16분. 라세미 표제 화합물 (11.5 mg)을 48.8% 수율로 분리시켰다.

[1149] 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 149 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 150 (제2 용리 이성질체)을 수득하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1150] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

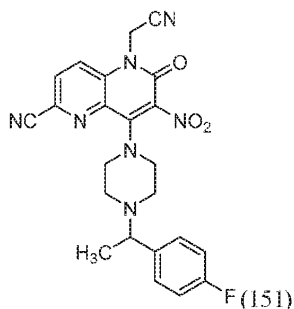
[1151] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[1152] 실시예 149: 주입 1 결과: 순도: 97.1%; 관찰치 질량: 481.18; 체류 시간: 2.17분. 주입 2 결과: 순도: 97.4%; 관찰치 질량: 481.16; 체류 시간: 1.36분. 실시예 149 (3.7 mg)를 15.7% 수율로 분리시켰다.

[1153] 실시예 150: 주입 1 결과: 순도: 97.1%; 관찰치 질량: 481.2; 체류 시간: 2.17분. 주입 2 결과: 순도: 97.3%; 관찰치 질량: 481.18; 체류 시간: 1.36분. 실시예 150 (3.6 mg)을 15.3% 수율로 분리시켰다.

[1154] 실시예 151

[1155] 5-(시아노메틸)-8-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴



[1156]

[1157]

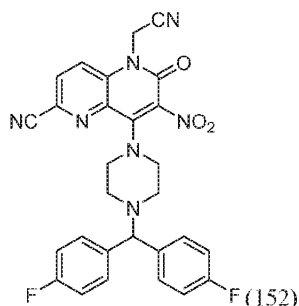
8-클로로-5-(시아노메틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (15 mg, 0.052 mmol) 의 DMF (0.5 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.027 mL, 0.155 mmol) 및 1-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진 (16.18 mg, 0.078 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응 이 대략 80% 완결되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 더 진탕하여 혼합하였다. 조 물질을 정제 용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 28-68% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 462.14; 체류 시간: 1.28분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 462.15; 체류 시간: 2.07분. 표제 화합물 (6.6 mg)을 27.5% 수율로 단리시켰다.

[1158]

실시예 152

[1159]

8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-(시아노메틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[1160]

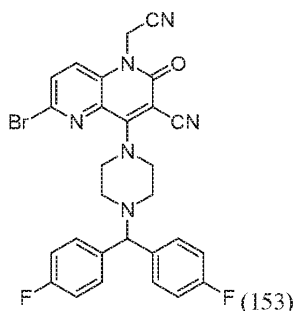
[1161]

8-클로로-5-(시아노메틸)-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (15 mg, 0.052 mmol) 의 DMF (0.5 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.027 mL, 0.155 mmol) 및 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진 (22.40 mg, 0.078 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 23분에 걸쳐 41-81% B, 이어서 100% B에서 6-분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 542.09; 체류 시간: 1.71분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물,

10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 542.11; 체류 시간: 2.32분. 표제 화합물 (5.3 mg)을 18.8% 수율로 단리시켰다.

[1162] 실시예 153

[1163] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-(시아노메틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

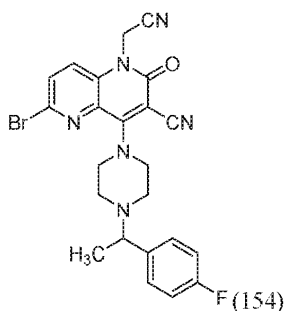


[1164]

[1165] 6-브로모-4-클로로-1-(시아노메틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15 mg, 0.046 mmol)의 DMF (0.5 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.024 mL, 0.139 mmol) 및 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진 (20.05 mg, 0.070 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 43-83% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.1%; 관찰치 질량: 577.13; 체류 시간: 2.39분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.7%; 관찰치 질량: 575.07; 체류 시간: 1.74분. 표제 화합물 (6.3 mg)을 23.8% 수율로 단리시켰다.

[1166] 실시예 154

[1167] 6-브로모-1-(시아노메틸)-4-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



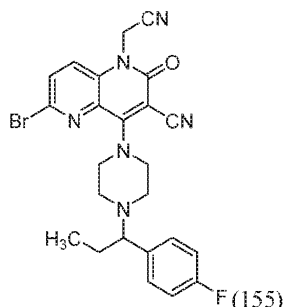
[1168]

[1169] 6-브로모-4-클로로-1-(시아노메틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15 mg, 0.046 mmol)의 DMF (0.5 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.024 mL, 0.139 mmol) 및 1-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진 (14.48 mg, 0.070 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지

C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 38-78% B, 이어서 100% B에서 6-분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 494.97; 체류 시간: 2.05분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 494.95; 체류 시간: 1.26분. 표제 화합물 (6.6 mg)을 29% 수율로 분리시켰다.

[1170] 실시예 155

[1171] 6-브로모-1-(시아노메틸)-4-(4-(1-(4-플루오로페닐)프로필)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

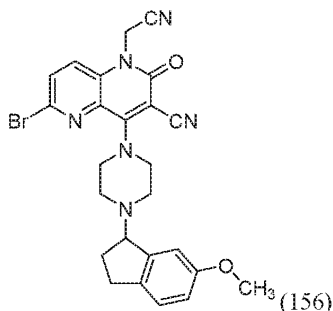


[1172]

[1173] 6-브로모-4-클로로-1-(시아노메틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15 mg, 0.046 mmol)의 DMF (0.5 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.024 mL, 0.139 mmol) 및 1-(1-(4-플루오로페닐)프로필)피페라진 (15.46 mg, 0.070 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 25분에 걸쳐 38-78% B, 이어서 100% B에서 6-분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 509.07; 체류 시간: 1.43분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 509.1; 체류 시간: 2.26분. 표제 화합물 (6.8 mg)을 29% 수율로 분리시켰다.

[1174] 실시예 156

[1175] 6-브로모-1-(시아노메틸)-4-(4-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1176]

[1177]

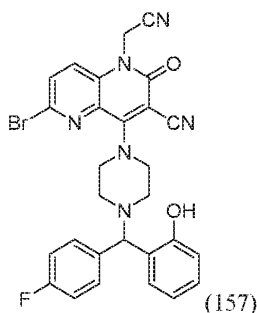
6-브로모-4-클로로-1-(시아노메틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15 mg, 0.046 mmol) 의 DMF (0.5 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.024 mL, 0.139 mmol) 및 1-(6-메톡시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진 (16.16 mg, 0.070 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 32-72% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.0%; 관찰치 질량: 519.08; 체류 시간: 2.06분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.6%; 관찰치 질량: 519.04; 체류 시간: 1.36분. 표제 화합물 (2.8 mg)을 11.7% 수율로 분리시켰다.

[1178]

실시예 157

[1179]

6-브로모-1-(시아노메틸)-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-히드록시페닐)메틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1180]

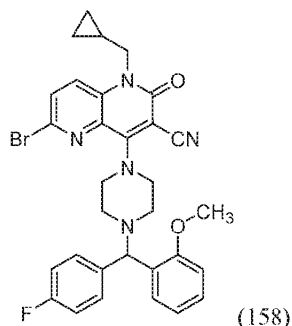
[1181]

6-브로모-4-클로로-1-(시아노메틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (25 mg, 0.077 mmol) 의 DMF (0.5 mL) 용액에 휘니그 염기 (0.040 mL, 0.232 mmol) 및 2-((4-플루오로페닐)(피페라진-1-일)메틸)페놀, TFA (37.1 mg, 0.093 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 목적 생성물이 검출되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 36-76% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 573.08; 체류 시간: 2.26분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아

세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 573.1; 체류 시간: 1.58분. 표제 화합물 (4.5 mg)을 10.2% 수율로 단리시켰다.

[1182] 실시예 158 내지 160

[1183] 6-브로모-1-(시클로프로필메틸)-4-(4-((4-플루오로페닐)(2-메톡시페닐) 메틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1184]

[1185] 6-브로모-4-클로로-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15 mg, 0.044 mmol)의 DMF (1 mL) 용액에 1-((4-플루오로페닐)(2-메톡시페닐)메틸)피페라진, TFA (18.36 mg, 0.044 mmol))를 첨가한 다음, 이어서 휘니그 염기 (0.023 mL, 0.133 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-100% B, 이어서 100% B에서 6-분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 602.08; 체류 시간: 1.78분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 602.13; 체류 시간: 2.68분. 라세미 표제 화합물 (16.8 mg)을 63.4% 수율로 단리시켰다.

[1186] 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 159 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 160 (제2 용리 이성질체)을 수득하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

[1187] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

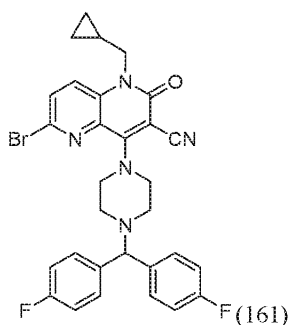
[1188] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[1189] 실시예 159: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 602.08; 체류 시간: 1.78분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 602.09; 체류 시간: 2.68분. 실시예 159 (6.6 mg)를 24.9% 수율로 단리시켰다.

[1190] 실시예 160: 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 602.08; 체류 시간: 1.78분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 602.11; 체류 시간: 2.68분. 실시예 160 (5.2 mg)을 19.6% 수율로 단리시켰다.

[1191] 실시예 161

[1192] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

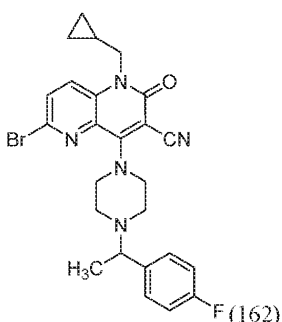


[1193]

[1194] 6-브로모-4-클로로-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15 mg, 0.044 mmol)의 DMF (15 mL) 용액에 1-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진, TFA (17.83 mg, 0.044 mmol)를 첨가한 다음, 이어서 휘니그 염기 (0.023 mL, 0.133 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 55-100% B, 이어서 100% B에서 6-분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 590.11; 체류 시간: 2.66분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 590.1; 체류 시간: 1.9분. 표제 화합물 (14.5 mg)을 55.8% 수율로 단리시켰다.

[1195] 실시예 162 내지 164

[1196] 6-브로모-1-(시클로프로필메틸)-4-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1197]

[1198] 6-브로모-4-클로로-1-(시클로프로필메틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15 mg, 0.044 mmol)의 DMF (15 mL) 용액에 1-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진, TFA (14.28 mg, 0.044 mmol)에 이어서 휘니그 염기 (0.023 mL, 0.133 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 진탕하여 혼합하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트

릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75 분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 510.07; 체류 시간: 1.49분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 510.09; 체류 시간: 2.38분. 라세미 표제 화합물 (14.8 mg)을 65.9% 수율로 분리시켰다.

[1199] 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 163 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 164 (제2 용리 이성질체)를 획득하였다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다.

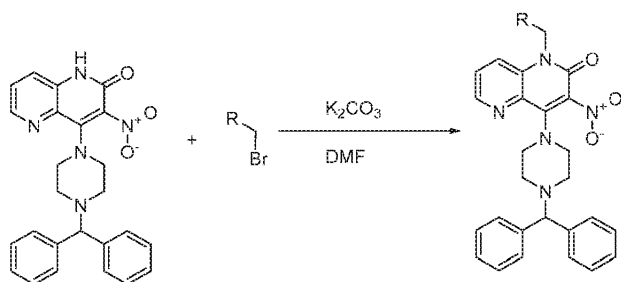
[1200] 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[1201] 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm).

[1202] 실시예 163: 주입 1 결과: 순도: 97.5%; 관찰치 질량: 510.13; 체류 시간: 2.37분. 주입 2 결과: 순도: 98.3%; 관찰치 질량: 510.11; 체류 시간: 1.51분. 실시예 163 (3.5 mg)을 15.6% 수율로 분리시켰다.

[1203] 실시예 164: 주입 1 결과: 순도: 99.0%; 관찰치 질량: 510.13; 체류 시간: 2.37분. 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 510.11; 체류 시간: 1.51분. 실시예 164 (4.5 mg)를 20% 수율로 분리시켰다.

[1204] 실시예 204 및 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-알킬-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 유사체를 제조하는 일반적인 방법:

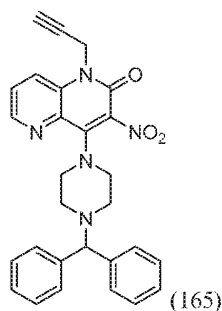


[1205]

[1206] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온의 DMF (15.5 mL) 용액을 제조하였다. 16 x 100 mm 나사식 바이알에 칭량된 각 알킬 할라이드에 0.500 mL의 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 용액, 탄산칼륨 (25 mg, 0.18 mmol), 및 교반용 막대를 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 실온에서 4시간 동안 진탕되도록 한 다음, 밤새 교반하면서 50℃로 가열하였다. 혼합물을 여과를 위해 비어있는 6-mL SPE 카트리지로 옮겨, 16 x 48 mm 나사식 바이알에 수집하였다. 반응 바이알을 각각 DMF 0.5 mL로 행구었다. 행구액을 필터 카트리지로 옮겼다. 조 혼합물을 정제용 HPLC에 의해 각 실시예에 기재된 조건을 사용하여 정제하였다.

[1207] 실시예 165

[1208] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1-(프로프-2-인-1-일)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[1209]

[1210]

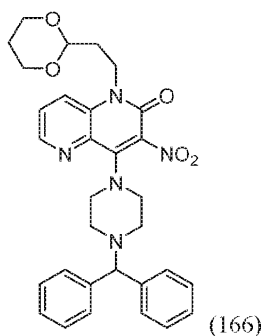
조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 55-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 표제 화합물을 54.7% 수율로 단리시켰다 (11.8 mg).

[1211]

실시예 166

[1212]

1-(2-(1,3-디옥산-2-일)에틸)-4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[1213]

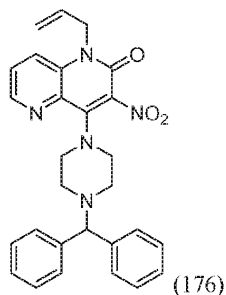
[1214]

조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 70-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 표제 화합물을 36% 수율로 단리시켰다 (9 mg).

[1215]

실시예 176

[1216] 1-알릴-4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

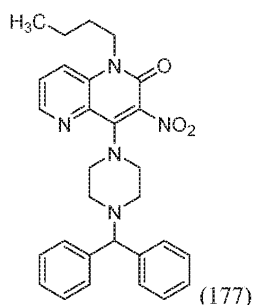


[1217]

[1218] 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 70-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 표제 화합물을 37.4% 수율로 분리시켰다 (8.1 mg).

[1219] 실시예 177

[1220] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-부틸-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

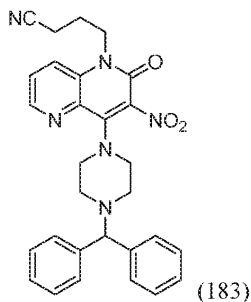


[1221]

[1222] 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 70-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 표제 화합물을 26.3% 수율로 분리시켰다 (5.9 mg).

[1223] 실시예 183

[1224] 4-(4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-2-옥소-1,5-나프티리딘-1(2H)-일)부탄니트릴



[1225]

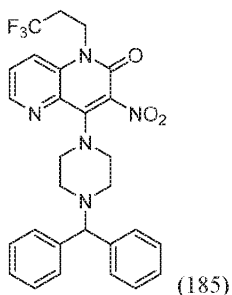
[1226] 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 표제 화합물을 36.3% 수율로 단리시켰다 (8.3 mg).

[1227]

실시예 185

[1228]

4-(4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1-(3,3,3-트리플루오로프로필)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



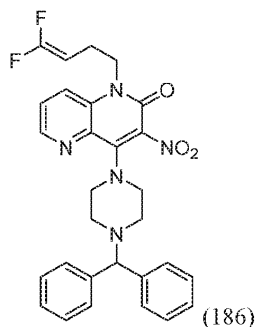
[1229]

[1230] 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 70-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 표제 화합물을 22.7% 수율로 단리시켰다 (5.5 mg).

[1231]

실시예 186

[1232] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-(4,4-디플루오로부트-3-엔-1-일)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

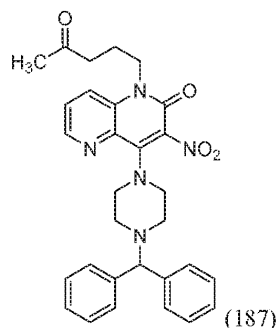


[1233]

[1234] 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 70-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 표제 화합물을 32.6% 수율로 분리시켰다 (7.8 mg).

[1235] 실시예 187

[1236] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-3-니트로-1-(4-옥소펜틸)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

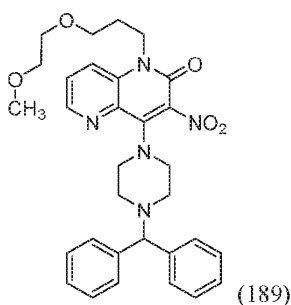


[1237]

[1238] 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 70-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 표제 화합물을 22% 수율로 분리시켰다 (5.2 mg).

[1239] 실시예 189

[1240] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-(3-(2-메톡시에톡시)프로필)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

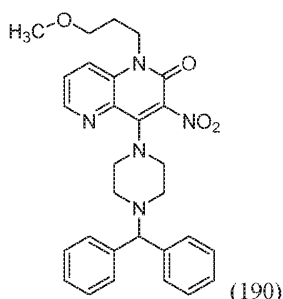


[1241]

[1242] 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 65-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 표제 화합물을 32.3% 수율로 분리시켰다 (8.1 mg).

[1243] 실시예 190

[1244] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-(3-메톡시프로필)-3-니트로-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

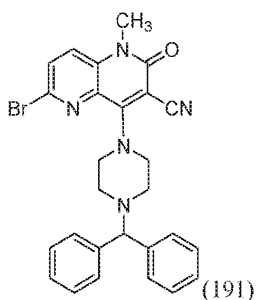


[1245]

[1246] 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 65-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 BEH C18, 2.0 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 0%B, 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 표제 화합물을 32.9% 수율로 분리시켰다 (7.6 mg).

[1247] 실시예 191

[1248] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

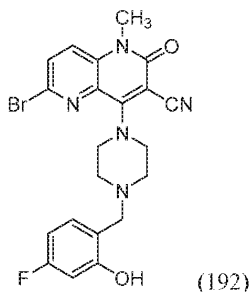


[1249]

[1250] 1-벤즈히드릴피페라진 (85 mg, 0.335 mmol)을 질소 하에 단일 부분으로 DMF (5 mL) 중 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (100 mg, 0.335 mmol) 및 휘니그 염기 (0.117 mL, 0.670 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 HPLC에 의해 모니터링하였다. 2시간 후, 반응이 완결되었다. 이어서, 반응 혼합물을 클로로포름으로 희석하고, 포화 수성 NaHCO_3 으로 세척하였다 (2x). 이어서, 유기 층을 MgSO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 밤새 증발시켜 생성물을 회백색 고체 (132 mg, 77%)로서 수득하였다. LC/MS 조건: 주입 부피; 3 μL , 출발 %B; 2, 최종 %B; 98, 구배 시간; 1.5분, 유량; 0.8 mL / 분, 파장; 220 nm, 용매 쌍; 물/아세트니트릴/TFA, 용매 A; 100% 물/ 0.05% TFA, 용매 B; 100% 아세트니트릴/0.05% TFA, 칼럼; 워터스 액티비 BEH C18 2.1 X 50 mm 1.7U MW1, 오븐 온도; 40. LC/MS 결과: 0.990분. $(\text{M}+\text{H})^+$; 514. ^1H NMR (400 MHz, 클로로포름- d) δ 7.62 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 5H), 7.32 (t, $J=7.6$ Hz, 4H), 7.25-7.20 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.08-3.95 (m, 4H), 3.61 (s, 3H).

[1251] 실시예 192

[1252] 6-브로모-4-(4-(4-플루오로-2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



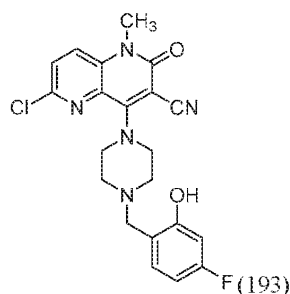
[1253]

[1254] 5-플루오로-2-(피페라진-1-일메틸)페놀 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 (109 mg, 0.335 mmol)를 DMF (2 mL) 중 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (100 mg, 0.335 mmol) 및 트리 에틸아민 (0.140 mL, 1.005 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 주말 동안 교반하였다. 조 물 질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 23분에 걸쳐 10-60% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성 물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.1 mg이고, LC/MS 분석에 의한 그의 추정 순도는 96%이었다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트 산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로 아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.95-7.92 (m, 1H), 7.88-7.85 (m, 1H), 7.20 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.63-6.57 (m, 2H), 3.91-3.85

(m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.74-2.69 (m, 4H).

[1255] 실시예 193

[1256] 6-클로로-4-(4-(4-플루오로-2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

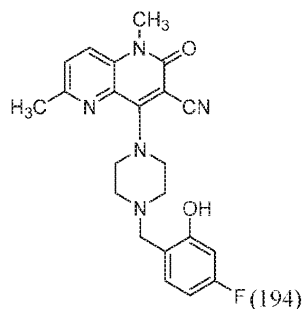


[1257]

[1258] 5-플루오로-2-(피페라진-1-일메틸)페놀 (8.28 mg, 0.039 mmol)을 DMF (2 mL) 중 4,6-디클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (10 mg, 0.039 mmol) 및 트리에틸아민 (0.016 mL, 0.118 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 35-75% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 물질을 추가로 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 0-40% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 결과: 1.32분, [M+H]⁺: 428.05 주입 1 결과 2.04분, [M+H]⁺: 428.04. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J=8 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8 Hz, 1H), 7.42 (br. s., 1H), 6.74 (d, J=9.5 Hz, 2H), 4.25 (br. s., 2H), 4.14-3.91 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.55 (s, 2H).

[1259] 실시예 194

[1260] 4-(4-(4-플루오로-2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



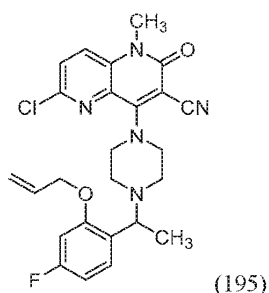
[1261]

[1262] 휘니그 염기 (10.48 μ l, 0.060 mmol)을 DMF (2 mL) 중 5-플루오로-2-(피페라진-1-일메틸)페놀 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 (19.46 mg, 0.060 mmol) 및 4-클로로-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (14.02 mg, 0.06 mmol)의 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다.

조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율을 6.6 mg (27%)이고, LC/MS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%이었다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 408.01; 체류 시간: 1.21분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 408.02; 체류 시간: 1.8분. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.64-6.58 (m, 2H), 3.91 (br. s., J=3.3 Hz, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.70 (br. s., 4H), 2.54 (s, 3H).

[1263] 실시예 195

[1264] 4-(4-(1-(2-(알릴옥시)-4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

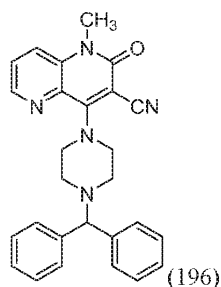


[1265]

[1266] 탄산칼륨 (82 mg, 0.590 mmol)을 무수 DMF (4 mL) 중에 현탁시켰다. 이어서, 4,6-디클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (50 mg, 0.197 mmol) 및 1-(1-(2-(알릴옥시)-4-플루오로페닐)에틸)피페라진 (52.0 mg, 0.197 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMF 중에 용해시키고, 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 42-82% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 6.5 mg이고, LC/MS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%이었다. 분석용 LC/MS를 사용하여 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 482.08; 체류 시간: 1.54분. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.89 (dd, J=11.6, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.15-5.95 (m, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.28 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.61 (br. s., 2H), 4.02-3.92 (m, 1H), 3.83 (br. s., 4H), 2.69-2.55 (m, 4H), 1.29 (d, J=6.6 Hz, 3H). N-CH₃ 공명은 스펙트럼의 획득에 사용된 물 억제로 인해 분명히 관찰되지 않았다.

[1267] 실시예 196

[1268] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

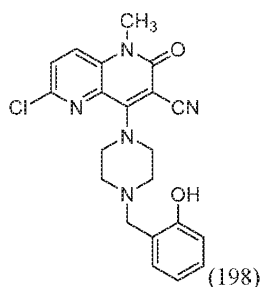


[1269]

[1270] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (20 mg, 0.039 mmol)을 THF (2 mL) 중에 현탁시켰다. 이어서, 디에틸아연 (0.093 mL, 0.093 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (4.49 mg, 3.89 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 70℃에서 밤새 가열하였다. 초기 가열시, 현탁액은 황색 용액이 되고, 밤새 가열시 암색화되었다. 이어서, 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 증발 건조시키고, 잔류물을 DMF 2 mL 중에 용해시켰다. 조 용액을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 45-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 5.2 mg이고, LC/MS 분석에 의한 그의 추정 순도는 99%이었다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.3%; 관찰치 질량: 436.17; 체류 시간: 1.34분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 436.15; 체류 시간: 2.17분. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.3 Hz, 4H), 7.33 (t, J=7.7 Hz, 4H), 7.25-7.12 (m, 2H), 4.40 (s, 1H).

[1271] 실시예 198

[1272] 6-클로로-4-(4-(2-히드록시벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



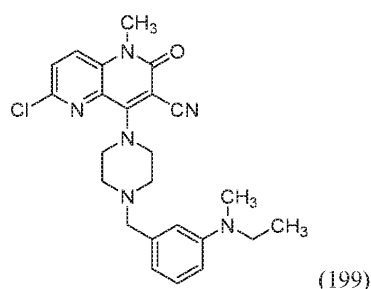
[1273]

[1274] 2-(피페라진-1-일메틸)페놀-2,2,2-트리플루오로아세테이트 (27.7 mg, 0.091 mmol)를 DMF (4 mL) 중 트리에틸아민 (0.050 mL, 0.362 mmol) 및 4,6-디클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (23 mg, 0.091 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 생성된 혼합물을 증발 건조시킨 다음, DMF 2 mL 중에 용해시키고, 이를 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 분획화하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 10-60% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 10.6 mg이고, LC/MS 분석에 의한 그의 추정 순도는 95%이었다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A:

5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 410.04; 체류 시간: 1.36분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.1%; 관찰치 질량: 410.09; 체류 시간: 1.9분. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.29 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.90 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.29 (br. s., 2H), 4.05 (br. s., 2H), 3.57 (s, 3H), 2.55 (s, 2H). 피페라진의 4개의 H는 물 억제 피크로 인해 소실되었다.

[1275] 실시예 199

[1276] 6-클로로-4-(4-(3-(에틸(메틸)아미노)벤질)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

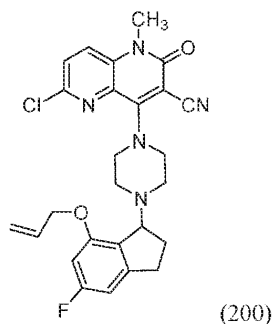


[1277]

[1278] 4,6-디클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (20 mg, 0.079 mmol) 및 휘니그 염기 (0.030 mL, 0.173 mmol)를 DMF (2 mL) 중에 용해시켰다. 이어서, N-에틸-N-메틸-3-(피페라진-1-일메틸)아닐린 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 (27.3 mg, 0.079 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 질소 하에 실온에서 교반하였다. 4시간 후, 반응은 완결로 진행되었다. 조 반응 생성물을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 38-78% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 2.2 mg이고, LC/MS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%이었다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 451.13; 체류 시간: 1.02분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 451.11; 체류 시간: 2.19분. 생성물의 스펙트럼의 획득에 사용된 물 억제 기술은 완전한 할당이 이루어지는 것을 막고, 방향족 신호만이 기재된다. ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.09 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.83 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.05-7.28 (m, 1H), 6.57-6.87 (m, 3H). 표제 화합물 2.2를 6.2% 수율로 분리시켰다.

[1279] 실시예 200

[1280] 4-(4-(7-(알릴옥시)-5-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1281]

[1282]

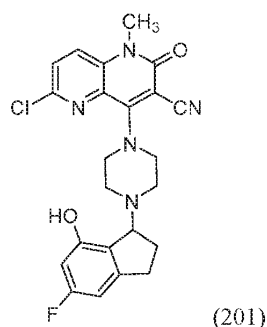
DMF (5 mL) 중 4,6-디클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (54 mg, 0.213 mmol), 1-(7-(알릴옥시)-5-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진 (58.7 mg, 0.213 mmol) 및 트리에틸아민 (0.059 mL, 0.425 mmol)의 용액을 질소 하에 주말 동안 교반하였다. 이어서, 용매를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 중에 용해시켰다. 유기 층을 1.5 M 인산칼륨 완충제 (2x)로 세척한 다음, MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켜 조 생성물 159 mg을 수득하였다. 이 물질 127 mg을 플래쉬 크로마토그래피; 용리액으로서 디클로로메탄 중 1-5% 메탄올, 및 바이오타지 24 g 실리카 겔 칼럼을 사용하여 분획화하였다. 균질 분획을 합하고, 감압 하에 증발시켜 생성물을 갈색 오일, 73 mg, 87%로서 수득하였다. 상기 조 반응 생성물 32 mg을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 µm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 9.8 mg이고, LC/MS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%이었다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 µm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 494.05; 체류 시간: 1.41분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 µm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 494.05; 체류 시간: 2.22분. ¹H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ 7.64 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.44 (d, J=11.0 Hz, 1H), 6.13-6.00 (m, 1H), 5.52-5.41 (m, 1H), 5.29 (d, J=10.5 Hz, 1H), 4.62-4.50 (m, 2H), 4.37 (d, J=7.1 Hz, 1H), 4.03-3.86 (m, 4H), 3.81-3.68 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.03 (dt, J=16.4, 8.3 Hz, 1H), 2.85-2.69 (m, 5H), 2.31-2.06 (m, 2H).

[1283]

실시예 201

[1284]

6-클로로-4-(4-(5-플루오로-7-히드록시-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1285]

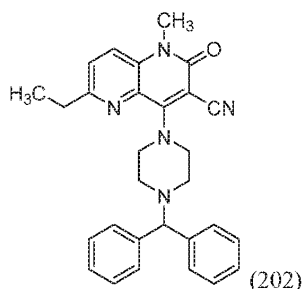
[1286]

질소 하에 THF (3 mL) 중 4-(4-(7-(알릴옥시)-5-플루오로-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (75 mg, 0.152 mmol)의 용액에 촉매량의 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (3.51 mg, 3.04 µmol)을 첨가하였다. 미갈색 용액을 5분 동안 교반하고, 그 후

수소화붕소나트륨 (8.62 mg, 0.228 mmol) 및 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반되도록 하였다. 반응 혼합물을 정제용 실리카 겔 TLC 플레이트에 옮기고, 이를 헥산 중 30% 아세톤을 사용하여 용리시켰다. 2종의 분획을 저급 R_f 물질을 사용하여 플레이트로부터 용리시키고, 추가의 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건으로 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 40-80% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.4 mg이고, LC/MS 분석에 의한 그의 추정 순도는 94%이었다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 95.6%; 관찰치 질량: 453.97; 체류 시간: 2.09분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 94.2%; 관찰치 질량: 453.95; 체류 시간: 1.27분. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.41 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.84 (br. s., 2H), 3.58 (br. s., 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.88 (br. s., 1H), 2.83-2.68 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 2H).

[1287] 실시예 202

[1288] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-6-에틸-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



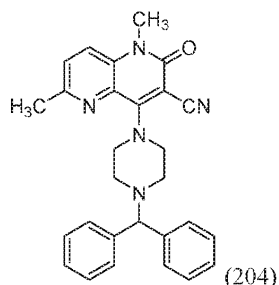
[1289]

[1290] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (20 mg, 0.039 mmol)을 THF (2 mL) 중에 현탁시켰다. 이어서, 디에틸아연 (0.093 mL, 0.093 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (4.49 mg, 3.89 μ mol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉된 튜브 중에서 70°C에서 밤새 가열하였다. 초기 가열시 현탁액은 황색 용액이 되었다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 여과하고, 증발 건조시켰다. 잔류물을 DMF 2 mL 중에 용해시키고, 이 용액을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 45-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 7.3 mg이고, LC/MS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%이었다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 464.16; 체류 시간: 1.52분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 464.14; 체류 시간: 2.4분. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.3 Hz, 4H), 7.33 (t, J=7.7 Hz, 4H), 7.24-7.18 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.95 (br. s., 2H), 3.50 (s, 3H*), 3.43 (br. s., 2H), 2.80 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.60-2.53 (m,

4H), 1.20 (t, J=7.5 Hz, 3H).

[1291] 실시예 204

[1292] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

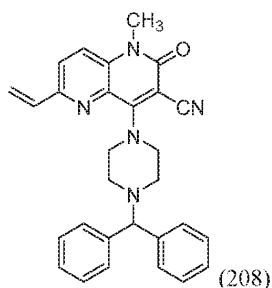


[1293]

[1294] (브로모메틸렌)디벤젠 (16.17 mg, 0.065 mmol)을 DMF (2 mL) 중 1,6-디메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 2,2,2-트리플루오로아세트레이트 (26 mg, 0.065 mmol) 및 트리에틸아민 (0.027 mL, 0.196 mmol)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 질소 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 추가 당량의 (브로모메틸렌)디벤젠 (16.17 mg, 0.065 mmol)을 추가 1 당량의 트리에틸아민과 함께 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 추가로 48시간 동안 교반되도록 하였다. 이어서, 조 반응 혼합물을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 분획화하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.3 mg이고, LC/MS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%이었다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 450.14; 체류 시간: 2.35분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 450.12; 체류 시간: 1.53분. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.7 Hz, 4H), 7.33 (t, J=7.5 Hz, 4H), 7.25-7.19 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 3.96 (br. s., 4H), 3.51 (s, 3H), 2.60 (br. s., 4H), 2.51 (s, 3H).

[1295] 실시예 208

[1296] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-6-비닐-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



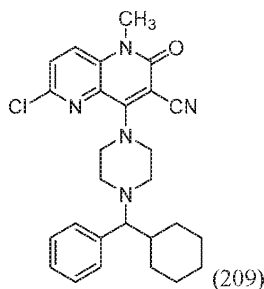
[1297]

[1298] 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (30 mg, 0.058 mmol), 포타슘 비닐트리플루오로보레이트 (9.37 mg, 0.070 mmol), 및 PdCl₂(dppf) (4.27 mg, 5.83 μ mol)의 혼합물을 건조 마이크로웨이브 바이알에 넣고, 이어서 밀봉하였다. BuOH (2 mL) 및 TEA (0.012 mL, 0.087 mmol)를 첨가하고, 바이알을 배기시키고 질소 (3x)로 충전하였다. 반응 혼합물을 마이크로웨이브에서 110°C에서 2시간 동안 가열한 다음, 냉각되도록 하고, 진공 하에 증발 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 DMF (2

mL) 중에 용해시키고, 이 용액을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 분획화하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 15.7 mg이고, LC/MS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%이었다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 462.17, 462.17, 462.17; 체류 시간: 2.34, 2.42, 2.49분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 462.19; 체류 시간: 1.5분. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.93 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J=7.7 Hz, 4H), 7.32 (t, J=7.7 Hz, 4H), 7.14-7.25 (m, 2H), 6.75-6.85 (m, 1H), 6.13 (d, J=18.0 Hz, 1H), 5.50 (d, J=11.7 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H). 생성물 스펙트럼의 획득에 사용된 물 억제 기술로 인해, 피페라진 및 N-Me 양성자의 검출은 가려졌다.

[1299] 실시예 209

[1300] 6-클로로-4-(4-(시클로헥실(페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



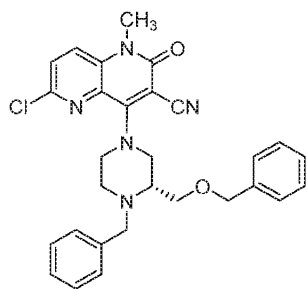
[1301]

[1302] 트리에틸아민 (0.016 mL, 0.118 mmol)을 DMF (1 mL) 중 1-(시클로헥실(페닐)메틸)피페라진 2,2,2-트리플루오로아세테이트 (16.12 mg, 0.043 mmol) 및 4,6-디클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (10 mg, 0.039 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 조 반응 혼합물을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 분획화하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 60-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 3.7 mg이고, LC/MS 분석에 의한 그의 추정 순도는 98%이었다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.5%; 관찰치 질량: 476.1; 체류 시간: 1.72분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.2%; 관찰치 질량: 476.11; 체류 시간: 2.81분. NMR 데이터는 지나치게 희석된 농도로 인해 충분히 해석될 수 없었다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.00 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.21 (br d, J=7.3 Hz, 3H), 3.83 (br t, J=5.0 Hz, 4H), 3.50 (s, 3H).

[1303] 실시예 210

[1304] (R)-4-(4-벤질-3-((벤질옥시)메틸)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카

르보니트릴



(210)

[1305]

[1306]

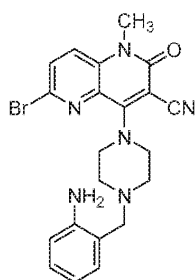
4,6-디클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (20 mg, 0.079 mmol)을 건조 DMF (2 mL) 및 탄산칼륨 (32.6 mg, 0.236 mmol) 중에 용해시켰다. (R)-1-벤질-2-((벤질옥시)메틸)피페라진 (25.7 mg, 0.087 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 60℃에서 밀봉된 바이알에서 주말 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 냉각되도록 한 다음, 여과하고, 조 생성물을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 분획화하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 60-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 1.2 mg이고, LC/MS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%이었다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 514; 체류 시간: 1.8분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 514.04; 체류 시간: 2.8분.

[1307]

실시예 211

[1308]

4-(4-(2-아미노벤질)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(211)

[1309]

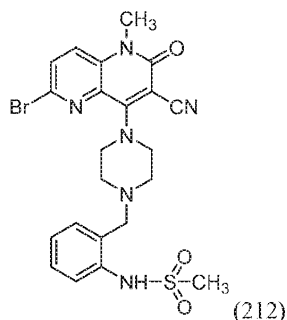
[1310]

tert-부틸 (2-포르밀페닐)카르바메이트 (92 mg, 0.416 mmol)를 DMF (5 mL) 중 6-브로모-1-메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 비스(2,2,2-트리플루오로아세트) (200 mg, 0.347 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 소듐 시아노보로하이드라이드 (65.4 mg, 1.041 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 메탄올을 첨가하고, 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 역상 정제용 HPLC를 사용하여 용리액으로서 CH₃OH-H₂O-TFA를 사용하여 분획화하였다. 균질 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 tert-부틸 (2-((4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)페닐)카르바메이트를 황색 고체로서 수득하였다. 물질을 디클로로메탄 (5 mL) 중에 용해시키고, TFA (3 mL, 38.9 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 진공 하에 농축시켜 오렌지색 오일을 수득하였다. 이 물질을 추가로 역상 정제용 HPLC를 사용하여 용리액으로서 CH₃OH-H₂O-TFA를 사용하여 정제하였다. 균질 분획을 합하고, 진공 하에 농축시켜 표제 화합물의 TFA 염을 담황색 고체 (70 mg, 29.6% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5

아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). LC/MS 결과: 2.3분, 453.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96-7.90 (m, 1H), 7.88-7.83 (m, 1H), 7.10-6.86 (m, 2H), 6.67 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.54 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.88-3.81 (m, 4H), 3.52 (s, 3H), 3.0 (s, 2H), 2.56-2.64 (m, 4H).

[1311] 실시예 212

[1312] N-(2-((4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일) 피페라진-1-일)메틸)페닐)메탄술폰아미드

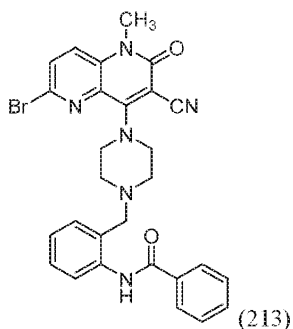


[1313]

[1314] 메탄술폰닐 클로라이드 (2.74 μl, 0.035 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL) 중 4-(4-(2-아미노벤질)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 비스(2,2,2-트리플루오로아세트레이트) (12 mg, 0.018 mmol) 및 트리에틸아민 (0.012 mL, 0.088 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이것을 농축시키고, 잔류물을 DMF-메탄올 혼합물 중에 용해시켰다. 이 용액을 역상 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건 하에 분획화하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 36-76% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 균질 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물 (1.8 mg, 18.3% 수율)을 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). LC/MS 결과: 1.8분, 531.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99-7.92 (m, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.43 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.15 (br d, J=6.2 Hz, 1H), 3.95-3.70 (m, 6H), 3.54 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.81-2.65 (m, 4H).

[1315] 실시예 213

[1316] N-(2-((4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일) 피페라진-1-일)메틸)페닐)벤즈아미드



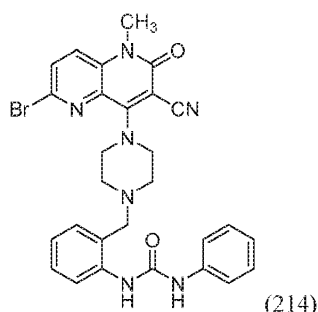
[1317]

[1318] 벤조일 클로라이드 (4.34 μl, 0.037 mmol)을 디클로로메탄 (2 mL) 중 4-(4-(2-아미노벤질)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 비스(2,2,2-트리플루오로아세트아미드) (17 mg, 0.025 mmol) 및 트리에틸아민 (0.017 mL, 0.125 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서

1시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 DMF-메탄올 중에 용해시키고, 이 용액을 정제용 LC/MS를 사용하여 하기 조건 하에 분획화하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 23분에 걸쳐 40-80% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 균질 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물 (7.5 mg, 51.2% 수율)을 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). LC/MS 결과: 2.5분, 557.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.20 (br s, 1H), 8.31 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 8.01 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 7.97-7.91 (m, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.69-7.50 (m, 3H), 7.44-7.26 (m, 2H), 7.12 (br t, J=7.3 Hz, 1H), 3.85 (br m, 6H), 3.53 (s, 3H), 2.74 (br s, 4H).

[1319] 실시예 214

[1320] 1-(2-((4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)페닐)-3-페닐우레아

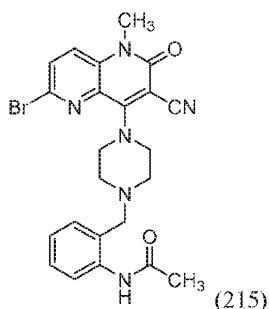


[1321]

[1322] 페닐 이소시아네이트 (4.09 μ l, 0.037 mmol)를 THF (2 mL) 중 4-(4-(2-아미노벤질)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카보닐트릴 비스(2,2,2-트리플루오로아세트아미드) (17 mg, 0.025 mmol) 및 트리에틸아민 (0.017 mL, 0.125 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 DMF 및 메탄올의 혼합물 중에 용해시켰다. 이 용액을 정제용 LC/MS를 사용하여 하기 조건 하에 분획화하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 37-77% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 균질 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물 (6.8 mg, 45.2% 수율)을 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). LC/MS 결과: 2.4분, 572.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.89-7.80 (m, 1H), 7.50 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.37-7.18 (m, 4H), 7.07-6.84 (m, 2H), 3.91 (br s, 4H), 3.65 (br s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.65 (br s, 4H).

[1323] 실시예 215

[1324] N-(2-((4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)페닐)아세트아미드



[1325]

[1326]

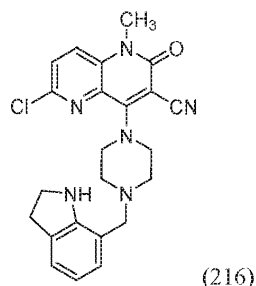
아세트 클로라이드 (1.878 μ l, 0.026 mmol)를 디클로로메탄 (2 mL) 중 4-(4-(2-아미노벤질)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴 비스(2,2,2-트리플루오로아세트아미드) 및 트리에틸아민 (0.012 mL, 0.088 mmol) (12 mg, 0.018 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 이것을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 DMF 및 메탄올의 혼합물 중에 용해시켰다. 이 용액을 정제용 LC/MS를 사용하여 하기 조건 하에 분획화하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 26-76% B, 이어서 100%B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 균질 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켜 표제 화합물 (4.2 mg, 45.7% 수율)을 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). LC/MS 결과: 2.1분, 495.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (br s, 1H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.38-7.19 (m, 2H), 7.07 (t, J=7.5 Hz, 1H), 3.90 (br s, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.61-2.71 (br m, 4H), 2.13 (s, 3H).

[1327]

실시예 216

[1328]

6-클로로-4-(4-(인돌린-7-일메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴



[1329]

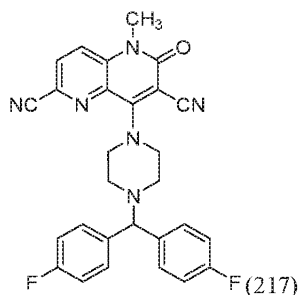
[1330]

tert-부틸 7-포르밀인돌린-1-카르복실레이트 (13.95 mg, 0.056 mmol)를 DMF (1.5 mL) 중 6-클로로-1-메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴 비스(2,2,2-트리플루오로아세트아미드) (20 mg, 0.038 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로하이드라이드 (7.09 mg, 0.113 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 메탄올을 첨가하고, 생성된 혼합물을 여과하고, 여과물을 역상 정제용 HPLC에 의해 용리액으로서 CH₃OH-H₂O-TFA를 사용하여 분획화하였다. 균질 분획을 수집하고, 밤새 감압 하에 농축시켜 tert-부틸 7-((4-(6-클로로-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일)메틸)인돌린-1-카르복실레이트를 황색 고체로서 수득하였다. 이 물질을 디클로로메탄 (2 mL) 중에 용해시키고, TFA (1 mL, 12.98 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 다음, 감압 하에 농축시켰다. 이어서, 잔류물을 정제용 LC/MS를 사용하여 하기 조건 하에 분획화하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 19분에 걸쳐 38-78% B, 이어서 100%B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 균질 분획을 합하고, 진공 하에 증발시켜 표제 화합물 (5.0 mg, 29% 수율)을 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유

량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). LC/MS 결과: 1.9분, 435.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.53 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.00-3.75 (m, 4H), 3.56-3.47 (m, 4H), 3.45 (s, 3H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.58-2.66 (br m, 4H).

[1331] 실시예 217

[1332] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



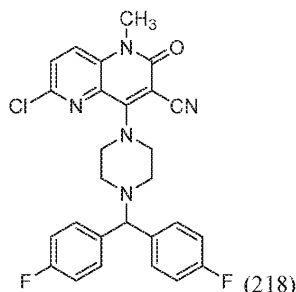
[1333]

[1334] 마이크로웨이브 튜브에서, 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (30 mg, 0.059 mmol), 아연 (0.775 mg, 0.012 mmol), 시안화아연 (4.18 mg, 0.036 mmol), 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물 (4.84 mg, 5.93 μmol)을 첨가하였다. 용기를 밀봉하고, 순차적으로 배기시키고, 질소로 3회 플러싱하였다. NMP (2 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 75°C에서 1시간 동안 가열하였다. 이어서, 반응 혼합물을 냉각시키고, 아세트니트릴을 첨가하고, 생성된 혼합물을 여과하였다. 여과물을 역상 정제용 HPLC를 사용하여 용리액으로서 아세트니트릴-물-아세트산암모늄을 사용하여 분획화하였다. 균질 분획을 합하고, 밤새 진공 하에 농축시켜 표제 화합물을 담황색 고체 (22.3 mg, 72.0% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메덱스 루나 C18, 2.0 X 50mm, 3 μm 입자; 이동상 A: 10:90 메탄올:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 메탄올:물, 0.1% TFA; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 3.3분, 497.1(M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.28-8.22 (m, 1H), 8.17-8.12 (m, 1H), 7.53 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 4H), 7.16 (t, J=8.8 Hz, 4H), 4.54 (s, 1H), 3.91 (br. s., 4H), 2.56 (br. s., 4H).

[1335] 하기 실시예를 이미 기재된 방법과 유사한 방법을 사용하여 적절한 출발 물질로부터 제조하였다.

[1336] 실시예 218

[1337] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



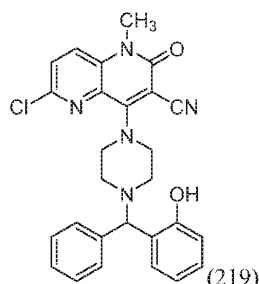
[1338]

[1339] 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 °C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 2.4분, 506.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.6, 5.7 Hz, 4H), 7.16 (t, J=8.8 Hz, 4H), 4.51 (s, 1H), 3.88 (br. s., 4H), 3.51

(s, 3H), 2.56-2.53 (m, 4H).

[1340] 실시예 219

[1341] 6-클로로-4-(4-((2-히드록시페닐)(페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

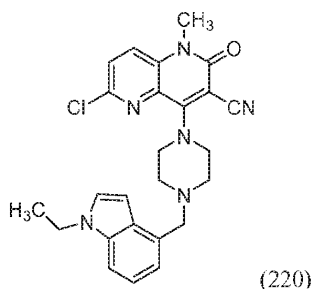


[1342]

[1343] LC/MS (방법 LC-2): 2.1분, 486.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.33 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.26-7.17 (m, 1H), 7.10-6.97 (m, 1H), 6.84-6.73 (m, 2H), 4.78 (s, 1H), 3.90 (br. s, 4H), 3.52 (s, 3H), 2.69-2.56 (m, 4H).

[1344] 실시예 220

[1345] 6-클로로-4-(4-((1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

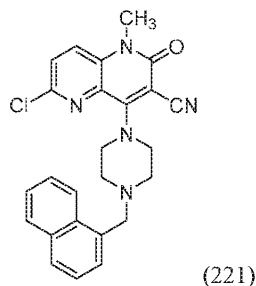


[1346]

[1347] 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 °C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 2.1분, 461.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.45-7.33 (m, 2H), 7.12 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.6 Hz, 1H), 4.21 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.90-3.74 (m, 6H), 3.52 (s, 3H), 2.68 (br. s., 4H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[1348] 실시예 221

[1349] 6-클로로-1-메틸-4-(4-(나프탈렌-1-일메틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



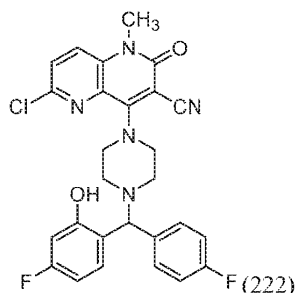
[1350]

[1351] 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트오니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50

℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
LC/MS 결과: 2.3분, 444.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.62-7.44 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.83 (br. s., 4H), 3.53 (s, 3H), 2.72 (br. s., 4H).

[1352] 실시예 222

[1353] 6-클로로-4-(4-((4-플루오로-2-히드록시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

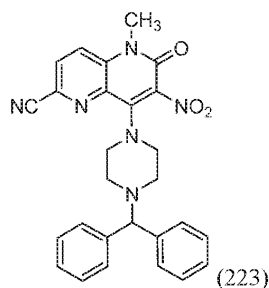


[1354]

[1355] 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 ℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.
LC/MS 결과: 2.4분, 522.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.6, 5.7 Hz, 2H), 7.43-7.34 (m, 1H), 7.16 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.72-6.53 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 3.89 (br. s., 4H), 3.52 (s, 3H), 2.62 (br. s., 2H), 2.57-2.51 (m, 2H).

[1356] 실시예 223

[1357] 8-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



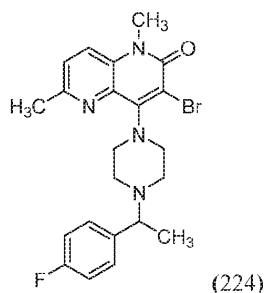
[1358]

[1359] 8-클로로-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴, 0.22 에틸 아세테이트 (94mg, 0.331 mmol)를 DMF (3.3 mL) 중에 용해시켜 용액을 제조하였다. 용액에 교반용 자석 막대, 1-(디페닐메틸)피페라진 (89 mg, 0.353 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 탄산칼륨 (91 mg, 0.662 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 실온에서 주말 동안 교반하였다. 반응 용액을 무기 염으로부터 피펫팅하였다. 수방울의 물 및 TFA (0.076 mL, 0.993 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 DMF를 사용하여 6 mL로 희석하고, 3개의 2 mL 샘플 바이알에 0.45 μm 시린지 필터를 통해 여과하였다. 샘플을 역상 HPLC에 의해 하기 조건 하에 정제하였다: 디스커버리 소프트웨어를 사용한 시마즈 정제용 HPLC 시스템을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 워터스 선파이어 C18, 19 mm x 150 mm; 유량: 25 mL/분; 용매 % A: 10% 아세트니트릴- 90% 물- 0.1% TFA; 용매 %B: 90% 아세트니트릴- 10% 물- 0.1% TFA; 검출: 220 nm에서의 UV; 구배 20분에 걸쳐 20%B에서 100% B, 100% B에서 5분 동안 유지. 생성물의 체류 시간= 6.48분 내지 7.31분. 생성물을 수집하고, 용매를 진공 하에 제거하여 표제 화합물을 황색 고체 156 mg으로서 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 100% 아세트니트릴, 0.05% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 40℃; 구배: 1.5분에 걸쳐 2-98% B, 이어서 98% B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 0.96분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 481.2. ¹H NMR (아

세토니트릴-d3) δ 8.00-8.04 (m, 1H), 7.94-8.00 (m, 1H), 7.69 (d, J=7.6 Hz, 4H), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.32-7.39 (m, 2H), 5.08 (br. s., 1H), 3.71 (t, J=4.5 Hz, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.15 (br. s., 4H).

[1360] 실시예 224

[1361] 3-브로모-4-(4-(1-(4-플루오로페닐)에틸)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

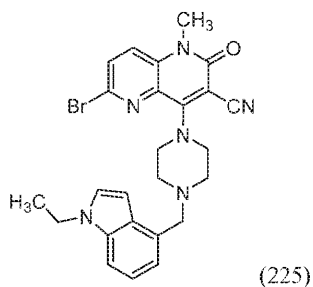


[1362]

[1363] 1-(1-브로모에틸)-4-플루오로벤젠 (21 mg, 0.103 mmol), DMF (0.7 mL) 및 3-브로모-1,6-디메틸-4-(피페라진-1-일)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (30.6 mg, 0.091 mmol)이 들은 1 드램 바이알에 올 첨가한 다음, 이어서 탄산칼륨 (25.6 mg, 0.185 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마개를 막은 바이알 중에서 실온에서 4.5시간 동안 교반 하였다. HPLC 분석은 반응이 완결로 진행되었음을 나타냈다. 휘발성 물질을 반응물로부터 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 조 반응 생성물을 에틸 아세테이트와 포화 중탄산나트륨 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하였다. 용매를 여과물로부터 제거하여 조 생성물을 호박색 오일의 31 mg으로서 수득하였다. 실리카 겔 플레이트 상의 생성물의 R_f 는 클로로포름 중 20% 에틸 아세테이트에서 ~0.26이었다. 샘플을 DMF/아세토니트릴 중에 용해시키고, 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 30-78% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. NMR 데이터는 물 억제에 대해 보정하지 않은 것으로 보고하였다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.83 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.37 (br dd, J=8.2, 5.8 Hz, 2H), 7.13 (br t, J=8.9 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.51 (br t, J=4.4 Hz, 3H), 2.59 (br s, 2H), 2.51 (br s, 4H), 1.32 (br d, J=6.7 Hz, 3H). 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.4%; 관찰치 질량: 458.92; 체류 시간: 1.91분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.3%; 관찰치 질량: 459.04; 체류 시간: 1.19분.

[1364] 실시예 225

[1365] 6-브로모-4-(4-((1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



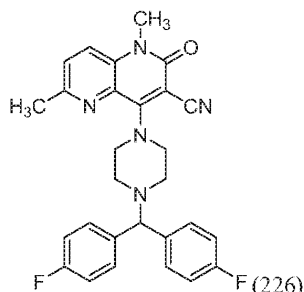
[1366]

[1367] DMF (0.5 mL) 중에 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15mg,

0.050 mmol)을 용해시켜 용액을 제조하였다. 다음에, 1-에틸-4-(피페라진-1-일메틸)-1H-인돌, 2 HCl (16.5 mg, 0.052 mmol)을 첨가하고, 이어서 탄산칼륨 (31 mg, 0.224 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 하에 1.75시간 동안 두었다. 아세트산 (20 μ l, 0.349 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 아세토니트릴을 사용하여 1.2 mL로 희석하고, 시린지 필터를 통해 여과하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.89-7.95 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.07-7.15 (m, 1H), 7.03 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J=2.6 Hz, 1H), 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.74-3.95 (m, 6H), 3.51 (s, 3H), 2.69 (br. s., 2H), 1.39 (t, J=7.0 Hz, 3H). 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 505.01; 체류 시간: 2.16분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 505.02; 체류 시간: 1.50분. 양성자 NMR: 물 억제 파수에 인접한 신호 강도는 감소하였다 (통합). ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.89-7.95 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.07-7.15 (m, 1H), 7.03 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J=2.6 Hz, 1H), 4.20 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.74-3.95 (m, 6H), 3.51 (s, 3H), 2.69 (br. s., 2H), 1.39 (t, J=7.0 Hz, 3H).

[1368] 실시예 226

[1369] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



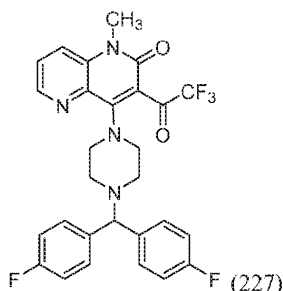
[1370]

[1371] DMF (0.3 mL) 중에 4-클로로-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (6.5 mg, 0.028 mmol) 및 1-(4,4'-디플루오로벤즈히드릴) 피페라진 (8.8 mg, 0.031 mmol)를 용해시켜 용액을 제조하였다. 다음에, 탄산칼륨 (8 mg, 0.058 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS에 의한 분석은 대략 80% 전환을 나타냈다. 추가의 1-(4,4'-디플루오로벤즈히드릴)피페라진 (2.3 mg, 7.98 μ mol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 용기를 마개를 막았다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 아세토니트릴로 희석하고, 시린지 필터를 통해 여과하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 48-88% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 486.13; 체류 시간: 2.36분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로

아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 486.16; 체류 시간: 1.59분. 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도가 영향을 받았고, 보정되지 않았다: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 7.86 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.44-7.58 (m, 5H), 7.09-7.18 (m, 4H), 4.52 (s, 1H), 3.90-3.97 (m, 4H), 3.50 (s, 2H), 2.53-2.60 (m, 4H).

[1372] 실시예 227

[1373] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-3-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

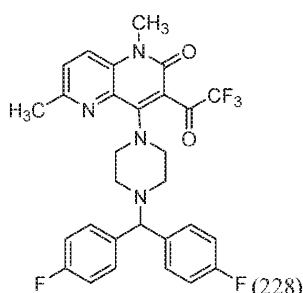


[1374]

[1375] 디옥산 (0.5 mL) 중에 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (25mg, 0.056 mmol)을 용해시켜 용액을 제조하였다. 다음에, 피리딘 (0.023 mL, 0.280 mmol)을 첨가하고, 이어서 트리플루오로아세트산 무수물 (0.016 mL, 0.112 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 두고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 60-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. (순도: 95.0%; RT: 2.54; 관찰치 부가물: $[\text{M}+\text{H}]$; 관찰치 질량: 543.07) 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. (순도: 100.0%; RT: 1.7; 관찰치 부가물: $[\text{M}+\text{H}]$; 관찰치 질량: 543.24). 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호가 영향을 받았고, 보정되지 않았다: ^1H NMR (DMSO-d_6) δ 8.54 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=8.8, 4.0$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J=8.3, 5.7$ Hz, 4H), 7.14 (t, $J=8.8$ Hz, 4H), 4.48 (s, 1H), 3.52 (s, 3H).

[1376] 실시예 228

[1377] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-3-(2,2,2-트리플루오로아세틸)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

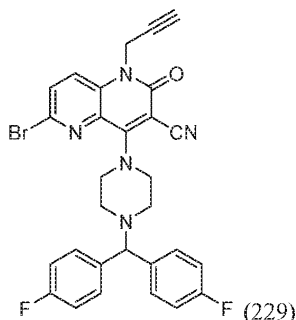


[1378]

[1379] 디옥산 (0.5 mL) 중에 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (25mg, 0.054 mmol)을 용해시켜 용액을 제조하였다. 다음에, 피리딘 (0.022 mL, 0.271 mmol)을 첨가하고, 이어서 트리플루오로아세트산 무수물 (0.015 mL, 0.109 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 두고, 실온에서 5.5시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 18분에 걸쳐 60-100% B, 이어서 100% B에서 7분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 93.9%; 관찰치 질량: 557.14; 체류 시간: 2.63분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 91.9%; 관찰치 질량: 557.14; 체류 시간: 1.79분. 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도가 영향을 받았고, 보정되지 않았다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.6, 5.7 Hz, 4H), 7.12 (t, J=8.8 Hz, 4H), 4.48 (s, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.51-2.54 (m, 4H).

[1380] 실시예 229

[1381] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



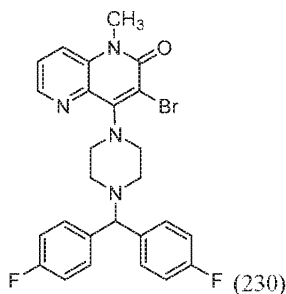
[1382]

[1383] DMF (0.5 mL) 중에 6-브로모-4-클로로-2-옥소-1-(프로프-2-인-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (16 mg, 0.050 mmol)를 용해시켜 용액을 제조하였다. 다음에, 1-(4,4'-디플루오로벤즈히드릴)피페라진 (14.6 mg, 0.051 mmol)을 첨가하고, 이어서 탄산칼륨 (13.9 mg, 0.101 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 두고, 실온에서 3.5시간 동안 교반하였다. 아세트산 (10 μ l, 0.175 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 이어서, 반응 혼합물을 아세토니트릴을 사용하여 1 mL로 희석하고, 여과하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 55-95% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 573.96; 체류 시간: 1.9분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 573.96; 체류 시간: 2.55분. 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도가 영향을 받았고, 보정되지 않았다: ^1H NMR

(DMSO- d_6) δ 7.86-8.00 (m, 2H), 7.50 (dd, $J=8.4, 5.9$ Hz, 4H), 7.14 (t, $J=8.8$ Hz, 4H), 5.00 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 3.91 (br. s., 4H), 2.56 (br. s., 4H).

[1384] 실시예 230

[1385] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-3-브로모-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

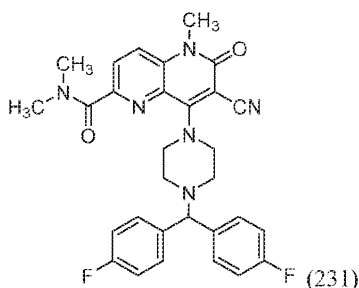


[1386]

[1387] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (26.5 mg, 0.059 mmol)을 DMF (0.2 mL) 중에 용해시킨 다음, 이어서 NBS (12.6 mg, 0.071 mmol)를 첨가하여 용액을 제조하였다. 반응 혼합물의 첨가를 질소 분위기 하에 두고, 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세트니트릴을 사용하여 1 mL로 희석한 다음, 이어서 시린지 필터로 여과하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. (순도: 98.8%; RT: 2.61; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 524.99). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. (순도: 100.0%; RT: 1.44; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 525.02). 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도가 영향을 받았고, 보정되지 않았다: ¹H NMR (DMSO- d_6) δ 8.54 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.63 (dd, $J=8.6, 4.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.4, 5.5$ Hz, 4H), 7.14 (t, $J=8.8$ Hz, 4H), 4.46 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.56 (t, $J=5.0$ Hz, 4H).

[1388] 실시예 231

[1389] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-시아노-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르복사미드



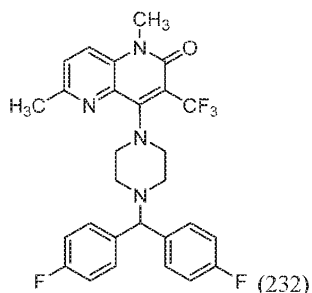
[1390]

[1391] 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-시아노-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르복실산 (15 mg, 0.029 mmol) 및 아자-HOBt (5.0 mg, 0.037 mmol)를 DMF (0.3 mL) 중에 용해시켜 용액을 제조하였다. 반응 혼합물에 DIEA (5.4 μ l, 0.031 mmol)를 첨가한 다음, 이어서 EDC (9.1 mg, 0.047 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반한 다음, 디메틸아민 (29.1 μ l, 0.058 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 마개를 막고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 아세트산 (7 μ l, 0.122 mmol)을 첨

가하고, 반응 혼합물을 아세트니트릴로 희석하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 38-78% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 543.18; 체류 시간: 1.41분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 543.24; 체류 시간: 2.01분. 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도가 영향을 받았고, 보정되지 않았다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.04 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.6, 5.7 Hz, 4H), 7.14 (t, J=8.8 Hz, 4H), 4.55 (s, 1H), 3.84-3.95 (m, 4H), 3.54 (s, 3H), 3.00 (br s, 2H), 2.91 (br s, 2H), 2.52-2.57 (m, 4H).

[1392] 실시예 232

[1393] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-3-(트리플루오로메틸)-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



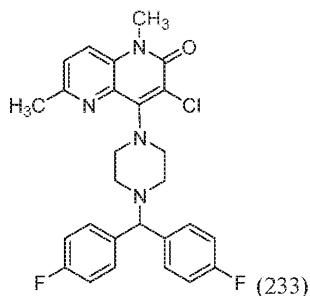
[1394]

[1395] 참조: Togni et.al. J. Fluorine Chem. 131 (2010) 951-957. 관찰된 개시 >135℃; Haller, J. Org. Process Res. Dev., 2013, 17 (3), pp 318-319

[1396] 신규한 테플론 교환용 자석 막대를 함유한 1 드랩 압력 바이알에서, 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (15 mg, 0.033 mmol) 및 클로로트리스(트리메틸실릴)실란 (16.2 mg, 0.057 mmol)를 첨가하고, 아세트니트릴 (0.35 mL) 중에 용해시켰다. 다음에, 1-트리플루오로메틸-3,3-디메틸-1,2-벤즈아이오독솔 (21.5 mg, 0.065 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 압력 마개로 닫고, 블라스트 쉴드 뒤에서 24시간 동안 80℃로 사전-평형된 오일 조에서 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 22분에 걸쳐 60-100% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 529.16; 체류 시간: 2.67분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 529.22; 체류 시간: 1.71분. 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도가 영향을 받았고, 보정되지 않았다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.85 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.50 (dt, J=8.5, 5.6 Hz, 5H), 7.13 (t, J=8.8 Hz, 4H), 4.49 (s, 1H), 3.67 (br s, 4H), 3.50 (s, 3H), 2.52-2.58 (m, 4H).

[1397] 실시예 233

[1398] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-3-클로로-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

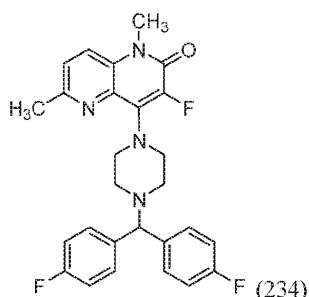


[1399]

[1400] DMF (0.33 mL) 중에 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (15 mg, 0.033 mmol)을 용해시켜 용액을 제조하였다. 용액을 0℃로 냉각시킨 다음, n-클로로숙신이미드 (5.0 mg, 0.037 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 두고, 0℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 빙조로부터 제거하고, 실온으로 가온하고, 추가 1시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 50-100% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 495.1; 체류 시간: 1.53분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 495.09; 체류 시간: 2.49분. 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도가 영향을 받았고, 보정되지 않았다: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.84 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.40-7.54 (m, 5H), 7.13 (t, J=8.8 Hz, 4H), 4.48 (s, 1H), 3.54-3.64 (m, 6H), 2.54 (s, 3H).

[1401] 실시예 234

[1402] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-3-플루오로-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



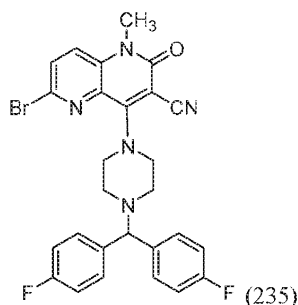
[1403]

[1404] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (20 mg, 0.043 mmol)을 아세토니트릴 (0.4 mL) 중에 용해시켜 용액을 제조하였다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 물 (0.15 mL) 및 THF (0.15 mL) 중에 용해시킨 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로 [2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) (15.39 mg, 0.043 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 두고, 0℃에서 교반하고, 실온으로 1.5시간에 걸쳐 가온한 다음, 이어서 3시간 동안 교반하였다. 반응의 HPLC 분석은 생성물로의 대략 25% 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 물 0.2 mL 중 추가의 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로 [2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) (16.3 mg, 0.046 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 마개를 막고, 반응 혼합물을 0℃에서 25분 동안 교반하였다. 반응 용기를 빙조로부터 제거하였다. 반응 혼합물을 35 분 동안 교반하여 실온으로 가온하였다. HPLC 분석은 생성물로의 대략 50% 전환을 나타냈다. 조 물질을 정제

용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 23분에 걸쳐 45-85% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.4%; 관찰치 질량: 479.2; 체류 시간: 2.42분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 96.3%; 관찰치 질량: 479.2; 체류 시간: 1.48분. 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도가 영향을 받았고, 보정되지 않았다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.6, 5.7 Hz, 4H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.12 (t, J=8.8 Hz, 4H), 4.48 (s, 1H), 3.58 (br s, 3H), 3.56 (s, 3H).

[1405] 실시예 235

[1406] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴, TFA



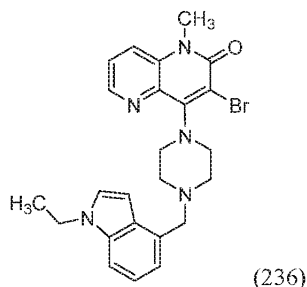
[1407]

[1408] 아세트니트릴 (1.4 mL) 중 6-브로모-1-메틸-2,4-디옥소-1,2,3,4-테트라히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (39.7 mg, 0.142 mmol)로 채워진 1 드램 바이알에 DIEA (0.149 mL, 0.850 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 수분 동안 교반하고, 토실 클로라이드 (81 mg, 0.425 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 마개를 막고, 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 상기 반응 부피의 절반 (반응 혼합물은 불균질이고 색상이 호박색이었음)을 1-(4,4'-디플루오로벤즈히드릴)피페라진 (26.6 mg, 0.092 mmol), 아세트니트릴 (0.2 mL), 및 1-메틸피페리딘 (0.011 mL, 0.092 mmol)을 함유하는 1 드램 바이알에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 마개를 막고, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. HPLC 분석 후, 1-(4,4'-디플루오로벤즈히드릴)피페라진 (20.47 mg, 0.071 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 용기를 마개를 막았다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 1.5시간 동안 교반하였다. 아세트산 (0.020 mL, 0.355 mmol)을 DMF와 함께 반응 혼합물에 첨가하고, 시린지 필터를 통해 여과하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 20분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.4%; 관찰치 질량: 549.94; 체류 시간: 2.5분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 549.95; 체류 시간: 1.8분. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.89-7.96 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.54 (dd, J=8.3, 5.7 Hz, 4H), 7.17 (t, J=8.8 Hz, 4H), 4.73 (br. s., 1H), 3.91

(br. s., 4H), 3.51 (s, 3H), 2.68 (br. s., 4H).

[1409] 실시예 236

[1410] 3-브로모-4-(4-((1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[1411]

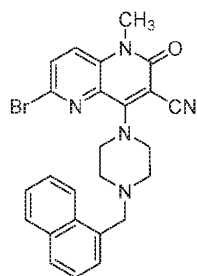
[1412] 아세트니트릴 (0.5 mL)이 들은 1 드램 바이알에 3-브로모-4-히드록시-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (16.4 mg, 0.064 mmol)을 첨가한 다음, 이어서 DIEA (44.9 μ l, 0.257 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물에 트리플산 무수물 (13.04 μ l, 0.077 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 실온에서 55분 동안 교반하였다. 반응의 HPLC 분석은 생성물로의 대략 60% 전환을 나타냈다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 실온에서 밤새 교반하였다. 다음날 아침 HPLC 분석은 반응 조성의 상당한 변경을 전혀 나타내지 않았다. 트리플산 무수물 (5.5 μ l, 0.033 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 45분 동안 교반하였다. 후속 HPLC 분석은 91%의 생성물로의 전환을 추정하였다. 휘발성 물질을 반응물로부터 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 조 생성물을 에틸 아세테이트와 1.5 M 인산이칼륨 사이에 분배하였다. 유기 추출물을 1.5 M 인산이칼륨 및 염수로 순차적으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과에 의해 제거하였다. 용매를 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하여 중간체 생성물, 3-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트를 갈색 필름 (26 mg)으로서 수득하였다. LCMS: 칼럼: 워터스 액티비티 BEH C18 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 100% 물, 0.05% TFA 포함; 이동상 B: 100% 아세트니트릴, 0.05% TFA; 온도: 40°C; 구배 1.5분에 걸쳐 2%B에서 98%B, 이어서 98%B에서 0.5분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 3 μ L. 체류 시간 = 1.01분 포함; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 386.85.

[1413] DCM (0.45 mL) 중 3-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일 트리플루오로메탄술포네이트 (26mg, 0.067 mmol)의 용액을 1-에틸-4-(피페라진-1-일메틸)-1H-인돌, 2 TFA (44.3 mg, 0.094 mmol) 및 DIEA (0.059 mL, 0.336 mmol)를 함유하는 1 드램 바이알에 첨가하였다. 바이알을 마개를 막고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 휘발성 물질을 반응 혼합물로부터 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 조 반응 생성물을 DMF/아세트니트릴 (1:1, 1 mL) 중에 용해시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 40-80% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다.

[1414] 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. (순도: 100.0%; RT: 1.88; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 480.04). 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. (순도: 100.0%; RT: 1.29; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 480.04). 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도가 영향을 받았고, 보정되지 않았다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.53 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J=8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.32-7.44 (m, 2H), 7.11 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J=5.9 Hz, 1H), 6.65 (br. s., 1H), 4.20 (q, J=7.3 Hz, 2H), 3.79 (br. s., 1H), 3.64 (s, 3H), 3.53 (br. s., 2H), 2.63 (br. s., 2H), 1.37 (t, J=7.2 Hz, 3H).

[1415] 실시예 237

[1416] 6-브로모-1-메틸-4-(4-(나프탈렌-1-일메틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



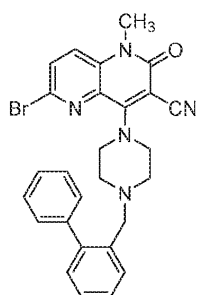
(237)

[1417]

[1418] DMF (0.5 mL) 중에 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15mg, 0.050 mmol)를 용해시켜 용액을 제조하였다. 다음에, 1-(나프탈렌-1-일메틸)피페라진, 3 TFA (28.6 mg, 0.050 mmol)를 첨가하고, 이어서 탄산칼륨 (34.7 mg, 0.251 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 아세토니트릴로 희석하고, 아세트산 15 μ l을 첨가하였다. 반응 혼합물을 교반한 다음, 시린지 필터를 통해 여과하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 487.9; 체류 시간: 1.35분. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.36 (d, J =9.2 Hz, 1H), 7.92 (d, J =9.2 Hz, 2H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.43-7.62 (m, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.83 (d, J =4.8 Hz, 4H), 3.52 (s, 3H), 2.67-2.77 (m, 4H).

[1419] 실시예 238

[1420] 4-(4-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴, TFA



(238)

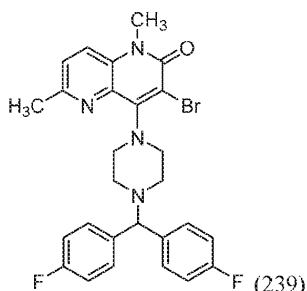
[1421]

[1422] DMF (0.5 mL) 중에 6-브로모-4-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15mg, 0.050 mmol)를 용해시켜 용액을 제조하였다. 다음에, 1-([1,1'-비페닐]-2-일메틸)피페라진, 2 TFA (24.14 mg, 0.050 mmol)를 첨가하고, 이어서 탄산칼륨 (29 mg, 0.210 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 마개를 막고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DMF 및 아세토니트릴에 희석하고, 두 방울의 물 및 아세트산 30 μ L를 첨가하였다. 반응 혼합물을 가열하여 고체를 용해시키고, 시린지 필터에 여과하였. 냉각시킨 후, 매우 소량 또는 물질을 침전시키고, TFA 15 μ L를 첨가하여 가용화를 보조하였다. 용액을 시린지 필터에 재여과하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 18분에 걸쳐 15-55% B, 이어서 100% B에서 4분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를

사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 513.93; 체류 시간: 2.42분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 514.18; 체류 시간: 1.46분. 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도가 영향을 받았고, 보정되지 않았다: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.90-7.97 (m, 1H), 7.83-7.89 (m, 1H), 7.71 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.48 (t, J=7.3 Hz, 4H), 7.35-7.43 (m, 3H), 7.28-7.34 (m, 1H), 4.08 (br. s., 1H), 3.89 (br. s., 3H), 3.51 (s, 2H), 2.93 (br. s., 1H).

[1423] 실시예 239

[1424] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-3-브로모-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온

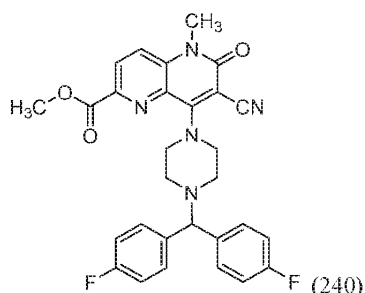


[1425]

[1426] DMF (0.25 mL) 중에 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (25 mg, 0.054 mmol)를 용해시켜 용액을 제조하였다. 다음에, NBS (12.3 mg, 0.069 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 마개를 막고, 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 20분에 걸쳐 55-95% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 539.07; 체류 시간: 2.58분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 539.06; 체류 시간: 1.65분. ^1H NMR (클로로포름- d) δ 7.55 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.39-7.47 (m, 4H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.96-7.05 (m, 4H), 4.32 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.65-3.70 (m, 4H), 2.56-2.64 (m, 7H).

[1427] 실시예 240

[1428] 메틸 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-시아노-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르복실레이트



[1429]

[1430]

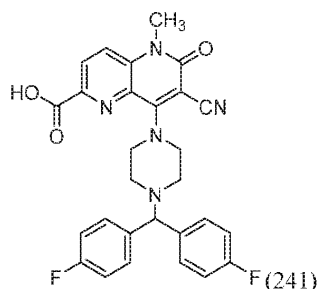
메틸 7-시아노-5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르복실레이트, HCl (52 mg, 0.143 mmol)을 함유하는 2 드롭 바이알에, DCM 1.5 mL 및 1.0M 탄산나트륨 1.5 mL를 첨가하였다. 다음에, 4,4'-(브로모메틸렌)비스 (플루오로벤젠) (59.5 mg, 0.210 mmol)을 첨가하였다. 반응 용기를 마개를 막았다. 반응 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 추가로 DCM 및 염수로 희석하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 추출물을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공 하에 제거하여 조 생성물을 수득하였다. 조 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피를 사용하여 DCM으로 먼저 용리시켜 비-극성 불순물을 제거한 다음, 이어서 DCM 중 15% 에틸 아세테이트를 사용하여 정제하였다. 순수한 생성물 분획 (TLC)을 합하고, 용매를 진공 하에 제거하여 생성물을 베이지색 고체로서 수득하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액퀴티 BEH 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴:물, 0.1% TFA; 온도: 40°C; 구배 2분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 1 μ L. 체류 시간 = 1.90분 포함; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 530.20. LCMS; 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2 mm x 50 mm, 3 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 40°C; 구배 4분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 3 μ L. 체류 시간 = 3.43분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 530.21.

[1431]

실시예 241

[1432]

8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-시아노-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르복실산



[1433]

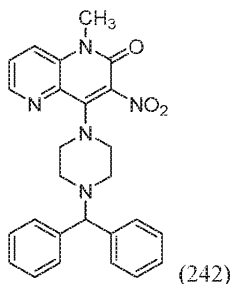
[1434]

메틸 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-시아노-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르복실레이트 (50 mg, 0.094 mmol)를 함유한 1 드롭 바이알에, 0.5 mL의 THF를 첨가하여 현탁액을 형성시켰다. 다음에, DCM 0.5 mL를 첨가하여 가용화를 보조하였다. 추가의 THF (0.45 mL)를 첨가하고, 이를 용액으로부터 추가의 출발 물질을 침전시켰다. DCM을 0.1 mL 증분으로 첨가하여 출발 물질을 가용화하였다. 0.4 mL의 추가 DCM에 의해 가용화를 달성하였다. 반응 용액 조성은 0.9 mL DCM 및 0.95 mL THF이었다. 포타슘 트리메틸실란올레이트 (15.7 mg, 0.122 mmol)를 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 마개를 막고, 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 염산 (1M, 0.123 mL, 0.123 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 수분 동안 교반하였다. 클로로포름을 첨가하였다. 반응 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 추가의 클로로포름을 약간의 물과 함께 첨가하였다. 혼합 후, 유기 상을 분배하고, 수성 상을 클로로포름으로 추출하였다. 유기 추출물을 합하고, 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 건조제를 여과하고, 여과물로부터의 용매를 회전 증발기를 사용하여 진공 하에 제거하였다. 조 물질을 정제용 역상 HPLC에 의해 아세토니트릴/물/0.1%TFA 용매계를 사용하여 220 nm에서의 UV 검출에 의해 정제하였다. 분획을 LCMS에 의해 분석하고, 용매를 회전 증발기에서 진공 하에 생성물 분획으로부터 제거하여 생성물을 회백색 고체로서 수득하였다. LCMS; 칼럼: 워터스 액퀴티 BEH 2.1mm x 50mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴:물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B:

90:10 아세토니트릴:물, 0.1% TFA; 온도: 40℃; 구배 2분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 1분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 부피: 1 μ L. 결과: 체류 시간 = 1.70분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 516.20. ¹H NMR (아세토니트릴-d₃) δ 8.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.64-7.78 (m, 4H), 7.17 (t, J=8.7 Hz, 4H), 5.05 (br. s., 1H), 4.16 (br. s., 4H), 3.57 (s, 3H), 3.15 (br. s., 4H).

[1435] 실시예 242

[1436] 4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-1-메틸-3-니트로-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온

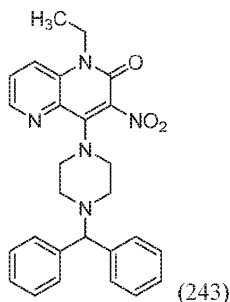


[1437]

[1438] 표제 화합물을 실시예 165를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (1.8 mg)을 0.9% 수율로 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1439] 실시예 243

[1440] 4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-1-에틸-3-니트로-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온

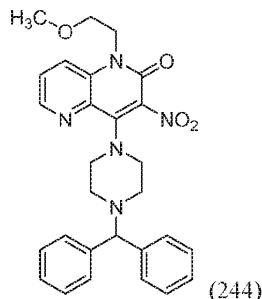


[1441]

[1442] 표제 화합물을 실시예 165를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5 mg)을 23.7% 수율로 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1443] 실시예 244

[1444] 4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-1-(2-메톡시에틸)-3-니트로-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온

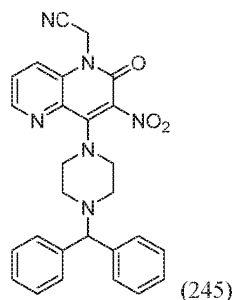


[1445]

[1446] 표제 화합물을 실시예 165를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (10.1 mg)을 35.5% 수율로 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1447] 실시예 245

[1448] 2-{4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-1-일}아세토니트릴

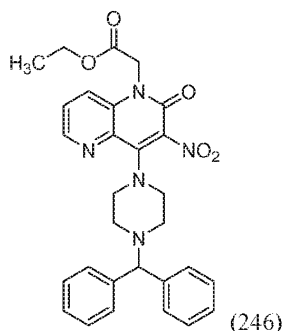


[1449]

[1450] 표제 화합물을 실시예 165를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.9 mg)을 21.5% 수율로 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1451] 실시예 246

[1452] 에틸 2-{4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-3-니트로-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-1-일}아세테이트

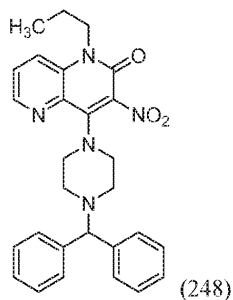


[1453]

[1454] 표제 화합물을 실시예 165를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (7.5 mg)을 50.8% 수율로 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1455] 실시예 248

[1456] 4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-3-니트로-1-프로필-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온

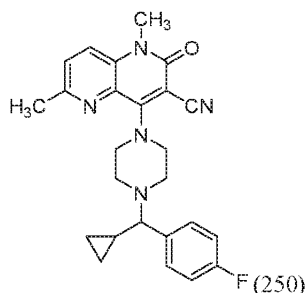


[1457]

[1458] 표제 화합물을 실시예 165를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (9.5 mg)을 27.9% 수율로 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1459] 실시예 250

[1460] 4-{4-[시클로프로필(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1461]

[1462]

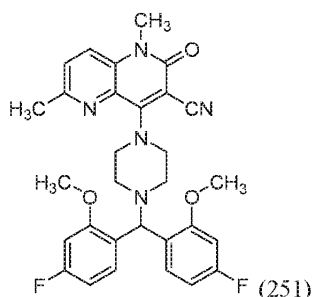
2 드램의 밀봉된 반응 용기에, 1,6-디메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴, TFA (20 mg, 0.050 mmol), 시클로프로필(4-플루오로페닐)메탄올 (11.71 mg, 0.070 mmol), (시아노메틸) 트리메틸포스포늄 아이오다이드 (24.46 mg, 0.101 mmol)를 프로피온니트릴 (252 μ l) 중에서 합하였다. 휘니그 염기 (75 μ l, 0.429 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 110°C에서 4시간 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 출발 물질이 소모되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 (5 mL)로 희석하고, 물을 사용하여 3 x를 추출하였다. 유기부를 질소의 스트립 하에 농축시켰다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 30% B에서 0-분 유지, 23분에 걸쳐 30-70% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25°C. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 화합물 (1.8 mg)을 8.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.0%; 관찰치 질량: 432.16; 체류 시간: 1.42분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.4%; 관찰치 질량: 432.2; 체류 시간: 2.03분.

[1463]

실시예 251

[1464]

4-{4-[비스(4-플루오로-2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



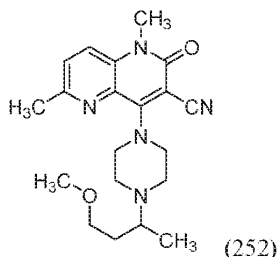
[1465]

[1466]

표제 화합물을 실시예 250을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (23.2 mg)을 42.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.1%; 관찰치 질량: 546.16; 체류 시간: 2.31분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 546.19; 체류 시간: 1.51분.

[1467] 실시예 252

[1468] 4-[4-(4-메톡시부탄-2-일)피페라진-1-일]-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

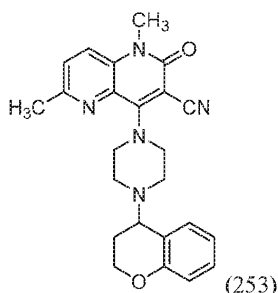


[1469]

[1470] 표제 화합물을 실시예 250을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (1.7 mg)을 9.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 92.7%; 관찰치 질량: 370.2; 체류 시간: 1.02분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.3%; 관찰치 질량: 370.21; 체류 시간: 1.37분.

[1471] 실시예 253

[1472] 4-[4-(3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-4-일)피페라진-1-일]-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

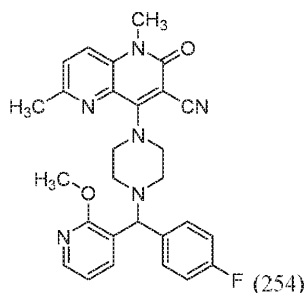


[1473]

[1474] 표제 화합물을 실시예 250을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (2.1 mg)을 10.1% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 416.16; 체류 시간: 1.19분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 416.14; 체류 시간: 2.04분.

[1475] 실시예 254

[1476] 4-{4-[4-(4-플루오로페닐)(2-메톡시피리딘-3-일)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1477]

[1478]

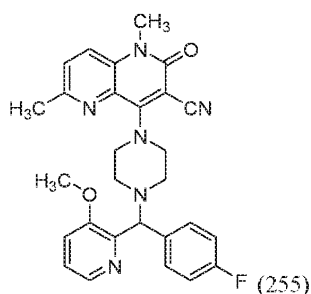
표제 화합물을 실시예 250을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (0.8 mg)을 3.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.5%; 관찰치 질량: 499.22; 체류 시간: 1.44분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.3%; 관찰치 질량: 499.19; 체류 시간: 2.2분.

[1479]

실시예 255

[1480]

4-{4-[(4-플루오로페닐)(3-메톡시피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1481]

[1482]

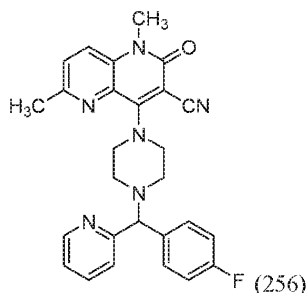
표제 화합물을 실시예 250을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (9.5 mg)을 19.1% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.3%; 관찰치 질량: 499.2; 체류 시간: 1.93분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.6%; 관찰치 질량: 499.2; 체류 시간: 1.37분.

[1483]

실시예 256

[1484]

4-{4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1485]

[1486]

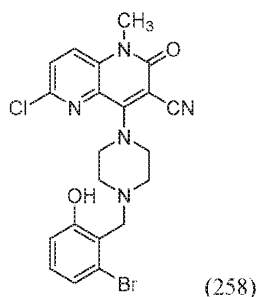
표제 화합물을 실시예 250을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (17.2 mg)을 36.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.6%; 관찰치 질량: 469.18; 체류 시간: 1.89분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 469.19; 체류 시간: 1.33분.

[1487]

실시예 258

[1488]

4-{4-[(2-브로모-6-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1489]

[1490]

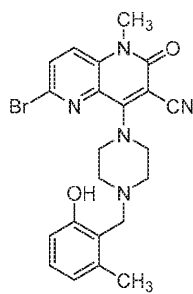
표제 화합물을 실시예 257을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (13 mg)을 70% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 487.93; 체류 시간: 1.19분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 487.92; 체류 시간: 1.81분.

[1491]

실시예 259

[1492]

6-브로모-4-{4-[(2-히드록시-6-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(259)

[1493]

[1494]

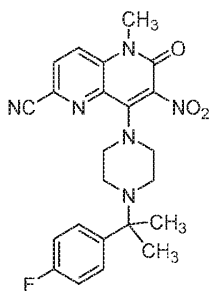
표제 화합물을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (4.9 mg)을 20.1% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 467.99; 체류 시간: 1.18분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 467.99; 체류 시간: 1.71분.

[1495]

실시예 260

[1496]

8-{4-[2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



(260)

[1497]

[1498]

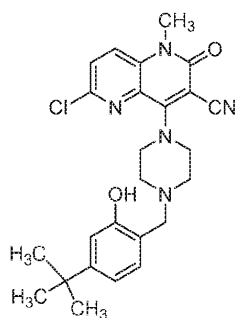
표제 화합물을 중간체 81을 사용하여 실시예 18을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (18.3 mg)을 71.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.4%; 관찰치 질량: 451.22; 체류 시간: 2.23분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.3%; 관찰치 질량: 451.21; 체류 시간: 1.14분.

[1499]

실시예 261

[1500]

4-{4-[(4-tert-부틸-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(261)

[1501]

[1502]

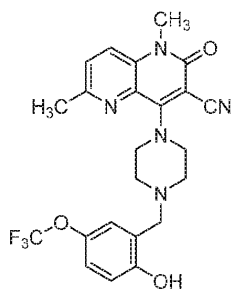
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (8.4 mg)을 47.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 466.15; 체류 시간: 1.51분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 466.17; 체류 시간: 2.39분.

[1503]

실시예 262

[1504]

4-(4-{[2-히드록시-5-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}피페라진-1-일)-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(262)

[1505]

[1506]

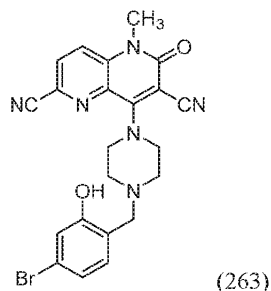
표제 화합물을 1,6-디메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴로부터 실시예 216를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (9.4 mg)을 37.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 474.14; 체류 시간: 2.5분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 474.14; 체류 시간: 1.59분.

[1507]

실시예 263

[1508]

8-{4-[4-(4-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



[1509]

[1510]

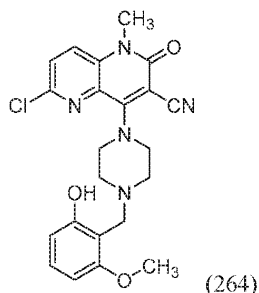
표제 화합물을 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, 2 TFA로부터 실시예 216를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (6.6 mg)을 36.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 95.0%; 관찰치 질량: 478.91; 체류 시간: 1.18분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.4%; 관찰치 질량: 478.94; 체류 시간: 1.89분.

[1511]

실시예 264

[1512]

6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-6-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1513]

[1514]

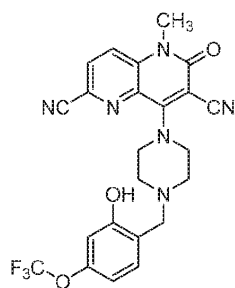
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.9 mg)을 35.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 440.12; 체류 시간: 1.19분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 440.12; 체류 시간: 1.88분.

[1515]

실시예 265

[1516]

8-(4-{[2-히드록시-4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}피페라진-1-일)-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



(265)

[1517]

[1518]

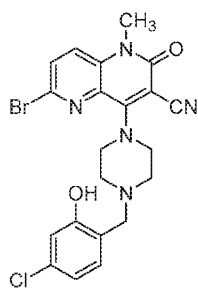
표제 화합물을 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, 2 TFA로부터 실시예 216를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5 mg)을 18.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.4%; 관찰치 질량: 485.01; 체류 시간: 1.99분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 485.01; 체류 시간: 1.3분.

[1519]

실시예 266

[1520]

6-브로모-4-{4-[(4-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(266)

[1521]

[1522]

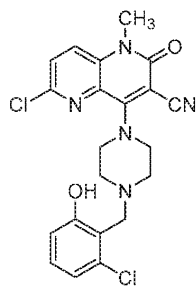
표제 화합물을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (7.9 mg)을 37.6% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 487.93; 체류 시간: 1.26분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 487.97; 체류 시간: 2.15분.

[1523]

실시예 267

[1524]

6-클로로-4-{4-[(2-클로로-6-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(267)

[1525]

[1526]

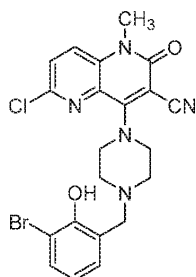
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (11.7 mg)을 69.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 443.96; 체류 시간: 1.77분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 443.96; 체류 시간: 1.18분.

[1527]

실시예 268

[1528]

4-{4-[(3-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(268)

[1529]

[1530]

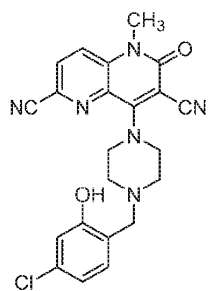
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (13.8 mg)을 74.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.2%; 관찰치 질량: 488.04; 체류 시간: 2.49분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.1%; 관찰치 질량: 487.98; 체류 시간: 1.5분.

[1531]

실시예 269

[1532]

8-{4-[(4-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



(269)

[1533]

[1534]

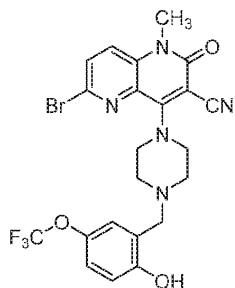
표제 화합물을 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보닐, 2 TFA로부터 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 제조하였다. 화합물 (6.5 mg)을 39.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.4%; 관찰치 질량: 434.97; 체류 시간: 1.86분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.9%; 관찰치 질량: 434.96; 체류 시간: 1.15분.

[1535]

실시예 270

[1536]

6-브로모-4-(4-{[2-히드록시-5-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐



(270)

[1537]

[1538]

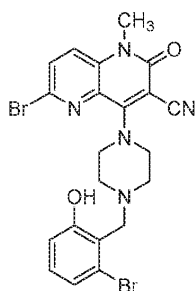
표제 화합물을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (4.8 mg)을 20.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.6%; 관찰치 질량: 538.04; 체류 시간: 2.63분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 538.03; 체류 시간: 1.67분.

[1539]

실시예 271

[1540]

6-브로모-4-{4-[(2-브로모-6-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐



(271)

[1541]

[1542]

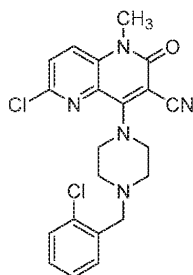
표제 화합물을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (2.7 mg)을 14.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 531.89; 체류 시간: 1.21분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 531.93; 체류 시간: 1.84분.

[1543]

실시예 272

[1544]

6-클로로-4-{4-[(2-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(272)

[1545]

[1546]

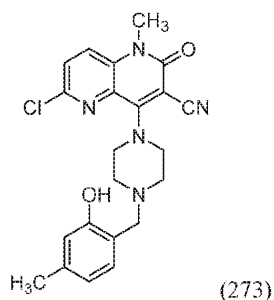
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.7 mg)을 47.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 428.07; 체류 시간: 2.19분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 428.05; 체류 시간: 1.25분.

[1547]

실시예 273

[1548]

6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1549]

[1550]

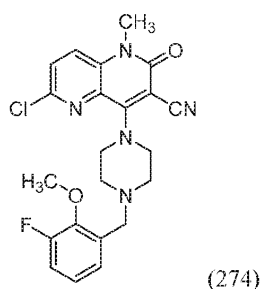
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (8.1 mg)을 68.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424; 체류 시간: 1.71분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 423.99; 체류 시간: 1.16분.

[1551]

실시예 274

[1552]

6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1553]

[1554]

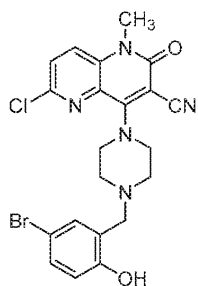
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (9.7 mg)을 41.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 442.12; 체류 시간: 1.29분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 442.12; 체류 시간: 2.04분.

[1555]

실시예 275

[1556]

4-{4-[(5-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(275)

[1557]

[1558]

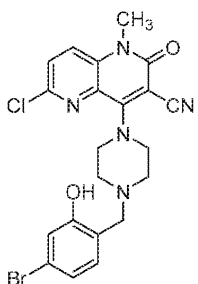
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (14.7 mg)을 79.1% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 488.02; 체류 시간: 1.52분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.3%; 관찰치 질량: 487.99; 체류 시간: 2.51분.

[1559]

실시예 276

[1560]

4-{4-[(4-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(276)

[1561]

[1562]

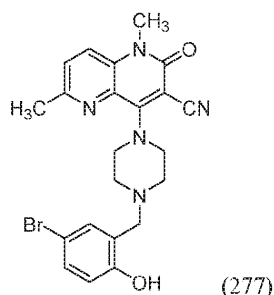
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (6.3 mg)을 46% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 488; 체류 시간: 1.28분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 488.02; 체류 시간: 2.17분.

[1563]

실시예 277

[1564]

4-{4-[(5-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1565]

[1566]

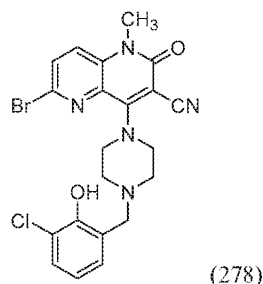
표제 화합물을 1,6-디메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴로부터 실시예 216를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (14.4 mg)을 78.8% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 468; 체류 시간: 1.2분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 468.02; 체류 시간: 2.01분.

[1567]

실시예 278

[1568]

6-브로모-4-{4-[(3-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1569]

[1570]

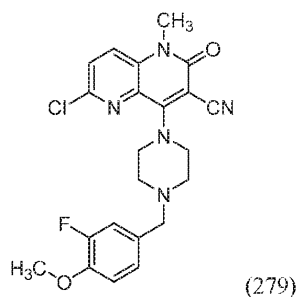
표제 화합물을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.6 mg)을 26.6% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 488.05; 체류 시간: 2.48분. 주입 3 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 3 결과: 순도: 99.3%; 관찰치 질량: 488.01; 체류 시간: 1.48분

[1571]

실시예 279

[1572]

6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-4-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1573]

[1574]

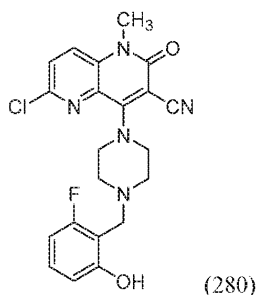
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (6 mg)을 35.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 442.09; 체류 시간: 1.91분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 442.13; 체류 시간: 1.22분.

[1575]

실시예 280

[1576]

6-클로로-4-{4-[(2-플루오로-6-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1577]

[1578]

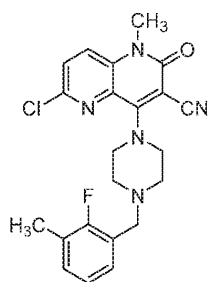
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (6.2 mg)을 38.1% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 428.01; 체류 시간: 1.11분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 428.01; 체류 시간: 1.86분.

[1579]

실시예 281

[1580]

6-클로로-4-{4-[(2-플루오로-3-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(281)

[1581]

[1582]

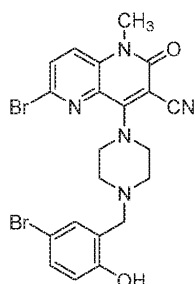
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (10.8 mg)을 47.8% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 425.97; 체류 시간: 1.25분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 425.97; 체류 시간: 2.02분.

[1583]

실시예 282

[1584]

6-브로모-4-{4-[(5-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(282)

[1585]

[1586]

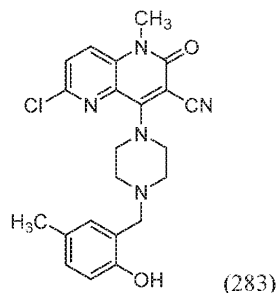
표제 화합물을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (7.4 mg)을 32.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 531.96; 체류 시간: 2.6분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 531.98; 체류 시간: 1.55분.

[1587]

실시예 283

[1588]

6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-5-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1589]

[1590]

표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (7.5 mg)을 46.6% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.11; 체류 시간: 2.03분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.11; 체류 시간: 1.21분.

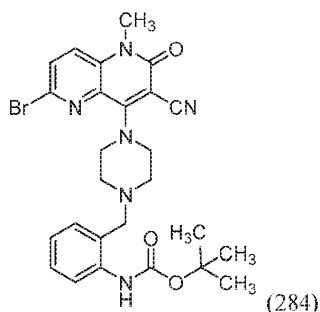
[1591]

실시예 284

[1592]

tert-부틸

N-(2-([4-(6-브로모-3-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-4-일)피페라진-1-일]메틸)페닐)카르바메이트



[1593]

[1594]

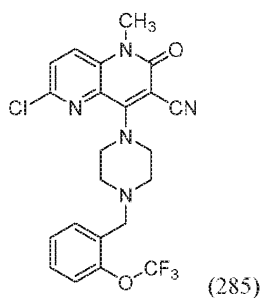
표제 화합물을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (8.1 mg)을 34% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 553.06; 체류 시간: 2.48분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 553.07; 체류 시간: 1.43분.

[1595]

실시예 285

[1596]

6-클로로-1-메틸-2-옥소-4-(4-{2-(트리플루오로메톡시)페닐}메틸)피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1597]

[1598]

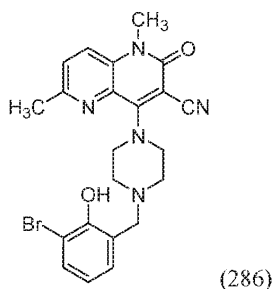
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (9.8 mg)을 38.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 478.13; 체류 시간: 2.28분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 478.12; 체류 시간: 1.4분.

[1599]

실시예 286

[1600]

4-{4-[(3-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1601]

[1602]

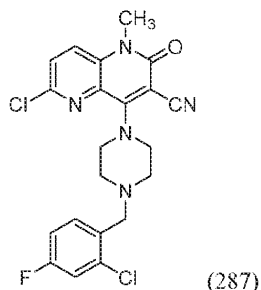
표제 화합물을 1,6-디메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴로부터 실시예 216를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (4.3 mg)을 23.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 468.01; 체류 시간: 1.97분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 467.99; 체류 시간: 1.16분.

[1603]

실시예 287

[1604]

6-클로로-4-{4-[(2-클로로-4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1605]

[1606]

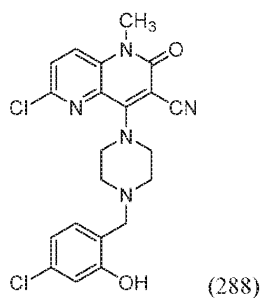
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (9.6 mg)을 40.6% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 445.92; 체류 시간: 1.26분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 445.91; 체류 시간: 2.17분.

[1607]

실시예 288

[1608]

6-클로로-4-{4-[(4-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1609]

[1610]

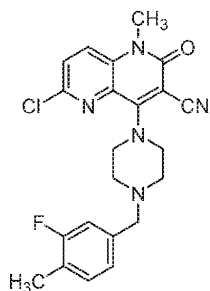
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (9.6 mg)을 77.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 443.96; 체류 시간: 1.78분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 443.95; 체류 시간: 1.18분.

[1611]

실시예 289

[1612]

6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(289)

[1613]

[1614]

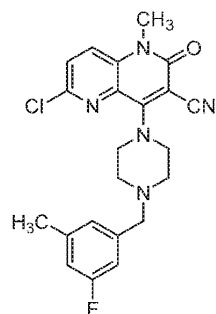
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.3 mg)을 23.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.9%; 관찰치 질량: 426.11; 체류 시간: 2.15분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.2%; 관찰치 질량: 426.08; 체류 시간: 1.32분.

[1615]

실시예 290

[1616]

6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-5-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(290)

[1617]

[1618]

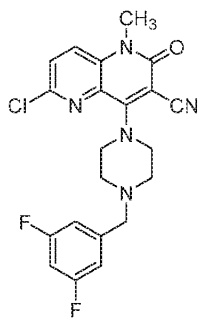
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (4.5 mg)을 37.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 426; 체류 시간: 1.28분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 426; 체류 시간: 2.09분.

[1619]

실시예 291

[1620]

6-클로로-4-{4-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(291)

[1621]

[1622]

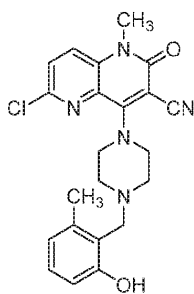
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (7.3 mg)을 44.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 430.11; 체류 시간: 1.26분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 430.07; 체류 시간: 2.11분.

[1623]

실시예 292

[1624]

6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-6-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(292)

[1625]

[1626]

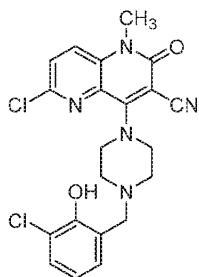
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (11.2 mg)을 45.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.02; 체류 시간: 1.16분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.7%; 관찰치 질량: 424.01; 체류 시간: 1.69분.

[1627]

실시예 293

[1628]

6-클로로-4-{4-[(3-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(293)

[1629]

[1630]

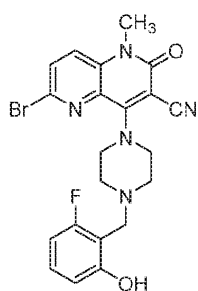
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (12.9 mg)을 76.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 444.09; 체류 시간: 1.42분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 444.08; 체류 시간: 2.46분.

[1631]

실시예 294

[1632]

6-브로모-4-{4-[(2-플루오로-6-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(294)

[1633]

[1634]

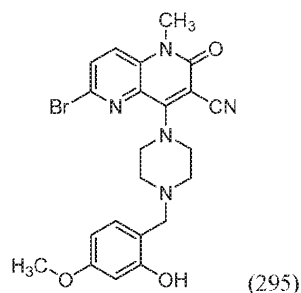
표제 화합물을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (10.5 mg)을 63.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 471.93; 체류 시간: 1.13분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 471.92; 체류 시간: 1.9분.

[1635]

실시예 295

[1636]

6-브로모-4-{4-[(2-히드록시-4-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1637]

[1638]

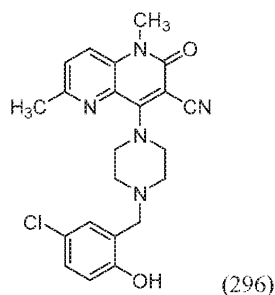
표제 화합물을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (12.5 mg)을 60% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.3%; 관찰치 질량: 483.97; 체류 시간: 1.81분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.1%; 관찰치 질량: 483.96; 체류 시간: 1.14분.

[1639]

실시예 296

[1640]

4-{4-[(5-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1641]

[1642]

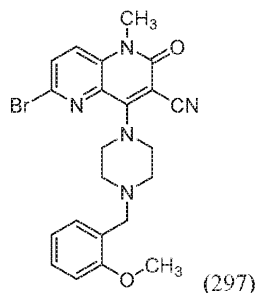
표제 화합물을 1,6-디메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴로부터 실시예 216를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (10.5 mg)을 46.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.09; 체류 시간: 2.4분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.11; 체류 시간: 1.43분.

[1643]

실시예 297

[1644]

6-브로모-4-{4-[(2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1645]

[1646]

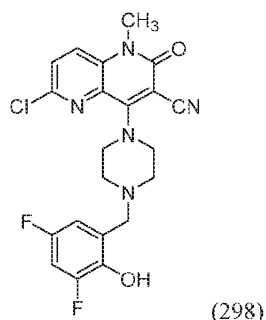
표제 화합물을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.2 mg)을 31.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 95.8%; 관찰치 질량: 468; 체류 시간: 1.22분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.2%; 관찰치 질량: 468; 체류 시간: 1.8분.

[1647]

실시예 298

[1648]

6-클로로-4-{4-[(3,5-디플루오로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1649]

[1650]

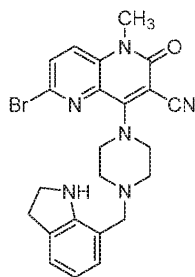
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (11.6 mg)을 68.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.6%; 관찰치 질량: 446.07; 체류 시간: 2.32분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.9%; 관찰치 질량: 446.1; 체류 시간: 1.4분.

[1651]

실시예 299

[1652]

6-브로모-4-{4-[(2,3-디히드로-1H-인돌-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(299)

[1653]

[1654]

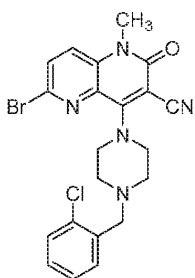
표제 화합물을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.4 mg)을 26.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 478.98; 체류 시간: 1.19분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 478.99; 체류 시간: 1.94분.

[1655]

실시예 300

[1656]

6-브로모-4-{4-[(2-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(300)

[1657]

[1658]

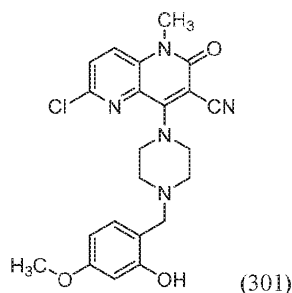
표제 화합물을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (7.3 mg)을 44.1% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 472; 체류 시간: 2.23분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 471.99; 체류 시간: 1.3분.

[1659]

실시예 301

[1660]

6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-4-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1661]

[1662]

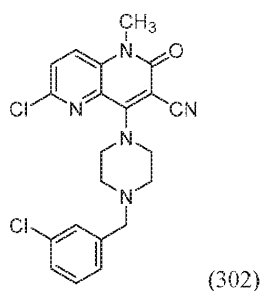
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (6.9 mg)을 56% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 440.01; 체류 시간: 1.58분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 439.98; 체류 시간: 1.13분.

[1663]

실시예 302

[1664]

6-클로로-4-{4-[(3-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐릴



[1665]

[1666]

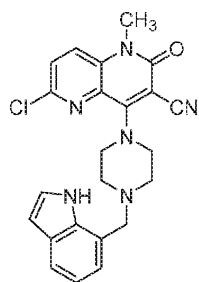
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (14.3 mg)을 69.6% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 428.05; 체류 시간: 1.3분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 428.07; 체류 시간: 2.17분.

[1667]

실시예 303

[1668]

6-클로로-4-{4-[(1H-인돌-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐릴



(303)

[1669]

[1670]

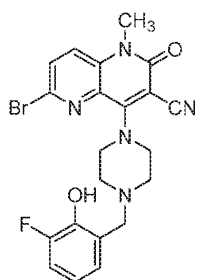
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (6.3 mg)을 38.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 433.02; 체류 시간: 2.03분. 주입 3 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 3 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 432.99; 체류 시간: 1.25분.

[1671]

실시예 304

[1672]

6-브로모-4-{4-[(3-플루오로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(304)

[1673]

[1674]

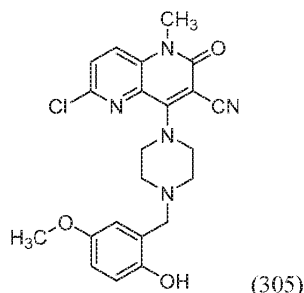
표제 화합물을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (6.6 mg)을 32.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.2%; 관찰치 질량: 472.04; 체류 시간: 2.33분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 472.06; 체류 시간: 1.37분.

[1675]

실시예 305

[1676]

6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-5-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1677]

[1678]

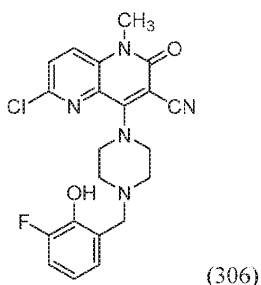
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (8.7 mg)을 52% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 440.13; 체류 시간: 1.13분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 440.12; 체류 시간: 1.8분.

[1679]

실시예 306

[1680]

6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1681]

[1682]

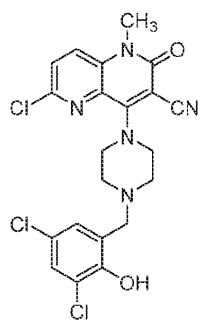
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (11.6 mg)을 71.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 428.09; 체류 시간: 1.32분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 428.1; 체류 시간: 2.28분.

[1683]

실시예 307

[1684]

6-클로로-4-{4-[(3,5-디클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(307)

[1685]

[1686]

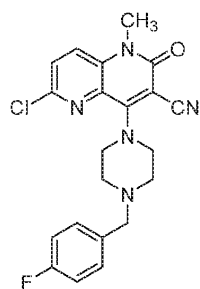
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (7.9 mg)을 43.4% 수율로 분리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 478.02; 체류 시간: 1.65분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 478.03; 체류 시간: 2.66분.

[1687]

실시예 308

[1688]

6-클로로-4-{4-[(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(308)

[1689]

[1690]

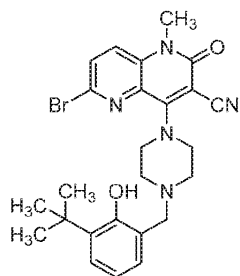
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (12.2 mg)을 61.7% 수율로 분리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 412.1; 체류 시간: 1.97분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 91.9%; 관찰치 질량: 412.07; 체류 시간: 1.21분.

[1691]

실시예 309

[1692]

6-브로모-4-{4-[(3-tert-부틸-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(309)

[1693]

[1694]

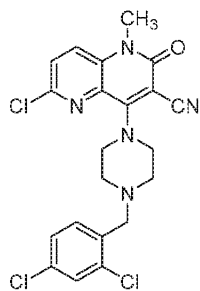
표제 화합물을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (3.6 mg)을 16.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 510.09; 체류 시간: 3.04분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 510.12; 체류 시간: 1.96분.

[1695]

실시예 310

[1696]

6-클로로-4-{4-[(2,4-디클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(310)

[1697]

[1698]

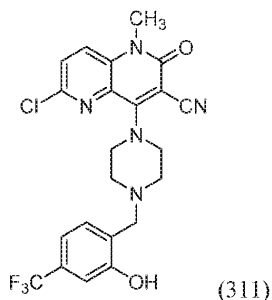
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (3.1 mg)을 12.6% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 462.03; 체류 시간: 2.46분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 462.07; 체류 시간: 1.43분.

[1699]

실시예 311

[1700]

6-클로로-4-(4-{[2-히드록시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1701]

[1702]

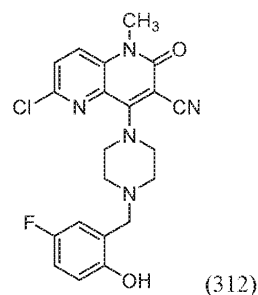
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (4.8 mg)을 26.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 478.07; 체류 시간: 2.18분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 478.11; 체류 시간: 1.34분.

[1703]

실시예 312

[1704]

6-클로로-4-{4-[(5-플루오로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1705]

[1706]

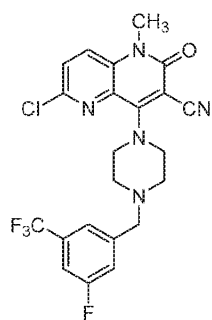
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (8.6 mg)을 52.9% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 428.12; 체류 시간: 1.92분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 428.1; 체류 시간: 1.14분.

[1707]

실시예 313

[1708]

6-클로로-4-(4-{[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(313)

[1709]

[1710]

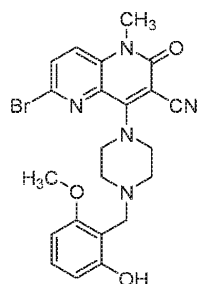
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (7.4 mg)을 40.6% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 480.09; 체류 시간: 1.44분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 480.09; 체류 시간: 2.3분.

[1711]

실시예 314

[1712]

6-브로모-4-{4-[(2-히드록시-6-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(314)

[1713]

[1714]

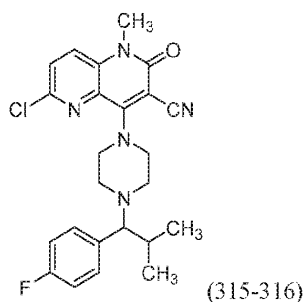
표제 화합물을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (7.4 mg)을 43.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 483.98; 체류 시간: 1.17분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 483.98; 체류 시간: 1.79분.

[1715]

실시예 315 및 316

[1716]

6-클로로-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)-2-메틸프로필]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1717]

[1718]

표제 화합물을 실시예 193을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 라세미 화합물 (17.5 mg)을 55.9% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 454.17; 체류 시간: 2.46분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 454.14; 체류 시간: 1.39분. 라세미 혼합물을 실시예 315 (이성질체 1) 및 실시예 316 (이성질체 2)으로 분리하였다.

[1719]

실시예 315 (4.3 mg)를 27.1% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 454.42; 체류 시간: 2.61분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 454.15; 체류 시간: 1.34분.

[1720]

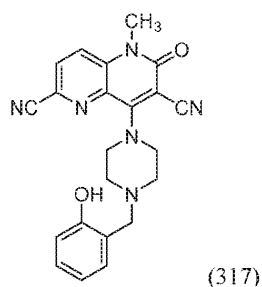
실시예 316 (4.2 mg)을 26.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 454.1; 체류 시간: 2.62분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.4%; 관찰치 질량: 454.26; 체류 시간: 1.35분.

[1721]

실시예 317

[1722]

8-{4-[(2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



[1723]

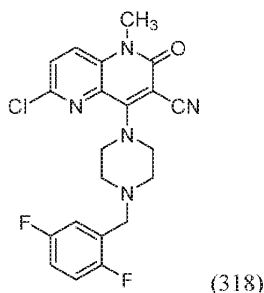
[1724]

표제 화합물을 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, 2 TFA로부

터 실시예 216를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (6 mg)을 39.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 400.98; 체류 시간: 1.02분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 400.99; 체류 시간: 1.62분.

[1725] 실시예 318

[1726] 6-클로로-4-{4-[(2,5-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

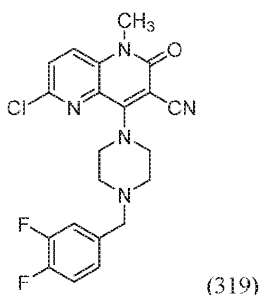


[1727]

[1728] 표제 화합물을 실시예 216를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (13.2 mg)을 64% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 430.05; 체류 시간: 2분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 430.08; 체류 시간: 1.2분.

[1729] 실시예 319

[1730] 6-클로로-4-{4-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



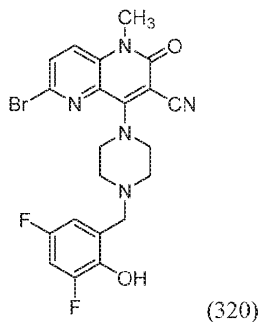
[1731]

[1732] 표제 화합물을 실시예 216를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (3.9 mg)을 32.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 430.07; 체류 시간: 1.25분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m

입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 430.09; 체류 시간: 2.07분.

[1733] 실시예 320

[1734] 6-브로모-4-{4-[(3,5-디플루오로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴

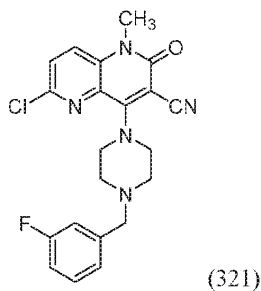


[1735]

[1736] 표제 화합물을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (9.8 mg)을 46.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.9%; 관찰치 질량: 490.02; 체류 시간: 2.39분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.9%; 관찰치 질량: 489.98; 체류 시간: 1.42분.

[1737] 실시예 321

[1738] 6-클로로-4-{4-[(3-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴



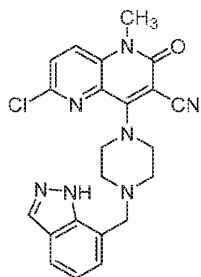
[1739]

[1740] 표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (4.5 mg)을 39% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 412.07; 체류 시간: 1.2분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 412.13; 체류 시간: 2.02분.

[1741] 실시예 322

[1742] 6-클로로-4-{4-[(1H-인다졸-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐

트릴



(322)

[1743]

[1744]

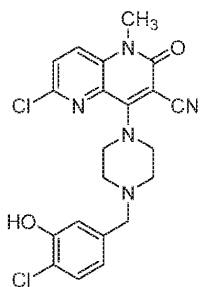
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (3 mg)을 24.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 434.11; 체류 시간: 1.8분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 434.07; 체류 시간: 1.11분.

[1745]

실시예 323

[1746]

6-클로로-4-{4-[(4-클로로-3-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(323)

[1747]

[1748]

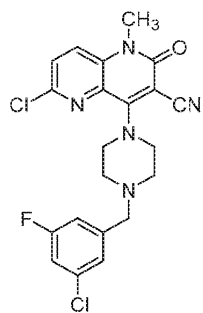
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5 mg)을 40.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 444.08; 체류 시간: 1.77분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 444.06; 체류 시간: 1.19분.

[1749]

실시예 324

[1750]

6-클로로-4-{4-[(3-클로로-5-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(324)

[1751]

[1752]

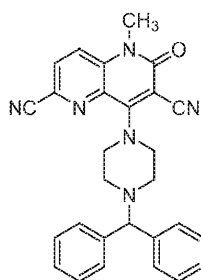
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (4.3 mg)을 25.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 446.05; 체류 시간: 2.27분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 446.04; 체류 시간: 1.34분.

[1753]

실시예 325

[1754]

8-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보닐트릴



(325)

[1755]

[1756]

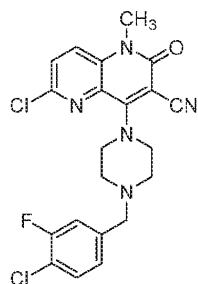
마이크로웨이브 바이알에서, 아연 (0.696 mg, 10.64 μ mol), 브로모(트리-tert-부틸포스핀) 팔라듐(i) 이량체 (8.27 mg, 10.64 μ mol), 디시아노아연 (1.999 mg, 0.017 mmol) 및 4-(4-벤즈히드릴피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴 (10 mg, 0.021 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 진공 하에 두고 질소를 충전하였다. DMF (0.5 mL)를 첨가하고, 반응 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 반응 혼합물을 CH_3CN 으로 희석하고, 여과하고, 여과물을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 화합물 (4 mg)을 41.4% 수율로 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1757]

실시예 326

[1758]

6-클로로-4-{4-[(4-클로로-3-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴



(326)

[1759]

[1760]

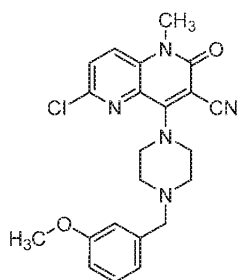
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.6 mg)을 33% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 446.09; 체류 시간: 1.36분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 446.08; 체류 시간: 2.22분.

[1761]

실시예 327

[1762]

6-클로로-4-{4-[(3-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐



(327)

[1763]

[1764]

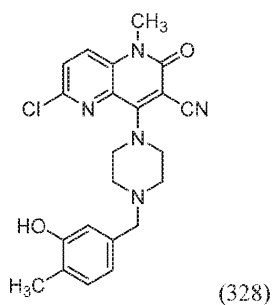
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.3 mg)을 31.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.1; 체류 시간: 1.91분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.09; 체류 시간: 1.24분.

[1765]

실시예 328

[1766]

6-클로로-4-{4-[(3-히드록시-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐



[1767]

[1768]

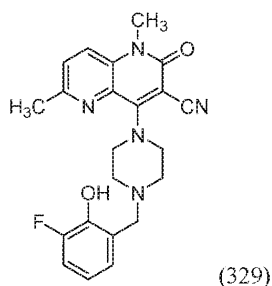
표제 화합물을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (6.3 mg)을 53.1% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.1; 체류 시간: 1.19분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.08; 체류 시간: 1.72분.

[1769]

실시예 329

[1770]

4-{4-[(3-플루오로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1771]

[1772]

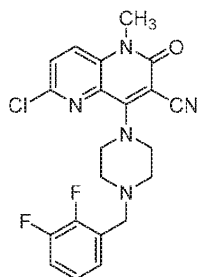
표제 화합물을 1,6-디메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴로부터 실시예 216를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (9.6 mg)을 44.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 408.16; 체류 시간: 1.27분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 408.16; 체류 시간: 2.11분.

[1773]

실시예 330

[1774]

6-클로로-4-{4-[(2,3-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(330)

[1775]

[1776]

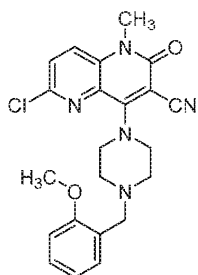
실시예 330을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (6.1 mg)을 26.8% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 429.94; 체류 시간: 1.94분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.3%; 관찰치 질량: 429.94; 체류 시간: 1.19분.

[1777]

실시예 331

[1778]

6-클로로-4-{4-[(2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐



(331)

[1779]

[1780]

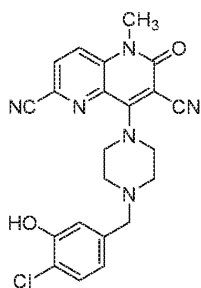
실시예 331을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (2.9 mg)을 18% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.03; 체류 시간: 1.2분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.02; 체류 시간: 1.76분.

[1781]

실시예 332

[1782]

8-{4-[(4-클로로-3-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보닐



(332)

[1783]

[1784]

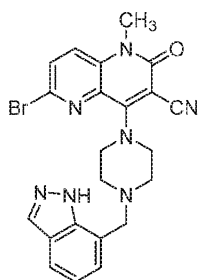
실시예 332를 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, 2 TFA로부터 실시예 216를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (14 mg)을 84.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.9%; 관찰치 질량: 434.94; 체류 시간: 1.54분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 434.96; 체류 시간: 1.1분.

[1785]

실시예 333

[1786]

6-브로모-4-{4-[(1H-인다졸-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(333)

[1787]

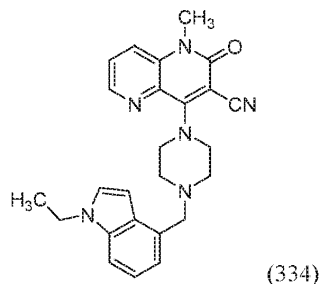
[1788]

실시예 333을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (3.5 mg)을 20.9% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.5%; 관찰치 질량: 478.04; 체류 시간: 1.14분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.6%; 관찰치 질량: 478.08; 체류 시간: 1.84분.

[1789]

실시예 334

[1790] 4-{4-[(1-에틸-1H-인돌-4-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

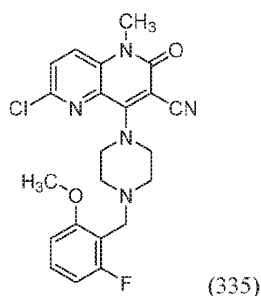


[1791]

[1792] 실시예 334를 실시예 66을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (21.3 mg)을 73.4% 수율로 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1793] 실시예 335

[1794] 6-클로로-4-{4-[(2-플루오로-6-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

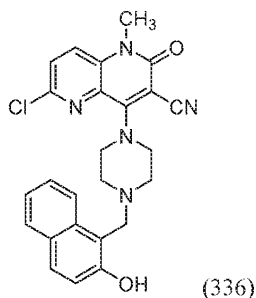


[1795]

[1796] 실시예 335를 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (8.7 mg)을 37.1% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 442.13; 체류 시간: 1.89분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 442.1; 체류 시간: 1.25분.

[1797] 실시예 336

[1798] 6-클로로-4-{4-[(2-히드록시나프탈렌-1-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1799]

[1800]

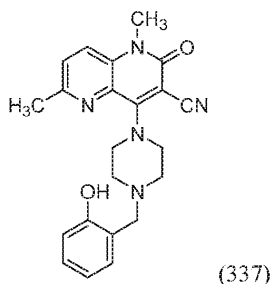
실시예 336을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (10.4 mg)을 19.2% 수율로 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1801]

실시예 337

[1802]

4-{4-[(2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1803]

[1804]

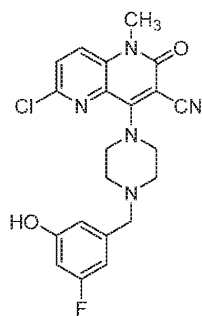
실시예 337을 1,6-디메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴로부터 실시예 216를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.9 mg)을 28.6% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 390.16; 체류 시간: 2.13 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.3%; 관찰치 질량: 390.15; 체류 시간: 1.27분.

[1805]

실시예 338

[1806]

6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-5-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(338)

[1807]

[1808]

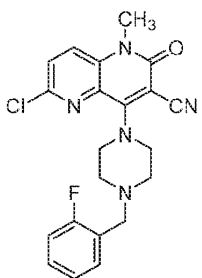
실시예 338을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (4.9 mg)을 40.9% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.9%; 관찰치 질량: 428.07; 체류 시간: 1.13분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.2%; 관찰치 질량: 428.07; 체류 시간: 1.68분.

[1809]

실시예 339

[1810]

6-클로로-4-{4-[(2-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(339)

[1811]

[1812]

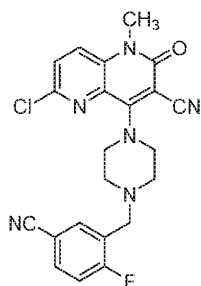
실시예 339를 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.9 mg)을 51.2% 수율로 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1813]

실시예 340

[1814]

6-클로로-4-{4-[(5-시아노-2-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(340)

[1815]

[1816]

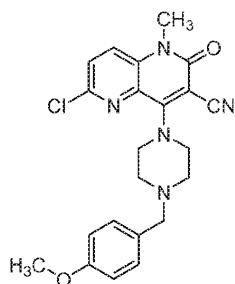
실시예 340을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (7.4 mg)을 32% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.2%; 관찰치 질량: 437.09; 체류 시간: 1.13분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.2%; 관찰치 질량: 437.07; 체류 시간: 1.83분.

[1817]

실시예 341

[1818]

6-클로로-4-{4-[(4-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴



(341)

[1819]

[1820]

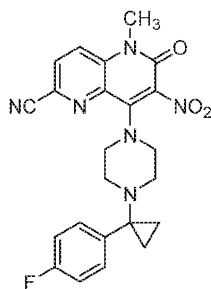
실시예 341을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.2 mg)을 30.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.1; 체류 시간: 1.86분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.11; 체류 시간: 1.22분.

[1821]

실시예 342

[1822]

8-{4-[1-(4-플루오로페닐)시클로프로필]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴



(342)

[1823]

[1824]

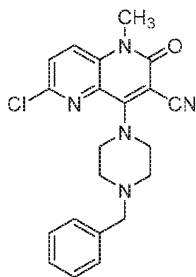
실시예 342를 실시예 221을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (14.8 mg)을 57.9% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 449.23; 체류 시간: 1.27분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.4%; 관찰치 질량: 449.1; 체류 시간: 2.14분.

[1825]

실시예 343

[1826]

4-(4-벤질피페라진-1-일)-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴



(343)

[1827]

[1828]

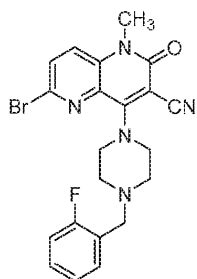
실시예 343을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (6.9 mg)을 46.1% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 394.1; 체류 시간: 1.19분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 394.1; 체류 시간: 1.95분.

[1829]

실시예 344

[1830]

6-브로모-4-{4-[(2-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴



(344)

[1831]

[1832]

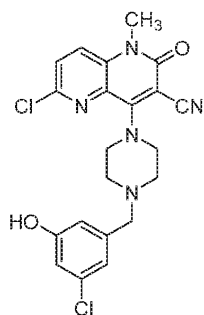
실시예 344를 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (8.6 mg)을 53.8% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 455.96; 체류 시간: 1.91분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 455.96; 체류 시간: 1.17분.

[1833]

실시예 345

[1834]

6-클로로-4-{4-[(3-클로로-5-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(345)

[1835]

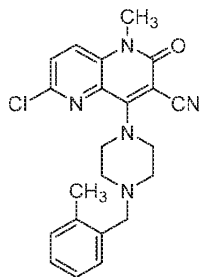
[1836]

실시예 345를 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (4.4 mg)을 35.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.3%; 관찰치 질량: 444.09; 체류 시간: 1.82분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.0%; 관찰치 질량: 444.1; 체류 시간: 1.22분.

[1837]

실시예 346

[1838] 6-클로로-1-메틸-4-{4-[(2-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



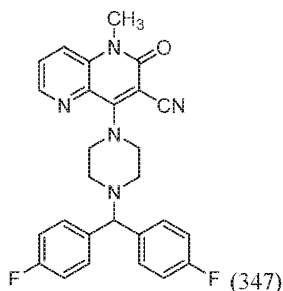
(346)

[1839]

[1840] 실시예 346을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (7.4 mg)을 64.8% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 408.11; 체류 시간: 1.26분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 408.12; 체류 시간: 2.22분.

[1841] 실시예 347

[1842] 4-{4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



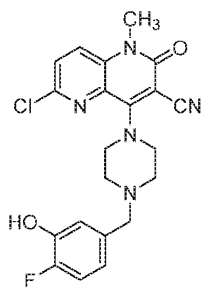
(347)

[1843]

[1844] 실시예 347을 실시예 66을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (23.1 mg)을 72% 수율로 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1845] 실시예 348

[1846] 6-클로로-4-{4-[(4-플루오로-3-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(348)

[1847]

[1848]

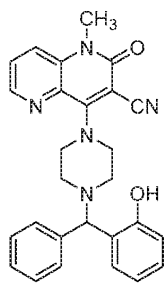
실시예 348을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (6.7 mg)을 41.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 428.08; 체류 시간: 1.09분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 428.1; 체류 시간: 1.62분.

[1849]

실시예 349

[1850]

4-{4-[(2-히드록시페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴



(349)

[1851]

[1852]

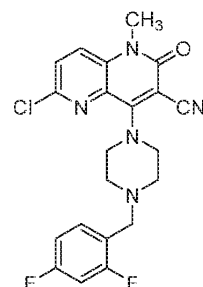
실시예 349를 실시예 66을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (22.2 mg)을 72.3% 수율로 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1853]

실시예 350

[1854]

6-클로로-4-{4-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴



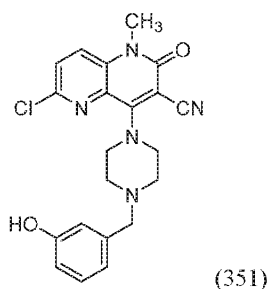
(350)

[1855]

[1856] 실시예 350을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.9 mg)을 34.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 430.07; 체류 시간: 2분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 430.06; 체류 시간: 1.23분.

[1857] 실시예 351

[1858] 6-클로로-4-{4-[(3-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴

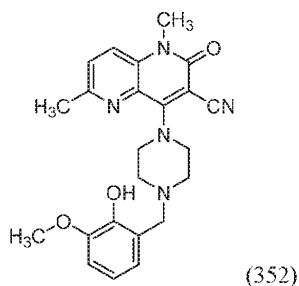


[1859]

[1860] 실시예 351을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (4.5 mg)을 39.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 410.11; 체류 시간: 1.56분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 410.06; 체류 시간: 1.06분.

[1861] 실시예 352

[1862] 4-{4-[(2-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴



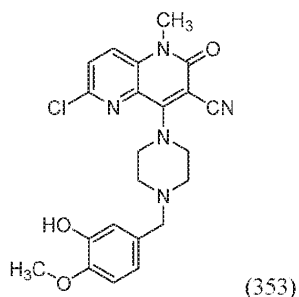
[1863]

[1864] 실시예 352를 1,6-디메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴로부터 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (6.6 mg)을 29.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 420.14; 체류 시간: 1.41분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95

아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 420.15; 체류 시간: 2.04분.

[1865] 실시예 353

[1866] 6-클로로-4-{4-[(3-히드록시-4-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

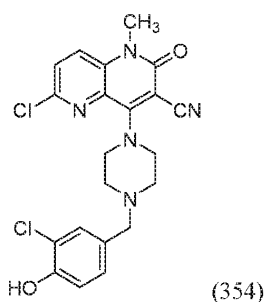


[1867]

[1868] 실시예 353을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (6.8 mg)을 40.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 95.8%; 관찰치 질량: 440.08; 체류 시간: 1.55분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.9%; 관찰치 질량: 440.12; 체류 시간: 1.08분.

[1869] 실시예 354

[1870] 6-클로로-4-{4-[(3-클로로-4-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



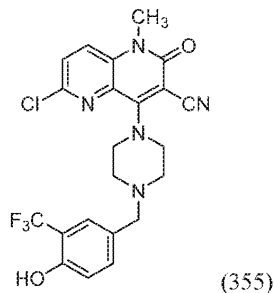
[1871]

[1872] 실시예 354를 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (6.5 mg)을 36.6% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 444.09; 체류 시간: 1.66분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 444.09; 체류 시간: 1.14분.

[1873] 실시예 355

[1874] 6-클로로-4-(4-{[4-히드록시-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-

1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1875]

[1876]

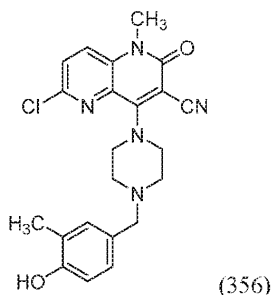
실시예 355를 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.4 mg)을 21.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.3%; 관찰치 질량: 478.11; 체류 시간: 1.27분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.4%; 관찰치 질량: 478.13; 체류 시간: 1.79분.

[1877]

실시예 356

[1878]

6-클로로-4-{4-[(4-히드록시-3-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1879]

[1880]

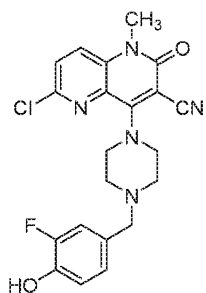
실시예 356을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (8.7 mg)을 38.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 423.99; 체류 시간: 1.49분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424; 체류 시간: 1.09분.

[1881]

실시예 357

[1882]

6-클로로-4-{4-[(3-플루오로-4-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(357)

[1883]

[1884]

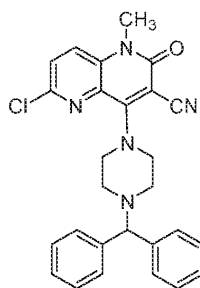
실시에 357을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.9 mg)을 49.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 428.07; 체류 시간: 1.06분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 428.07; 체류 시간: 1.56분.

[1885]

실시에 358

[1886]

6-클로로-4-[4-(디페닐메틸)피페라진-1-일]-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(358)

[1887]

[1888]

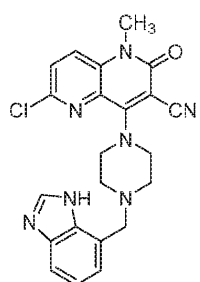
실시에 358을 실시예 191을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (4.2 mg)을 15.1% 수율로 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1889]

실시에 359

[1890]

4-{4-[(1H-1,3-벤조디아졸-7-일)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



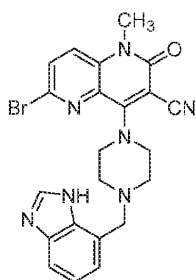
(359)

[1891]

[1892] 실시예 359를 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (4.5 mg)을 27.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.2%; 관찰치 질량: 434.09; 체류 시간: 0.94분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.4%; 관찰치 질량: 434.1; 체류 시간: 1.47분.

[1893] 실시예 360

[1894] 4-{4-[(1H-1,3-벤조디아졸-7-일)메틸]피페라진-1-일}-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



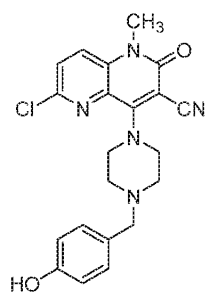
(360)

[1895]

[1896] 실시예 360을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (3.6 mg)을 21.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 478.01; 체류 시간: 1.5분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 478.04; 체류 시간: 0.95분.

[1897] 실시예 362

[1898] 6-클로로-4-{4-[(4-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(362)

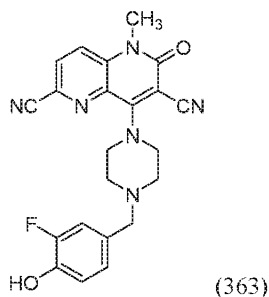
[1899]

[1900] 실시예 362를 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.7 mg)을 36.6% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 410.12; 체류 시간: 1.46분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리

플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 410.12; 체류 시간: 1.03분.

[1901] 실시예 363

[1902] 8-{4-[(3-플루오로-4-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴

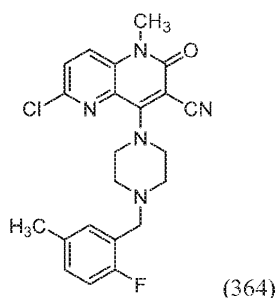


[1903]

[1904] 실시예 363을 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴, 2 TFA로부터 실시예 216를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (7.4 mg)을 30.1% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 419.01; 체류 시간: 0.95분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 419.01; 체류 시간: 1.32분.

[1905] 실시예 364

[1906] 6-클로로-4-{4-[(2-플루오로-5-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



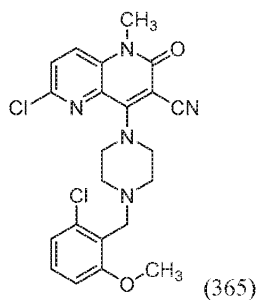
[1907]

[1908] 실시예 364를 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (9.1 mg)을 40.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.4%; 관찰치 질량: 426.14; 체류 시간: 1.29분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 426.11; 체류 시간: 2.1분.

[1909] 실시예 365

[1910] 6-클로로-4-{4-[(2-클로로-6-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-

카르보니트릴



[1911]

[1912]

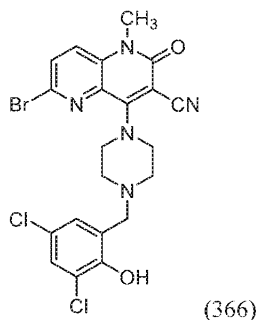
실시에 365를 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (10.1 mg)을 41.6% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.2%; 관찰치 질량: 458.09; 체류 시간: 2.13분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.2%; 관찰치 질량: 458.06; 체류 시간: 1.34분.

[1913]

실시에 366

[1914]

6-브로모-4-{4-[(3,5-디클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1915]

[1916]

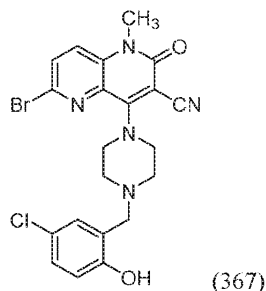
실시에 366을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (8.3 mg)을 36.9% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.3%; 관찰치 질량: 521.97; 체류 시간: 2.76분.

[1917]

실시에 367

[1918]

6-브로모-4-{4-[(5-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1919]

[1920]

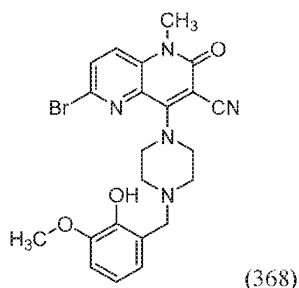
실시예 367을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (11.1 mg)을 52.8% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 488; 체류 시간: 2.56분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 488; 체류 시간: 1.5분.

[1921]

실시예 368

[1922]

6-브로모-4-{4-[(2-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1923]

[1924]

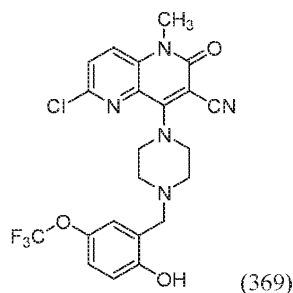
실시예 368을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (14 mg)을 67.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.6%; 관찰치 질량: 484.05; 체류 시간: 1.41분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.2%; 관찰치 질량: 484.09; 체류 시간: 2.18분.

[1925]

실시예 369

[1926]

6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-5-(트리플루오로메톡시)페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1927]

[1928]

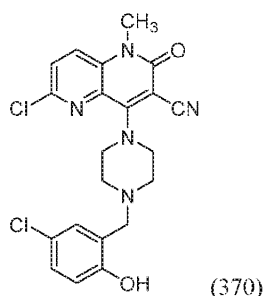
실시에 369를 실시에 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (12.5 mg)을 66.6% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 494.05; 체류 시간: 1.64분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.0%; 관찰치 질량: 494.08; 체류 시간: 2.6분.

[1929]

실시에 370

[1930]

6-클로로-4-{4-[(5-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[1931]

[1932]

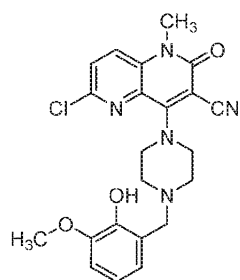
실시에 370을 실시에 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (11.7 mg)을 69.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 444.1; 체류 시간: 2.5분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 444.07; 체류 시간: 1.48분.

[1933]

실시에 371

[1934]

6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-3-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(371)

[1935]

[1936]

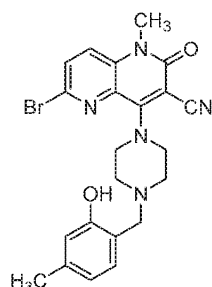
실시에 371을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (9.4 mg)을 56.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 440.11; 체류 시간: 1.37분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 440.11; 체류 시간: 2.13분.

[1937]

실시에 372

[1938]

6-브로모-4-{4-[(2-히드록시-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(372)

[1939]

[1940]

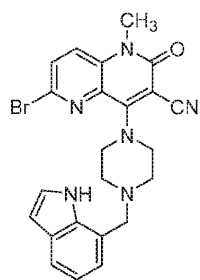
실시에 372를 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (10.1 mg)을 50.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 468.07; 체류 시간: 1.22분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 468.05; 체류 시간: 2.07분.

[1941]

실시에 373

[1942]

6-브로모-4-{4-[(1H-인돌-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(373)

[1943]

[1944]

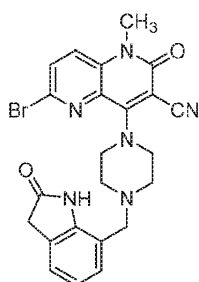
실시예 373을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (11.3 mg)을 55.1% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 477.08; 체류 시간: 2.13분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 477.08; 체류 시간: 1.31분.

[1945]

실시예 374

[1946]

6-브로모-1-메틸-2-옥소-4-{4-[(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(374)

[1947]

[1948]

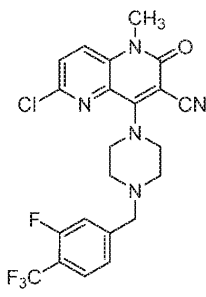
실시예 374를 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.8 mg)을 27.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 493.37; 체류 시간: 0.91분.

[1949]

실시예 375

[1950]

6-클로로-4-(4-{[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(375)

[1951]

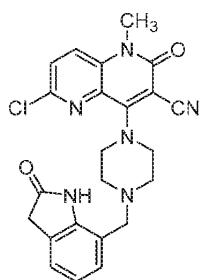
[1952]

실시예 375를 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (8.1 mg)을 44.4% 수율

로 분리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 480.1; 체류 시간: 1.47분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 480.1; 체류 시간: 2.27분.

[1953] 실시예 376

[1954] 6-클로로-1-메틸-2-옥소-4-{4-[(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-7-일)메틸]피페라진-1-일}-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



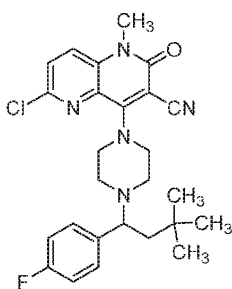
(376)

[1955]

[1956] 실시예 376을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (4 mg)을 31.8% 수율로 분리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 448.98; 체류 시간: 1.44분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 449; 체류 시간: 1.07분.

[1957] 실시예 377 및 378

[1958] 6-클로로-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)-3,3-디메틸부틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(377-378)

[1959]

[1960] 실시예 377-378을 실시예 68을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 라세미 화합물 (25 mg)을 60.3% 수율로 분리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 482.32; 체류 시간: 2.52분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유

량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.4%; 관찰치 질량: 482.06; 체류 시간: 1.69분.

[1961] 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 377 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 378 (제2 용리 이성질체)을 수득하였다.

[1962] 실시예 377

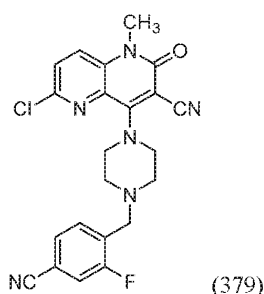
[1963] 화합물 (9.4 mg)을 22.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.0%; 관찰치 질량: 482.31; 체류 시간: 2.51분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 482.36; 체류 시간: 1.56분.

[1964] 실시예 378

[1965] 화합물 (9.5 mg)을 22.9% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.1%; 관찰치 질량: 482.32; 체류 시간: 2.51분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.3%; 관찰치 질량: 482.31; 체류 시간: 1.56분.

[1966] 실시예 379

[1967] 6-클로로-4-{4-[(4-시아노-2-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴



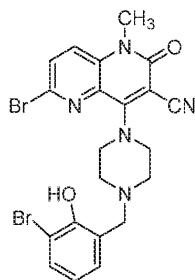
[1968]

[1969] 실시예 379를 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (1.8 mg)을 7.8% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 436.92; 체류 시간: 1.13분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.7%; 관찰치 질량: 436.93; 체류 시간: 1.8분.

[1970] 실시예 380

[1971] 6-브로모-4-{4-[(3-브로모-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-

3-카르보니트릴



(380)

[1972]

[1973]

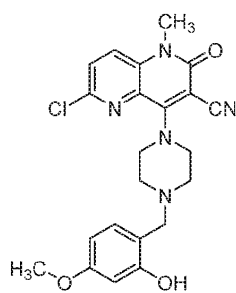
실시예 380을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (2.3 mg)을 10% 수올로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.2%; 관찰치 질량: 531.93; 체류 시간: 1.52분.

[1974]

실시예 381

[1975]

6-클로로-4-(4-{[2-히드록시-4-(트리플루오로메톡시)페닐]메틸}피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(381)

[1976]

[1977]

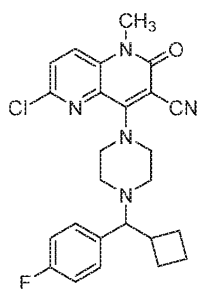
실시예 381을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (4.3 mg)을 22.9% 수올로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 494.1; 체류 시간: 2.23분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 494.09; 체류 시간: 1.4분.

[1978]

실시예 382A, 382, 및 383

[1979]

6-클로로-4-{4-[시클로부틸(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(382A, 382-383)

[1980]

[1981] 실시예 382A를 실시예 68를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (24.6 mg)을 63.6% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 466.12; 체류 시간: 2.39분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 466.08; 체류 시간: 1.38분. 라세미 물질을 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 분리하여 실시예 382 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 383 (제2 용리 이성질체)을 수득하였다.

[1982] 실시예 382

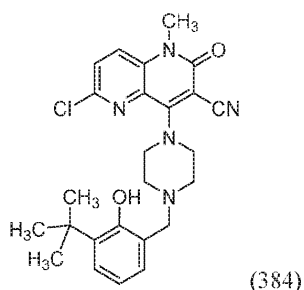
[1983] 화합물 (7.7 mg)을 19.9% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 95.5%; 관찰치 질량: 466.06; 체류 시간: 2.63분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 95.4%; 관찰치 질량: 466.08; 체류 시간: 1.55분.

[1984] 실시예 383

[1985] 화합물 (7.7 mg)을 19.9% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.7%; 관찰치 질량: 466.04; 체류 시간: 2.63분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 96.2%; 관찰치 질량: 466.08; 체류 시간: 1.55분.

[1986] 실시예 384

[1987] 4-{4-[(3-tert-부틸-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



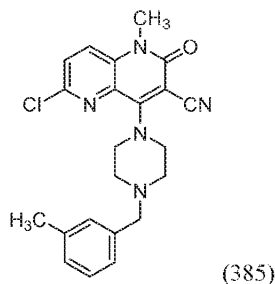
[1988]

[1989] 실시예 384를 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (1.3 mg)을 7.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰

치 질량: 466.17; 체류 시간: 1.86분.

[1990] 실시예 385

[1991] 6-클로로-1-메틸-4-{4-[(3-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

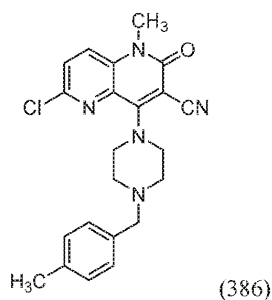


[1992]

[1993] 실시예 385를 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (9.5 mg)을 48.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 408.12; 체류 시간: 1.3분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 408.13; 체류 시간: 2.08분.

[1994] 실시예 386

[1995] 6-클로로-1-메틸-4-{4-[(4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

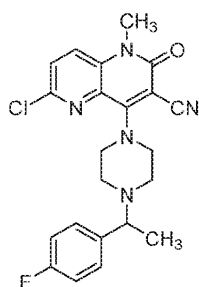


[1996]

[1997] 실시예 386을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (18.8 mg)을 29% 수율로 단리시켰다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV.

[1998] 실시예 387A, 387, 및 388

[1999] 6-클로로-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)에틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(387A, 387-388)

[2000]

[2001]

실시에 387A를 실시에 68을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (16.5 mg)을 56.1% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 425.97; 체류 시간: 1.37분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 425.98; 체류 시간: 2분. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시에 387 (제1 용리 이성질체) 및 실시에 388 (제2 용리 이성질체)을 수득하였다.

[2002]

실시에 387

[2003]

화합물 (4.4 mg)을 15.9% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.4%; 관찰치 질량: 426.18; 체류 시간: 2.05분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.7%; 관찰치 질량: 426.21; 체류 시간: 1.15분.

[2004]

실시에 388

[2005]

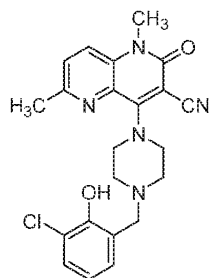
화합물 (1.7 mg)을 6.1% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 426.16; 체류 시간: 2.05분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.8%; 관찰치 질량: 426.2; 체류 시간: 1.15분.

[2006]

실시에 389

[2007]

4-{4-[(3-클로로-2-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보나이트릴



(389)

[2008]

[2009]

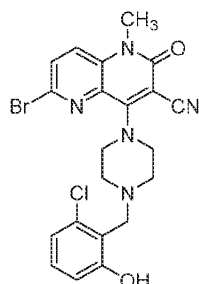
실시예 389를 1,6-디메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴로부터 실시예 216를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (4.4 mg)을 10.8% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.14; 체류 시간: 1.51분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.11; 체류 시간: 2.39분.

[2010]

실시예 390

[2011]

6-브로모-4-{4-[(2-클로로-6-히드록시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



(390)

[2012]

[2013]

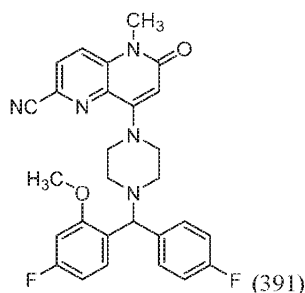
실시예 390을 실시예 2를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (0.8 mg)을 4.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 488; 체류 시간: 1.25분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 488; 체류 시간: 2.14분.

[2014]

실시예 391

[2015]

6-클로로-4-{4-[(2-히드록시-3-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[2016]

[2017]

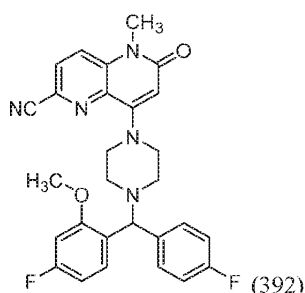
실시에 391을 실시예 216을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (5.6 mg)을 34.8% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.08; 체류 시간: 2.12분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 424.08; 체류 시간: 1.23분.

[2018]

실시에 392

[2019]

8-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[2020]

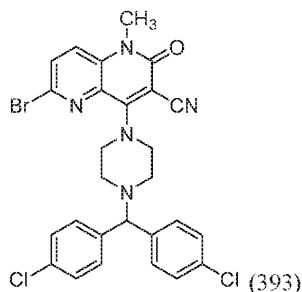
[2021]

1 드램 바이알에서, 8-클로로-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (19.8 mg, 0.090 mmol)을 DMF (0.9 mL) 중에 현탁시켰다. 이 혼합물에 1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸)피페라진, 2 HCl (42.3 mg, 0.108 mmol) 및 탄산칼륨 (62.3 mg, 0.451 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소하에 밀봉하고, 오일 조에서 120℃에서 6시간 동안 침지시켰다. LC/MS 분석은 목적 생성물에 대한 분자량을 갖는 신규 피크를 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 27% B에서 0-분 유지, 25분에 걸쳐 27-77% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 화합물 (12.7 mg)을 28.1% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 502.19; 체류 시간: 1.47분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 502.19; 체류 시간: 2.27분. 1 H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21-8.12 (m, 1.0H), 8.10-8.03 (m, 1.0H), 7.60 (br t, J=7.6 Hz, 1.0H), 7.45-7.38 (m, 2.1H), 7.13 (br t, J=8.7 Hz, 2.1H), 6.87 (br d, J=11.3 Hz, 1.0H), 6.81 (br t, J=8.2 Hz, 1.1H),

6.09 (s, 1.0H), 4.76 (s, 1.0H), 3.80 (s, 2.9H), 3.53 (s, 1.9H), 3.47 (br s, 0.9H), 2.60-2.53 (m, 2.0H), 2.47-2.39 (m, 2.0H).

[2022] 실시예 393

[2023] 4-{4-[비스(4-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

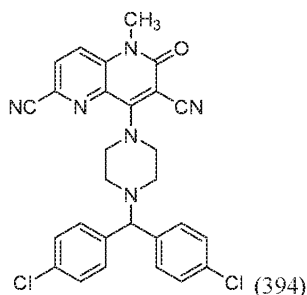


[2024]

[2025] 표제 화합물을 실시예 191을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (35.8 mg)을 61.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 582.01; 체류 시간: 2.01분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 581.98; 체류 시간: 2.72분.

[2026] 실시예 394

[2027] 8-{4-[비스(4-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴

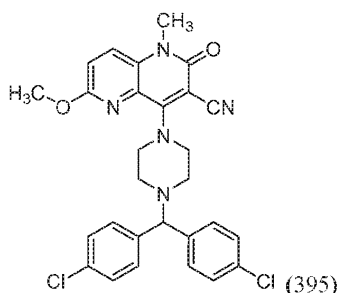


[2028]

[2029] 실시예 394를 실시예 325를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (8.4 mg)을 58.8% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 529.13; 체류 시간: 2.52분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.9%; 관찰치 질량: 529.11; 체류 시간: 1.89분.

[2030] 실시예 395

[2031] 4-{4-[비스(4-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[2032]

[2033]

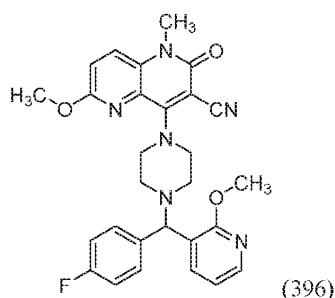
마이크로웨이브 바이알에 4-(4-(비스(4-클로로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-브로모-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (15 mg, 0.026 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (0.577 mg, 2.57 μ mol), 탄산세슘 (8.38 mg, 0.026 mmol) 및 5-[디(1-아다만틸)포스포노]-1',3',5'-트리페닐-1'h-[1,4']비피라졸 (3.41 mg, 5.14 μ mol)을 첨가하였다. 바이알을 진공 하에 두고, 질소로 재충전하고, 밀봉하였다. 메탄올 (0.1 mL) 및 아세토니트릴 (2 mL)을 첨가하고, 반응 혼합물을 80℃에서 밤새 가열하였다. LC/MS 분석은 반응의 완결을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 구배: 28% B에서 0-분 유지, 20분에 걸쳐 28-68% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 표제 화합물 (13.5 mg)을 97.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 534.17; 체류 시간: 2.59 분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 534.17; 체류 시간: 1.87분.

[2034]

실시예 396

[2035]

4-{4-[(4-플루오로페닐)(2-메톡시피리딘-3-일)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[2036]

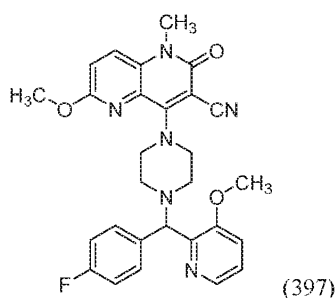
[2037]

2 mL 밀봉된 바이알에서, 6-메톡시-1-메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴 (30 mg, 0.100 mmol), (4-플루오로페닐)(2-메톡시피리딘-3-일)메탄올 (28.1 mg, 0.120 mmol), (시아노메틸)트리메틸포스포늄 아이오다이드 (48.7 mg, 0.200 mmol)를 프로피온니트릴 (0.8 mL) 중에서 합하였다. 휘니그 염기 (0.053 mL, 0.301 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 밀봉하고, 마이크로웨이브 반응기에서 110℃에서 4 시간 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 반응의 완결을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 32% B에서 0-분 유지, 25분에 걸쳐 32-72% B, 이어서 100% B에서 4-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 화합물 (11.4 mg)을 22.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건:

칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.2%; 관찰치 질량: 515.2; 체류 시간: 2.14분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.2%; 관찰치 질량: 515.22; 체류 시간: 1.41분.

[2038] 실시예 397

[2039] 4-{4-[(4-플루오로페닐)(3-메톡시피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐

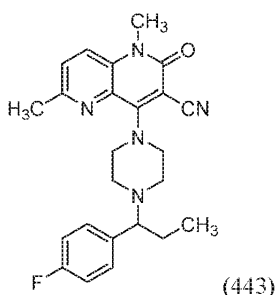


[2040]

[2041] 실시예 397을 실시예 396을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (4.8 mg)을 9.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 515.13; 체류 시간: 1.86분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.9%; 관찰치 질량: 515.13; 체류 시간: 1.36분.

[2042] 실시예 398, 398A, 및 398B

[2043] 4-{4-[1-(4-플루오로페닐)프로필]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐



[2044]

[2045] 실시예 398을 실시예 226을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (28.8 mg)을 64.2% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 420.18; 체류 시간: 2.08분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1

mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.9%; 관찰치 질량: 420.18; 체류 시간: 1.37분. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 398A (제1 용리 이성질체) 및 실시예 398B (제2 용리 이성질체)를 수득하였다.

[2046]

실시예 398A (9.5 mg)를 33.8% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 420.11; 체류 시간: 2.21분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 420.31; 체류 시간: 1.23분.

[2047]

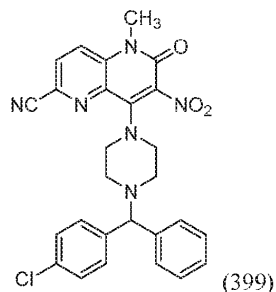
실시예 398B (10.2 mg)를 36.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 420.1; 체류 시간: 2.21분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 420.29; 체류 시간: 1.23분.

[2048]

실시예 399

[2049]

8-{4-[(S)-(4-클로로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴



[2050]

[2051]

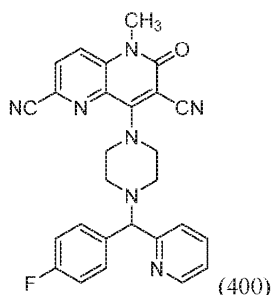
실시예 399를 실시예 18을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (8.5 mg)을 43.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 515.14; 체류 시간: 2.5분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 515.17; 체류 시간: 1.72분.

[2052]

실시예 400

[2053]

8-{4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보닐트릴



[2054]

[2055]

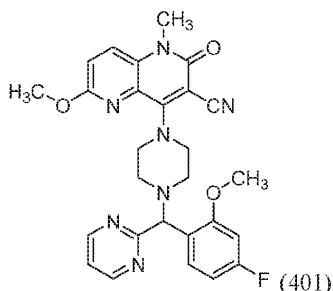
실시예 400을 실시예 396을 제조하는데 사용된 일반적 절차에 따라 5-메틸-6-옥소-8-(피페라진-1-일)-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴로부터 제조하였다. 화합물 (5.5 mg)을 23.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.9%; 관찰치 질량: 480.16; 체류 시간: 1.81분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.1%; 관찰치 질량: 480.16; 체류 시간: 1.29분.

[2056]

실시예 401

[2057]

4-{4-[4-(4-플루오로-2-메톡시페닐)(피리미딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[2058]

[2059]

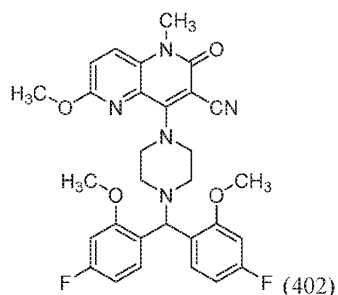
실시예 401을 실시예 396을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (12.6 mg)을 24.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.1%; 관찰치 질량: 516.21; 체류 시간: 1.64분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 96.8%; 관찰치 질량: 516.2; 체류 시간: 1.22분.

[2060]

실시예 402

[2061]

4-{4-[비스(4-플루오로-2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[2062]

[2063]

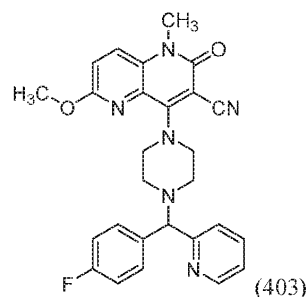
실시예 402를 실시예 396을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (33.9 mg)을 60.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 562.2; 체류 시간: 1.56분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 562.19; 체류 시간: 2.31분.

[2064]

실시예 403

[2065]

4-{4-[(4-플루오로페닐)(피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[2066]

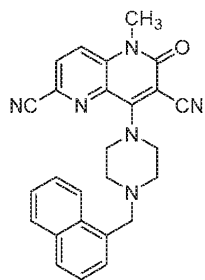
[2067]

실시예 403을 실시예 396을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (10.8 mg)을 22.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.6%; 관찰치 질량: 485.17; 체류 시간: 1.85분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.9%; 관찰치 질량: 485.18; 체류 시간: 1.32분.

[2068]

실시예 404

[2069] 5-메틸-8-{4-[(나프탈렌-1-일)메틸]피페라진-1-일}-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



(404)

[2070]

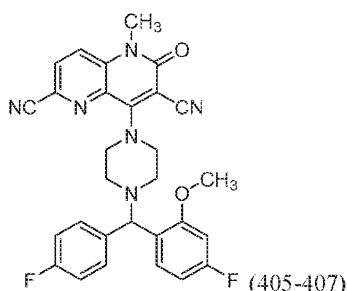
[2071] 실시예 404를 실시예 52를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 6-브로모-1-메틸-4-(4-(나프탈렌-1-일메틸)피페라진-1-일)-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴로부터 제조하였다. 화합물 (3.7 mg)을 8.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 90.2%; 관찰치 질량: 435.14; 체류 시간: 1.27분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 90.1%; 관찰치 질량: 435.16; 체류 시간: 2.07분.

[2072]

실시예 405-407

[2073]

8-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



[2074]

[2075] 실시예 405-407을 6-브로모-4-(4-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진-1-일)-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴로부터 실시예 52를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (12.1 mg)을 33.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.8%; 관찰치 질량: 527.16; 체류 시간: 1.65분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 96.1%; 관찰치 질량: 527.17; 체류 시간: 2.24분. 라세미 물질을 추가로 SFC-키랄 크로마토그래피를 사용하여 정제하여 실시예 406 (제1 용리 이성질체) 및 실시예 407 (제2 용리 이성질체)을 수득하였다.

[2076]

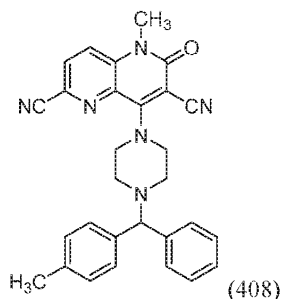
실시예 406: 표제 화합물 (3.5 mg)을 31.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50 $^{\circ}$ C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 95.2%; 관찰치 질량: 527.08; 체류 시간: 2.15분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스

브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.9%; 관찰치 질량: 526.97; 체류 시간: 2.06분.

[2077] 실시예 407: 표제 화합물 (27.8 mg)을 61.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 527.14; 체류 시간: 1.5분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 527.14; 체류 시간: 2.25분.

[2078] 실시예 408

[2079] 5-메틸-8-{4-[(4-메틸페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴

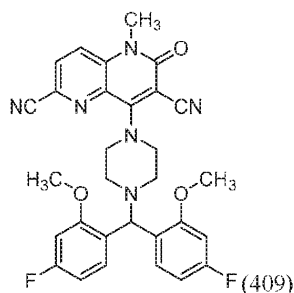


[2080]

[2081] 실시예 408을 실시예 52를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (2.6 mg)을 45.7% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 475.25; 체류 시간: 1.52분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.1%; 관찰치 질량: 475.24; 체류 시간: 2.32분.

[2082] 실시예 409

[2083] 8-{4-[비스(4-플루오로-2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



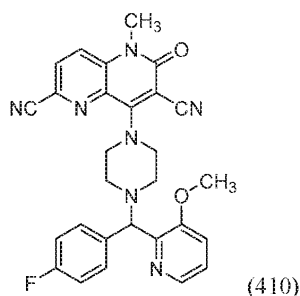
[2084]

[2085] 실시예 409를 실시예 396을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (0.8 mg)을 2.9% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동

상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.0%; 관찰치 질량: 557.21; 체류 시간: 1.56분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 557.17; 체류 시간: 2.24분.

[2086] 실시예 410

[2087] 8-{4-[(4-플루오로페닐)(3-메톡시피리딘-2-일)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보닐

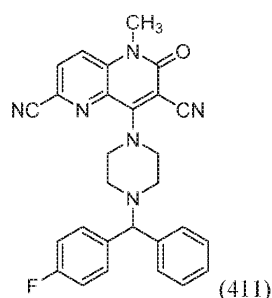


[2088]

[2089] 실시예 410을 실시예 396을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (1.9 mg)을 7.6% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.7%; 관찰치 질량: 510.22; 체류 시간: 1.83분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 98.4%; 관찰치 질량: 510.19; 체류 시간: 1.36분.

[2090] 실시예 411

[2091] 8-{4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보닐

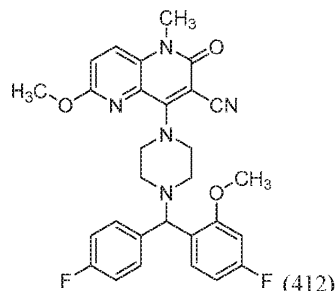


[2092]

[2093] 실시예 411을 실시예 52를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (11.6 mg)을 48.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 97.9%; 관찰치 질량: 479.2; 체류 시간: 1.48분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 479.21; 체류 시간: 2.22분.

[2094] 실시예 412

[2095] 4-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴

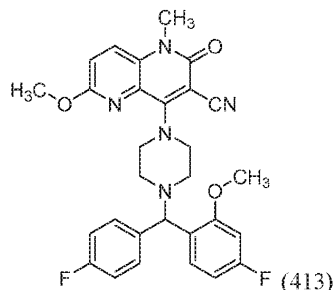


[2096]

[2097] 실시예 412를 라세미 1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진으로부터 실시예 395를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (8.4 mg)을 19.8% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 532.2; 체류 시간: 1.54분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 532.18; 체류 시간: 2.3분.

[2098] 실시예 413

[2099] 4-{4-[(4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-6-메톡시-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보닐트릴

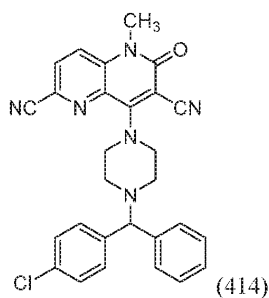


[2100]

[2101] 실시예 413을 실시예 395를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 호모키랄 1-((4-플루오로-2-메톡시페닐)(4-플루오로페닐)메틸) 피페라진 (중간체 110)로부터 제조하였다. 화합물 (13.8 mg)을 60.4% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 532.18; 체류 시간: 2.32분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50°C; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 532.19; 체류 시간: 1.53분.

[2102] 실시예 414

[2103] 8-{4-[(S)-(4-클로로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보닐트릴



[2104]

[2105]

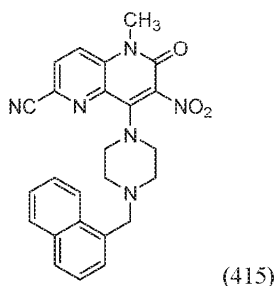
실시예 414를 실시예 52를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (10 mg)을 63.1% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 96.9%; 관찰치 질량: 495.12; 체류 시간: 2.33분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.4%; 관찰치 질량: 495.14; 체류 시간: 1.62분.

[2106]

실시예 415

[2107]

5-메틸-8-{4-[4-(나프탈렌-1-일)메틸]피페라진-1-일}-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴



[2108]

[2109]

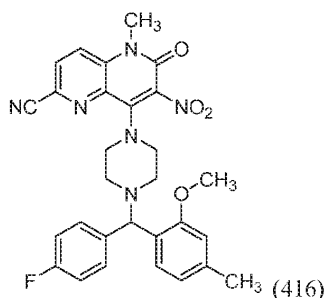
실시예 415를 실시예 18을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (10.1 mg)을 39% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 99.0%; 관찰치 질량: 455.13; 체류 시간: 1.34분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 99.0%; 관찰치 질량: 455.13; 체류 시간: 2.31분.

[2110]

실시예 416

[2111]

8-{4-[4-(4-플루오로페닐)(2-메톡시-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-7-니트로-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보닐트릴



[2112]

[2113]

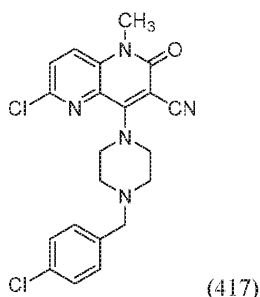
실시예 416을 실시예 18을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (21.7 mg)을 52.6% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 543.2; 체류 시간: 2.48분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 543.22; 체류 시간: 1.64분.

[2114]

실시예 417

[2115]

6-클로로-4-{4-[(4-클로로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[2116]

[2117]

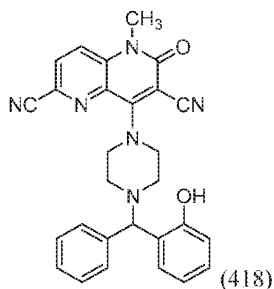
DMF (1.5 mL) 중 6-클로로-1-메틸-2-옥소-4-(피페라진-1-일)-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴, 2 HCl (15 mg, 0.040 mmol)의 용액에, 4-클로로벤즈알데히드 (8.40 mg, 0.060 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 소듐 시아노보로하이드라이드 (7.51 mg, 0.119 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석하고, 여과하고, 담황색 고체를 최종 생성물 (2.6 mg, 5.77 μ mol, 14.5% 수율)로서 수득하였다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 X 50mm, 3 μ m 입자; 이동상 A: 10:90 메탄올: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 메탄올:물, 0.1% TFA; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 체류 시간 = 2.6분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 427.9. 분석용 HPLC 조건: 칼럼: 엑스테라 3.0 x 50mm s7; 이동상 A: 10:90 아세토니트릴: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 아세토니트릴:물, 0.1% TFA; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 2분 유지; 유량: 5 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. HPLC 결과: 100% 순도.

[2118]

실시예 418

[2119]

8-{4-[(2-히드록시페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2,7-디카르보니트릴



[2120]

[2121]

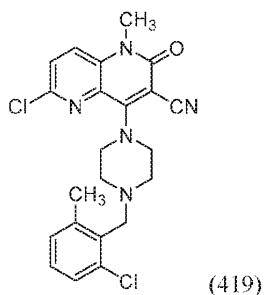
실시예 418을 실시예 52를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (1.2 mg)을 12% 수율로 분리시켰다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2 x 50 mm, 3 μ m 입자; 이동상 A: 5% 아세트니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세트니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40°C; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 체류 시간 = 3.2분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 477.1

[2122]

실시예 419

[2123]

6-클로로-4-{4-[(2-클로로-6-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



[2124]

[2125]

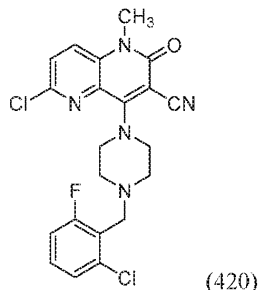
실시예 419를 실시예 417을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (6.8 mg)을 28% 수율로 분리시켰다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2 x 50 mm, 3 μ m 입자; 이동상 A: 5% 아세트니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세트니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40°C; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 체류 시간 = 3.7분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 442.0.

[2126]

실시예 420

[2127]

6-클로로-4-{4-[(2-클로로-6-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



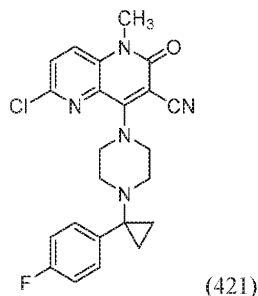
[2128]

[2129]

실시예 420을 실시예 417을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (10.1 mg)을 42.7% 수율로 분리시켰다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 X 50mm, 3 μ m 입자; 이동상 A: 10:90 메탄올: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 메탄올: 물, 0.1% TFA; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 체류 시간 = 2.4분; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 445.9.

[2130] 실시예 421

[2131] 6-클로로-4-{4-[1-(4-플루오로페닐)시클로프로필]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

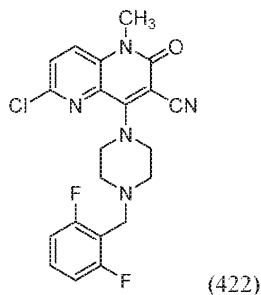


[2132]

[2133] 실시예 421을 4,6-디클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴로부터 실시예 193를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (14.1 mg)을 54.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2mm x 50, 3 μ m 입자; 이동상 A: 5% 아세트오니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세트오니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40°C; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 체류 시간 = 3.5분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 438.0.

[2134] 실시예 422

[2135] 6-클로로-4-{4-[(2,6-디플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

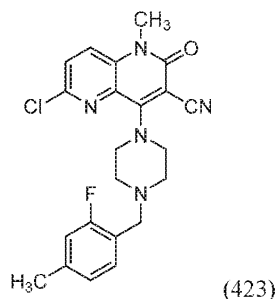


[2136]

[2137] 실시예 422를 실시예 417을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (7.3 mg)을 30% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 X 50 mm, 3 μ m 입자; 이동상 A: 10:90 메탄올: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 메탄올: 물, 0.1% TFA; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 체류 시간 = 2.2분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 429.9.

[2138] 실시예 423

[2139] 6-클로로-4-{4-[(2-플루오로-4-메틸페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

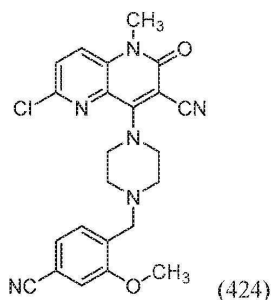


[2140]

[2141] 실시예 423을 실시예 417을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (9.4 mg)을 40.3% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2mm x 50, 3 μ m 입자; 이동상 A: 5% 아세토니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세토니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40°C; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 체류 시간 = 3.2분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 426.1.

[2142] 실시예 424

[2143] 6-클로로-4-{4-[(4-시아노-2-메톡시페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

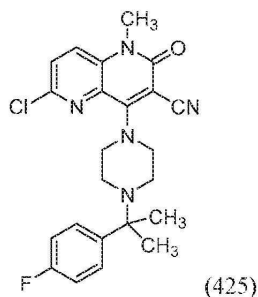


[2144]

[2145] 실시예 424를 실시예 417을 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (10.2 mg)을 41.5% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2mm x 50, 3 μ m 입자; 이동상 A: 5% 아세토니트릴: 95% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 이동상 B: 95% 아세토니트릴: 5% 물: 10 mM 아세트산암모늄; 온도: 40°C; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 체류 시간 = 2.9분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 449.1.

[2146] 실시예 425

[2147] 6-클로로-4-{4-[2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

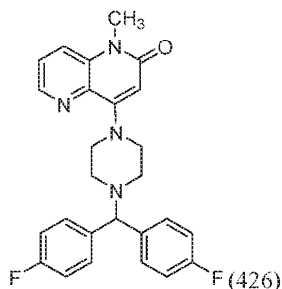


[2148]

[2149] 실시예 425를 4,6-디클로로-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴로부터 실시예 193를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (11.8 mg)을 52.0% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS 조건: 칼럼: 페노메넥스 루나 C18, 2.0 X 50mm, 3 μ m 입자; 이동상 A: 10:90 메탄올: 물, 0.1% TFA 포함; 이동상 B: 90:10 메탄올: 물, 0.1% TFA; 구배: 4분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 1분 유지; 유량: 0.8 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LC/MS 결과: 체류 시간 = 3.0분; 관찰치 부가물: [M+H]; 관찰치 질량: 439.9.

[2150] 실시예 426

[2151] 4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온



[2152]

[2153]

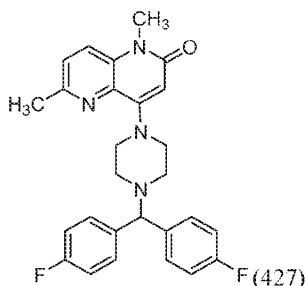
DMF (632 μ L) 중에 4-클로로-1-메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (12.3mg, 0.063 mmol)를 용해시켜 용액을 제조하였다. 다음에, 1-(4,4'-디플루오로벤즈히드릴) 피페라진 (22.9 mg, 0.079 mmol) 및 탄산칼륨 (18.7 mg, 0.135 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 분위기 하에 두고, 80℃에서 18시간 동안 가열하였다. HPLC 분석은 생성물로의 대략 50% 전환을 나타냈다. 반응 혼합물에 탄산칼륨 (8.2 mg, 0.059 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 질소 하에 마개를 막고, 85℃에서 19시간 동안 가열하였다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 19 x 200 mm, 5 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 15분에 걸쳐 50-90% B, 이어서 100% B에서 5분 유지; 유량: 20 mL/분. 목적 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 생성물의 수율은 21.1 mg이고, LCMS 분석에 의한 그의 추정 순도는 100%이었다. 2종의 분석용 LC/MS 주입을 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. LCMS: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 1.42분 포함; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 447.1. LCMS: 칼럼: 워터스 액티비 UPLC BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0-100% B, 이어서 100% B에서 0.75분 유지; 유량: 1.0 mL/분; 검출: 220 nm에서의 UV. 체류 시간 = 2.25분 포함; 관찰치 부가물: [M+H]⁺; 관찰치 질량: 447.1. 물 억제 파수에 근접한 양성자 NMR 신호 강도가 영향을 받았고, 보정되지 않았다: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.42 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.8, 4.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.6, 5.7 Hz, 4H), 7.14 (t, J=8.8 Hz, 4H), 5.98 (s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.51 (s, 2H).

[2154]

실시예 427

[2155]

4-{4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-1,6-디메틸-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-2-온



[2156]

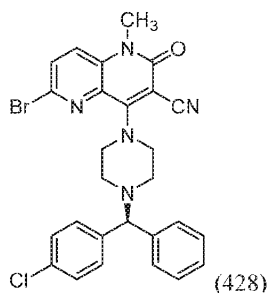
[2157]

20 mL 바이알에서, 2 세대 RuPhos 전촉매 (CAS No. 1375325-68-0, 27.9 mg, 0.036 mmol), 4-클로로-1,6-디메틸-1,5-나프티리딘-2(1H)-온 (150 mg, 0.719 mmol), 1-(4,4'-디플루오로벤즈히드릴)피페라진 (249 mg, 0.863

mmol) 및 탄산세슘 (703 mg, 2.157 mmol)을 용매 (DMA/t-BuOH; 1:4) 7.1 mL 중에서 합하였다. 혼합물을 질소 분위기 하에 마개를 막고, 90℃에서 72시간 동안 가열하였다. LC/MS 분석은 반응이 완결되었음을 나타냈다. 휘발성 물질을 회전 증발기/진공 펌프 조합물을 사용하여 진공 하에 제거하였다. 잔류물을 DCM 및 CHCl₃ 중에 현탁시키고, 셀라이트의 플러그를 통해 여과하였다. 혼합물을 실리카 겔 1.3 g 상에 흡착시키고, 실리카 겔 슬러리 13.6 g에서 디클로로메탄 중 15% 에틸 아세테이트로 로딩하고 디클로로메탄 중 15% 에틸 아세테이트로 용리시켜 크로마토그래피하였다. 진공 하에 건조시킨 후, 표제 화합물 (217 mg)을 62.3% 수율로 단리시켰다. ¹H NMR (클로로포름-d) δ 7.56 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.38-7.43 (m, 4H), 7.29 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.97-7.03 (m, 4H), 6.16 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.57 (br. s., 4H), 2.63 (t, J=4.8 Hz, 4H), 2.57 (s, 3H).

[2158] 실시예 428

[2159] 6-브로모-4-{4-[(S)-(4-클로로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

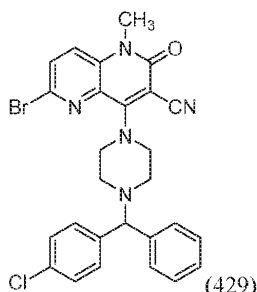


[2160]

[2161] 실시예 428을 (S)-1-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진으로부터 실시예 393를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (23 mg)을 41.9% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 548.07; 체류 시간: 2.59분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 548.06; 체류 시간: 1.72분.

[2162] 실시예 429

[2163] 6-브로모-4-{4-[(4-클로로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴



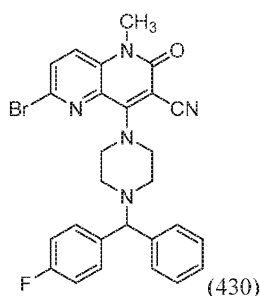
[2164]

[2165] 실시예 429를 라세미 1-((4-클로로페닐)(페닐)메틸)피페라진으로부터 실시예 393를 제조하는데 사용된 일반적 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (29 mg)을 52.8% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS

및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 548.09; 체류 시간: 1.73분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 548.06; 체류 시간: 2.56분.

[2166] 실시예 430

[2167] 6-브로모-4-{4-[(4-플루오로페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

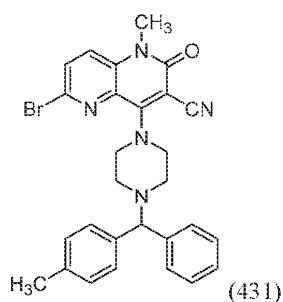


[2168]

[2169] 실시예 430을 라세미 1-((4-플루오로페닐)(페닐)메틸)피페라진으로부터 실시예 393를 제조하는데 사용된 일반적인 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (30.8 mg)을 57.8% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 532.08; 체류 시간: 2.41분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 100.0%; 관찰치 질량: 532.09; 체류 시간: 1.58분.

[2170] 실시예 431

[2171] 6-브로모-1-메틸-4-{4-[(4-메틸페닐)(페닐)메틸]피페라진-1-일}-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-카르보니트릴

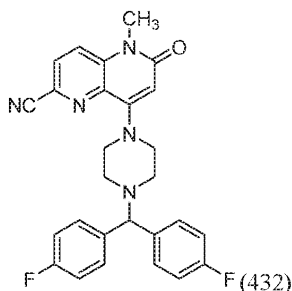


[2172]

[2173] 실시예 431을 실시예 393을 제조하는데 사용된 일반적인 방법에 따라 제조하였다. 화합물 (12.1 mg)을 22.9% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 94.8%; 관찰치 질량: 528.15; 체류 시간: 1.6분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μ m 입자; 이동상 A: 5:95 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세트니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 94.9%; 관찰치 질량: 528.09; 체류 시간: 2.54분.

[2174] 실시예 432

[2175] 8-{4-[비스(4-플루오로페닐)메틸]피페라진-1-일}-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴



[2176]

[2177] 실시예 432를 (4-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-6-시아노-1-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-1,5-나프티리딘-3-일)보론산의 시도된 합성에서 주요 생성물로서 단리시켰다. THF (1.181 mL) 중 8-(4-(비스(4-플루오로페닐)메틸)피페라진-1-일)-7-브로모-5-메틸-6-옥소-5,6-디히드로-1,5-나프티리딘-2-카르보니트릴 (0.065 g, 0.118 mmol)의 -78℃ 용액에 n-부틸리튬의 2.5 M 용액 (0.052 mL, 0.130 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 트리메틸 보레이트 (0.020 mL, 0.177 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반한 다음, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. LC/MS 분석은 히드로-탈할로젠화 생성물을 나타냈다. 조 물질을 정제용 LC/MS에 의해 하기 조건을 사용하여 정제하였다: 칼럼: 엑스브리지 C18, 200 mm x 19 mm, 5-μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴: 물, 10-mM 아세트산암모늄 포함; 구배: 37% B에서 0-분 유지, 22분에 걸쳐 37-77% B, 이어서 100% B에서 5-분 유지; 유량: 20 mL/분; 칼럼 온도: 25℃. 분획 수집을 MS 및 UV 신호에 의해 촉발시켰다. 생성물을 함유하는 분획을 합하고, 원심 증발을 통해 건조시켰다. 화합물 (22.6 mg)을 40.6% 수율로 단리시켰다. 분석용 LC/MS를 사용하여 최종 순도를 결정하였다. 주입 1 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 0.1% 트리플루오로아세트산 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 1 결과: 순도: 98.6%; 관찰치 질량: 472.18; 체류 시간: 1.46분. 주입 2 조건: 칼럼: 워터스 엑스브리지 C18, 2.1 mm x 50 mm, 1.7 μm 입자; 이동상 A: 5:95 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 이동상 B: 95:5 아세토니트릴:물, 10 mM 아세트산암모늄 포함; 온도: 50℃; 구배: 3분에 걸쳐 0%B에서 100%B, 이어서 100%B에서 0.75분 유지; 유량: 1 mL/분; 검출: MS 및 UV (220 nm). 주입 2 결과: 순도: 97.3%; 관찰치 질량: 472.19; 체류 시간: 2.23분.

[2178] 생물학적 검정

[2179] 본 발명의 화합물의 약리학적 특성은 다수의 생물학적 검정에 의해 확인될 수 있다. 하기 예시된 생물학적 검정은 본 발명의 화합물을 사용하여 수행되었다.

[2180] 1. 시험관내 DGK 억제 검정

[2181] 압출된 리포솜 (DGK α 및 DGK ζ LIPGLO 검정) 또는 세제/지질 미셀 기질 (DGK α 및 DGK ζ 검정)을 사용하여 DGK α 및 DGK ζ 반응을 수행하였다. 50 mM MOPS pH 7.5, 100 mM NaCl, 10 mM MgCl₂, 1 μM CaCl₂ 및 1 mM DTT (검정 완충제) 중에서 반응을 수행하였다. 세제/지질 미셀 기질을 사용한 반응은 또한 50 mM 옥틸 B-D-글루코 피라노시드를 함유하였다. 세제/지질 미셀 반응에 대한 지질 기질 농도는 11 mM PS 및 1 mM DAG였다. 압출된 리포솜 반응에 대한 지질 기질 농도는 2 mM PS, 0.25 mM DAG 및 2.75 mM PC였다. 150 μM ATP에서 반응을 수행하였다. DGK α 및 DGK ζ에 대한 효소 농도는 5 nM이었다.

[2182] 하기와 같이 화합물 억제 연구를 수행하였다: DMSO 중에 가용화된 각각의 시험 화합물 (최고 농도 10 mM, 각각의 화합물에 대해 11 포인트, 3배 연속 희석)의 50 nL 액적을 백색 1536 웰 플레이트 (코닝(Corning) 3725)의 웰로 옮겼다. 2.5 mL 4x 효소 용액 (검정 완충제 중 20 nM DGK α 또는 DGK ζ (하기 기재된 바와 같이 제조됨))과 2.5 mL의 4x 리포솜 또는 4x 세제/지질 미셀 용액 (하기 기재된 조성물)을 합하고 실온에서 10분 동안 인큐베이션함으로써 2x 최종 반응 농도의 5 mL 효소/기질 용액을 제조하였다. 이어서, 시험 화합물을 함유하는 웰에 1 μL 2x 효소/기질 용액을 첨가하고, 1 μL 300 μM ATP의 첨가에 의해 반응을 개시하였다. 반응을 1시간 동안 진행하도록 한 후, 2 μL 글로 시약 (프로메가(Promega) V9101)을 첨가하고, 40분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, 4 μL 키나제 검출 시약을 첨가하고, 30분 동안 인큐베이션하였다. 엔비전(EnVision) 마이크로플레이트

트 판독기를 사용하여 발광을 기록하였다. 100% 억제에 대한 효소 무함유 대조군 반응 및 0% 억제에 대한 비히클-단독 반응에 의해 생성된 ATP 전환율로부터 퍼센트 억제를 계산하였다. 화합물을 11가지 농도에서 평가하여 IC₅₀을 결정하였다.

[2183] 4x 세제/지질 미셀 제조

[2184] 15 g 포스파티딜세린 (아반티(Avanti) 840035P)과 1 g 디아실글리세롤 (8008110)을 합하고 2 L 둥근 바닥 플라스크 내 150 mL 클로로포름 중에 용해시켜 세제/지질 미셀을 제조하였다. 클로로포름을 고진공 하에 회전 증발에 의해 제거하였다. 생성된 무색 점착성 오일을 400 mL 50 mM MOPS pH 7.5, 100 mM NaCl, 20 mM NaF, 10 mM MgCl₂, 1 μ M CaCl₂, 1 mM DTT 및 200 mM 옥틸 글루코시드 중에 격렬한 혼합에 의해 재현탁시켰다. 지질/세제 용액을 5 mL 분취물로 분할하고, -80°C에서 저장하였다.

[2185] 4x 리포솜 제조

[2186] 지질 조성물은 4x 리포솜 용액의 경우 15.2 mg/mL의 총 지질 농도에서 5 mol% DAG (아반티 8008110), 40 mol% PS (아반티 840035P) 및 55 mol% PC (아반티 850457)였다. PC, DAG 및 PS를 클로로포름 중에 용해시키고, 합하고, 진공 하에 건조시켜 박막을 수득하였다. 지질을 50 mM MOPS pH 7.5, 100 mM NaCl, 5 mM MgCl₂ 중에 20 mM로 수화시키고, 5회 동결-해동시켰다. 지질 현탁액을 100 nm 폴리카르보네이트 필터를 통해 11회 압출하였다. 동적 광 산란을 수행하여 리포솜 크기 (50-60 nm 반경)를 확인하였다. 리포솜 체제를 4°C에서 길게는 4주 동안 저장하였다.

[2187] 인간 DGK α 및 DGK ζ 의 바큇로바이러스 발현

[2188] 박-투-박(Bac-to-Bac) 바큇로바이러스 발현 시스템 (인비트로젠(Invitrogen))을 제조업체의 프로토콜에 따라 사용하여 인간 DGK-알파-TVMV-His-pFBgate 및 간 인DGK-제타-전사체 변이체-2-TVMV-His-pFBgate 바큇로바이러스 샘플을 생성하였다. DGK-알파 및 DGK-제타의 발현에 사용되는 DNA는 각각 서열식별번호: 1 및 3을 갖는다. 1:1500 바이러스/세포 비로 감염된 Sf9 세포를 사용하여 바큇로바이러스 증폭을 달성하고, 형질감염 후 27°C에서 65시간 동안 성장시켰다.

[2189] 지이 헬스케어 바이오사이언스(GE Healthcare Bioscience)로부터의 셀백 50L 웨이브-바이오리액터 시스템 20/50에서 각각의 단백질에 대한 발현 규모 확대를 수행하였다. ESF921 곤충 배지 (발현 시스템)에서 성장시킨 2 x 10⁶ 개 세포/mL Sf9 세포 12 L (익스프레션 시스템(Expression System), 캘리포니아주 데이비스)에 바이러스 스톱을 1:200 바이러스/세포 비로 감염시키고, 감염 후 27°C에서 66-68시간 동안 성장시켰다. 소르발(SORVALL)® RC12BP 원심분리기 내 4°C에서 20분 동안 2000 rpm으로 원심분리하여 감염된 세포 배양물을 수거하였다. 세포 펠렛을 정제시까지 -70°C에서 저장하였다.

[2190] 인간 DGK-알파 및 DGK-제타의 정제

[2191] TVMV-절단가능한 C-말단 헥사-His 태그 서열을 각각 함유하면서 발현되고 상기 기재된 바와 같이 생성된 전장 인간 DGK α 및 DGK ζ (각각 서열식별번호: 2 및 4)를 Sf9 바큇로바이러스-감염된 곤충 세포 페이스트로부터 정제하였다. 질소 bombe (파르 인스트루먼트(Parr Instruments))에 의한 질소 공동화 방법을 사용하여 세포를 용해시키고, 원심분리에 의해 용해물을 정화시켰다. 정화된 용해물을 AKTA 퓨리파이어 플러스(AKTA Purifier Plus) 시스템 상에서 3개의 연속 칼럼 크로마토그래피 단계를 사용하여 ~90% 균질성으로 정제하였다. 3 단계 칼럼 크로마토그래피는 니켈 친화도 수지 포획 (즉, HisTrap FF 조 물질, 지이 헬스케어), 이어서 크기 배제 크로마토그래피 (즉, DGK-알파에 대해 HiLoad 26/600 슈퍼텍스 200 정제용 등급, 지이 헬스케어 및 DGK-제타에 대해 HiPrep 26/600 세파크릴 S 300_HR, 지이 헬스케어)를 포함하였다. 제3 단계는 이온 교환 크로마토그래피이고, 2가지 이소형에 대해 상이하였다. DGK α 는 Q-세파로스 음이온 교환 크로마토그래피 (지이 헬스케어)를 사용하여 폴리싱하였다. DGK ζ 는 SP 세파로스 양이온 교환 크로마토그래피 (지이 헬스케어)를 사용하여 폴리싱하였다. 단백질을 ≥ 2 mg/mL의 농도로 전달하였다. 제제 완충제는 두 단백질에 대해 동일하였다: 50 mM Hepes, pH 7.2, 500 mM NaCl, 10% v/v 글리세롤, 1 mM TCEP 및 0.5 mM EDTA.

[2192] 2. Raji CD4 T 세포 IL2 검정

[2193] 사전-활성화된 CD4 T 세포 및 Raji 세포를 사용하여 4 μ L 부피로 1536-웰 IL-2 검정을 수행하였다. 검정 전에, CD4 T 세포를 각각 1.5 μ g/mL, 1 μ g/mL 및 10 μ g/mL의 α -CD3, α -CD28 및 PHA로 처리하여 사전-활성화시켰다. Raji 세포를 10,000 ng/mL의 스태필로코쿠스 장독소 B (SEB)로 처리하였다. 연속 희석된 화합물을

먼저 1536-웰 검정 플레이트 (코닝, #3727)로 옮기고, 이어서 2 μ L의 사전-활성화된 CD4 T 세포 (6000개 세포/웰의 최종 밀도) 및 2 μ L의 SEB-처리된 Raji 세포 (2000개 세포/웰)를 첨가하였다. 37°C/5% CO₂ 인큐베이터에서 24시간 인큐베이션한 후, 4 μ L의 IL-2 검출 시약을 검정 플레이트 (시스바이오(Cisbio), #64IL2PEC)에 첨가하였다. 검정 플레이트를 엔비전 판독기 상에서 판독하였다. 화합물 세포독성을 평가하기 위해, Raji 또는 CD4 T 세포를 연속 희석된 화합물과 함께 인큐베이션하였다. 24시간 인큐베이션 후, 4 μ L의 셀 타이터 글로 (프로메가, #G7572)를 첨가하고, 플레이트를 엔비전 판독기 상에서 판독하였다. 50% 유효 농도 (IC₅₀)를 4-파라미터 로지스틱 식 $y = A + ((B-A)/(1 + ((C/x)^D)))$ 을 사용하여 계산하였으며, 여기서 A 및 B는 각각 최소 및 최대 % 활성화 또는 억제를 나타내고, C는 IC₅₀이고, D는 힐 기율기이고, x는 화합물 농도를 나타낸다.

[2194]

3. 셀타이터-글로 CD8 T 세포 증식 검정

[2195]

동결된 나이브 인간 CD8 T 세포를 RPMI +10% FBS 중에서 해동시키고, 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 계수하였다. 384-웰 조직 배양 플레이트를 단순 RPMI에서 0.1 μ g/mL의 20 μ L 항-인간 CD3으로 4°C에서 밤새 코팅하였으며, 이를 플레이트로부터 제거한 후, 0.5 μ g/mL 가용성 항-인간 CD28을 갖는 20k/40 μ L의 CD8 T 세포를 각각의 웰에 첨가하였다. 세포를 플레이트팅한 직후에 화합물을 세포 플레이트로 에코(echo)처리하였다. 37°C 인큐베이터에서 72시간 인큐베이션한 후, 10 μ L 셀타이터-글로 시약 (프로메가 카탈로그 번호 G7570)을 각각의 웰에 첨가하였다. 플레이트를 5분 동안 격렬하게 진탕시키고, 실온에서 추가로 15분 동안 인큐베이션하고, 엔비전에서 CD8 T 세포 증식에 대해 판독하였다. 분석에서, 0.1 μ g/mL 항-CD3 및 0.5 μ g/mL 항-CD28 자극된 CD8 T 세포 신호는 배경이었다. 실시예 40을 3 μ M을 사용하여 100% 범위를 설정하고, EC₅₀을 절대 50%로 하여 데이터를 정규화하였다.

[2196]

4. DGK AP1-리포터 검정

[2197]

SA바이오사이언시스(SABiosciences)로부터의 시그날 렌터 AP1 리포터 (luc) 키트 (CLS-011L)를 사용하여 Jurkat AP1-루시페라제 리포터를 생성하였다.

[2198]

에코550 기기를 사용하여 에코 LDV 플레이트로부터 384-웰 플레이트의 개별 웰 (백색, 고체-바닥, 불투명 PE 컬처플레이트 6007768)로 화합물을 옮겼다. 샘플 크기는 웰당 30 nL; 및 공급원 플레이트당 1개의 목표 플레이트였다. 40 mL 세포 (2x 20 mL)를 깨끗한 50 mL 원추형 튜브로 옮겨 세포 현탁액을 제조하였다. 세포를 원심분리 (1200 rpm; 5분; 주위 온도)에 의해 농축시켰다. 상청액을 제거하고, 모든 세포를 RPMI (길코(Gibco) 11875) + 10% FBS 중에 현탁시켜 1.35x10⁶개 세포/mL 농도를 만들었다. 세포를 다중-채널 피펫, 30 μ L/웰의 세포 현탁액을 사용하여 화합물을 함유하는 384-웰 TC 플레이트에 수동으로 첨가하였다 (웰당 4.0x10⁴개 세포). 세포 플레이트를 37°C 및 5% CO₂에서 20분 동안 인큐베이션하였다.

[2199]

인큐베이션 동안, 3 μ L α CD3 (1.3 mg/mL)을 10 mL 배지와 혼합하여 항-CD3 항체 (α CD3) 용액을 제조하였다 [최종 농도 = 0.4 μ g/mL]. 이어서, 1.5 μ L α CD3 (1.3 mg/mL)을 0.5 mL 배지와 혼합하였다 [최종 농도 = 4 μ g/mL]. 20분 후, 10 μ L 배지를 칼럼 1 내의 모든 웰, 웰 A 내지 M에 첨가하고, 참조를 위해 웰당 10 μ L α CD3 (4 μ g/mL)을 칼럼 1 내의 열 N 내지 P에 첨가하였다. 이어서, 다중-채널 피펫을 사용하여, 웰당 10 μ L α CD3 (0.4 μ g/mL)을 첨가하였다. α CD3 자극된 +/- 화합물-처리된 세포를 37°C, 5% CO₂에서 6시간 동안 인큐베이션하였다.

[2200]

이 인큐베이션 기간 동안, 스테디-글로 (프로메가 E2520) 시약을 주위 온도로 천천히 해동시켰다. 이어서, 멀티-드롭 콤비-분배기를 사용하여 웰당 20 μ L 스테디-글로 시약을 첨가하였다. 버블을 원심분리 (2000 rpm, 주위 온도, 10초)에 의해 제거하였다. 세포를 실온에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 발광 프로토콜에 따라 엔비전 플레이트 판독기 기기를 사용하여 상대 광 단위 (RLU)를 측정함으로써 샘플을 특징화하였다. 실시예 40의 화합물을 사용하여 데이터를 분석하여 100% 억제를 정규화하였다.

[2201]

5. 류린 세포독성 T 림프구 검정

[2202]

항원-특이적 세포용해 T-세포 (CTL) 검정을 개발하여 이펙터 T 세포 매개된 종양 세포 사멸 활성을 증진시키는 DGK α 및 DGK ζ 억제제의 능력을 기능적으로 평가하였다. OT-1 트랜스제닉 마우스로부터 단리된 CD8+ T-세포는 오브알부민 유래된 펩티드 SIINFEKL을 제시하는 항원 제시 세포 MC38을 인식한다. 동종 항원의 인식은 OT-1 항원-특이적 CD8+ T 세포의 세포용해 활성을 개시한다.

- [2203] 기능적 CTL 세포를 하기과 같이 생성하였다: 8-12주령 마우스로부터의 OT-1 비장세포를 단리하고, 1 $\mu\text{g/mL}$ 의 SIINFEKL 펩티드 및 10 U/mL의 mIL2의 존재 하에 확장시켰다. 3일 후, mIL2 U/mL을 갖는 신선한 배지를 첨가하였다. 확장 제5일에, CD8+ T 세포를 단리하고, 사용할 준비를 하였다. 활성화된 CTL 세포는 6개월 동안 동결 저장할 수 있다. 별개로, 1백만개의 MC38 종양 세포를 37°C에서 3시간 동안 1 $\mu\text{g/mL}$ 의 SIINFEKL-OVA 펩티드로 펄싱하였다. 세포를 신선한 배지로 세척 (3X) 하여 과잉 펩티드를 제거하였다. 최종적으로, 96-웰 U 바닥 플레이트에서 1시간 동안 DGK 억제제로 전처리한 CTL 세포를 항원 로딩된 MC38 종양 세포와 1:10 비로 혼합하였다. 이어서, 세포를 700 rpm에서 5분 동안 회전시키고, 37°C에서 밤새 인큐베이터에 두었다. 24시간 후, 퍼킨 엘머(Perkin Elmer)로부터 구입한 알파리사(AlphaLisa)에 의한 IFN- γ 시토카인 수준의 분석을 위해 상청액을 수집하였다.
- [2204] 6. PHA 증식 검정
- [2205] 동결된 스톱으로부터의 피토헤마글루티닌 (PHA)-자극된 모세포를 384-웰 플레이트의 개별 웰에 첨가하기 전 1시간 동안 10% 소 태아 혈청 (시그마 알드리치(Sigma Aldrich), 미주리주 세인트 루이스)이 보충된 RPMI 배지 (깁코, 써코퍼셔 사이언티픽(ThermoFisher Scientific), 매사추세츠주 월섬)에서 인큐베이션하였다 (웰당 10,000개 세포). 화합물을 384-웰 플레이트의 개별 웰로 옮기고, 처리된 세포를 37°C, 5% CO₂에서 72시간 동안 인간 IL2 (20 ng/mL)를 함유하는 배양 배지에서 유지한 후, MTS 시약 [3-(4,5-디메틸-2-일)-5-(3-카르복시메톡시페닐)-2-(4-술포페닐)-2H-테트라졸륨]을 제조업체의 지침서 (프로메가, 위스콘신주 매디슨)에 따라 사용하여 성장을 측정하였다. IL2 자극된 군 (0% 억제)과 비자극된 대조군 (100% 억제) 사이의 값을 비교하여 퍼센트 억제를 계산하였다. IL2 자극된 처리와 비자극된 처리 사이의 배수-유도에 대한 50% 억제에 기초하여 억제 농도 (IC₅₀) 결정값을 계산하였다.
- [2206] 7. 인간 CD8 T 세포 IFN- γ 검정
- [2207] 동결된 나이브 인간 CD8 T 세포를 AIM-V 배지에서 해동시키고, 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 계수하였다. 384-웰 조직 배양 플레이트를 PBS 중 0.05 $\mu\text{g/mL}$ 의 20 μL 항-인간 CD3으로 4°C에서 밤새 코팅하였으며, 이를 플레이트로부터 제거한 후, 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 가용성 항-인간 CD28을 갖는 40 마이크로리터당 40,000개 세포의 CD8 T 세포를 각각의 웰에 첨가하였다. 세포를 플레이트한 직후에 에코 액체 핸들러를 사용하여 화합물을 세포 플레이트로 옮겼다. 37°C 인큐베이터에서 20시간 인큐베이션한 후, 시토카인 측정을 위해 웰당 3 마이크로리터의 상청액을 새로운 384-웰 백색 검정 플레이트로 옮겼다.
- [2208] 알파리사 키트 (Cat#AL217)를 제조업체 매뉴얼 (퍼킨 엘머)에 의해 기재된 바와 같이 사용하여 인터페론- γ (IFN- γ)을 정량화하였다. 각각의 웰로부터의 계수를 IFN- γ 농도 (pg/mL)로 전환시켰다. 기준선으로서 0.05 $\mu\text{g/mL}$ 항-CD3 플러스 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 항-CD28을 설정하고, 100% 활성화로서 항-CD3 플러스 항-CD28과 3 μM 실시예 40의 공동-자극에 의해 화합물 EC₅₀ 값을 결정하였다.
- [2209] 8. 인간 CD8 T 세포 pERK 검정
- [2210] 동결된 나이브 인간 CD8 T 세포를 AIM-V 배지에서 해동시키고, 37°C에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 계수하였다. CD8 양성 T 세포를 384-웰 조직 배양 플레이트에 AIM-V 배지 중 웰당 20,000개 세포로 첨가하였다. 하나의 화합물을 각각의 웰에 첨가한 다음, 비드 결합된 항-인간 CD3 및 항-CD28 mAb를 0.3 $\mu\text{g/mL}$ 의 최종 농도로 첨가하였다. 세포를 37°C에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 알파리사 슈어파이어 키트 (퍼킨 엘머, cat# ALSU-PERK-A)로부터 용해 완충제를 첨가함으로써 반응을 정지시켰다. pERK 활성화 측정을 위해 용해물 (웰당 5 μL)을 새로운 384-웰 백색 검정 플레이트로 옮겼다.
- [2211] 기준선으로서 항-CD3 플러스 항-CD28을 설정하고, 100% 활성화로서 항-CD3 플러스 항-CD28과 3 μM 실시예 40의 공동-자극에 의해 화합물 EC₅₀을 결정하였다.
- [2212] 9. 인간 전혈 IFN- γ 검정
- [2213] 건강한 공여자로부터 수득된 인간 정맥 전혈 (웰당 22.5 μL)을 가습 95% 공기/5% CO₂ 인큐베이터 내 37°C에서 1시간 동안 화합물로 전처리하였다. 37°C에서 24시간 동안 각각 1 $\mu\text{g/mL}$ 의 최종 농도의 2.5 μL 항-인간 CD3 및 항-CD28 mAb로 혈액을 자극하였다. 알파리사 키트 (Cat#AL217)를 사용하여 상청액 중 IFN- γ 를 측정하였다.
- [2214] 기준선으로서 항-CD3 플러스 항-CD28을 설정하고, 100% 활성화로서 항-CD3 플러스 항-CD28과 3 μM 실시예 40의

공동-자극에 의해 화합물 EC₅₀을 결정하였다.

표 1

시험관내 DGK 억제 IC₅₀ 활성 값

Ex. No.	DGK α LIPGLO IC ₅₀ (μ M)	DGK ζ LIPGLO IC ₅₀ (μ M)	DGK α IC ₅₀ (μ M)	DGK ζ IC ₅₀ (μ M)
2	-	-	0.049	>240
3	3.8	2.3	2.1	>240
6	-	-	6.5	>240
7	-	-	0.5	120
8	0.41	5.4	0.16	20
9	-	-	3.8	>240
10	0.31	3.9	0.12	23
11	1.8	1.8	0.45	4
12	-	-	1	>81
13	5.4	-	9.5	>240
14	4.7	3.2	1.2	>240
15	-	-	0.55	58
16	4.3	27	6.4	>240
17	3.5	9.4	0.93	180
18	-	-	0.96	2.5
19	-	-	13	19
20	-	-	3.3	4.3
21	-	-	22	94
22	-	-	0.07	>81
23	1.9	13	0.61	>240
24	0.15	90	0.034	>240
25	-	-	0.041	>81
26	6.7	18	4.3	85
27	0.11	>240	0.11	>240
28	-	-	1.3	>81

29	-	-	0.57	>240
30	-	-	1.8	140
31	-	-	1.2	>240
32	-	-	0.19	9.4
33	1.7	1.7	0.75	7.6
34	0.29	3.4	0.18	23
35	0.99	81	0.14	>240
36	6.8	18	1.4	68
37	-	-	1.8	38
39	-	-	50	>240
40	3.4	0.21	1.9	1.3
43	-	-	0.037	6.3
44	0.37	1.3	0.23	8.9
45	0.39	6.8	0.1	36
46	-	-	8.5	2.7
47	-	-	1.8	>81
48	3.9	4.5	>240	>240
49	-	-	0.18	>240
50	2.1	5.7	0.99	39
51	0.33	4.7	0.18	56
52	-	-	7.8	150
53	-	-	1.5	16
54	3.1	1.3	0.82	7.3
55	0.19	1.8	-	-
57	-	-	1.6	110
58	-	-	0.25	19
60	-	-	32	>240
61	-	-	4.4	2.2
64	-	-	2.7	14
65	0.51	3.7	0.29	20

[2218]

66	0.23	1.7	0.084	13
67	4.8	12	0.13	13
68	-	-	4	23
69	-	-	1.3	13
70	-	-	0.13	3.3
73	-	-	0.9	2.1
75	-	-	2.6	130
76	-	-	5.5	2.5
78	-	-	12	>240
79	-	-	81	>81
85	-	-	7.6	0.77
89	-	-	41	>240
90	>240	15	82	190
95	-	-	>240	>240
96	-	-	87	53
98	-	-	6.7	4.4
99	0.72	0.04	0.41	0.67
101	-	-	15	27
103	6.1	0.99	-	-
104	0.74	0.78	-	-
105	-	-	0.58	2.5
106	-	-	0.96	2
114	-	-	120	100
115	-	-	220	>240
116	-	-	>240	>240
117	-	-	46	21
118	1.3	0.061	4.2	0.23
119	-	-	0.97	0.19
120	-	-	18	0.>81
121	6.4	0.055	1.9	0.18

[2219]

122	-	-	1	0.72
123	-	-	2.3	3
124	0.75	0.16	0.75	0.9
125	11	2.3	4.3	7.9
126	-	-	6.1	0.33
127	2.9	0.03	4.2	0.25
128	18	0.048	21	1.5
129	-	-	4.2	0.18
130	-	0.31	30	1.9
131	-	-	11	0.37
132	-	-	3.3	0.15
133	-	-	3.3	0.14
134	-	-	31	4.2
135	-	-	0.18	1.3
136	0.79	0.21	0.21	0.87
137	1.5	0.85	0.28	4.8
138	-	-	32	0.73
139	-	-	0.41	0.91
140	2.7	0.13	0.64	0.6
141	0.58	1.4	0.27	8.9
143	3.4	1.1	1.3	4.2
144	-	-	0.53	7.9
145	-	-	30	2.3
146	-	-	>240	36
147	-	-	76	3.6
148	-	-	15	28
149	-	-	47	86
150	-	-	73	88
151	7.3	3.1	38	27
152	-	-	150	3.9

[2220]

153	-	-	180	76
154	81	72	45	>240
155	71	63	24	230
156	-	-	170	140
157	-	-	53	26
158	-	-	>240	>240
159	-	-	120	>240
160	-	-	180	160
161	-	-	>240	>81
162	-	-	160	>240
163	110	110	>240	>240
164	81	59	>240	>240
165	2.8	4.1	3.4	92
166	210	230	-	-
176	>240	27	-	-
177	>240	9.7	-	-
183	>240	21	52	>240
186	-	-	>240	>240
189	-	-	130	>240
190	-	-	58	>240
192	0.048	8.1	0.084	>240
193	0.089	6.5	0.22	>240
194	0.18	8.3	0.076	62
195	1.7	98	0.22	>240
196	2.7	43	4	>240
198	-	-	0.074	150
199	-	-	0.48	>240
200	-	-	24	>240
202	-	-	31	12
211	-	-	0.25	>240

[2221]

212	-	-	2.2	>240
213	-	-	3.1	>240
214	-	-	3.1	>81
215	-	-	4.1	>81
216	1.2	4.8	1.4	54
217	1.3	1.4	2.3	4.5
218	1.5	5.1	0.69	>81
220	-	-	1.7	89
221	3.4	18	0.74	>240
222	-	-	0.083	-
223	9.9	0.62	1.9	3.2
224	0.14	20	0.54	>240
225	0.82	1.3	0.39	14
226	3.9	10	1.6	70
227	230	11	>240	>240
228	>240	9.7	-	>240
229	>240	11	14	14
230	-	-	8.8	>240
231	-	-	170	>240
232	-	-	150	>240
233	3	6.6	8.4	>240
234	-	-	16	-
239	9.9	51	11	>240
244	-	-	32	>81
250	5.1	>240	-	-
251	>240	9	-	-
252	>240	200	-	-
253	40	7.4	-	-
254	1.7	16	-	-
255	1.4	21	-	-

[2222]

256	2.7	10	-	-
258	1.6	5.3	0.43	26
259	0.49	4	0.42	55
260	1.6	5.3	0.35	-
261	0.71	10	0.43	>240
262	-	-	0.52	>240
263	0.22	5.2	0.084	14
264	-	-	0.62	>240
265	-	-	0.034	36
266	0.022	11	0.027	>240
267	-	-	0.31	>240
268	-	-	0.68	120
269	0.21	2.8	0.052	26
270	-	-	0.19	>240
271	-	-	1.1	110
272	2.3	10	1.5	>240
273	0.082	7.8	0.018	69
274	1.6	5.4	0.67	30
275	0.77	10	0.3	58
276	-	-	0.012	>240
277	1.7	13	0.75	45
278	-	-	0.35	>81
279	0.81	5.8	0.38	56
280	-	-	0.076	>240
281	2	9.9	0.39	49
282	-	-	0.22	>240
283	0.21	3	0.12	27
284	-	-	1	>240
285	-	-	0.91	>240
286	-	-	1.2	140

[2223]

287	18	29	2.1	>240
288	0.033	2.3	0.037	>240
289	-	-	0.25	>81
290	-	-	2.2	>240
291	-	-	0.33	>81
292	0.48	2.4	0.27	25
293	0.6	6	0.27	58
294	-	-	0.11	>240
295	0.16	6.9	0.13	55
296	-	-	0.98	150
297	-	-	0.89	>240
298	-	-	0.83	27
299	-	-	0.57	>240
300	24	98	2	>240
301	-	-	0.068	>240
302	-	-	0.61	>81
303	-	-	0.9	>240
304	0.61	5.8	0.33	68
305	0.49	7.5	0.13	62
306	-	-	0.2	>240
307	-	-	1.8	>81
308	0.95	13	0.19	-
310	-	-	0.97	>240
312	0.22	16	0.12	>240
313	17	62	1.5	>81
314	-	-	0.17	82
315	-	-	1.1	>240
315	>240	1.6	>240	>240
316	0.25	>240	0.4	>240
317	-	-	0.16	34

[2224]

318	-	-	0.85	140
319	-	-	0.55	220
320	-	-	0.89	>240
321	0.34	12	0.16	>240
322	-	-	2.8	>240
323	1.2	27	0.14	11
324	-	-	0.19	>240
326	-	-	1.9	>240
327	-	-	0.66	140
328	-	-	1	120
329	5.6	49	0.56	30
330	-	-	3.7	>240
331	-	-	0.49	>240
332	2.5	6.5	1.1	67
333	-	-	5	230
334	1.7	27	-	-
335	1.9	18	2.7	>240
337	-	-	0.065	>81
338	5.1	66	1.1	>240
339	-	-	0.57	>240
340	3.4	17	4.2	>240
341	-	-	0.32	>240
342	-	-	28	>240
343	-	-	0.068	>81
344	-	-	0.4	>240
345	-	-	4.6	>240
346	-	-	5.3	>240
347	2.6	-	-	-
348	-	-	0.22	140
349	1.3	32	-	-

[2225]

350	-	-	1.2	>81
351	-	-	0.36	190
352	-	-	0.7	>81
353	-	-	0.065	>240
354	-	-	0.11	>240
355	-	-	7.1	>240
356	-	-	0.3	>240
357	0.085	47	0.028	>240
358	>240	>240	-	-
359	-	-	19	>240
360	-	-	48	>240
362	-	-	0.069	>240
363	-	-	0.15	>240
364	-	-	1.1	>240
365	-	-	3.5	190
366	-	-	1.3	160
367	-	-	0.22	>240
368	-	-	0.4	>240
369	-	-	0.16	>240
370	-	-	0.17	>240
371	-	-	0.23	170
372	0.078	8.8	0.033	60
373	-	-	2.5	100
375	-	-	1.6	>240
377	>240	130	-	-
378	2.2	>240	-	-
379	-	-	0.38	>240
380	-	-	0.83	>240
381	0.073	27	0.018	>240
382	0.76	>240	-	-

[2226]

383	0.22	>240	-	-
385	-	-	0.35	150
386	0.26	6.7	0.15	190
387	-	-	0.0041	>240
387	0.27	1.6	0.46	>240
388	0.051	130	0.053	>240
389	1.4	9.4	0.85	130
390	-	-	0.87	>240
391	1.8	2.1	0.26	36
392	>240	2.3	-	-
393	9	>240	-	-
394	3.9	1.2	-	-
395	14	3	-	-
396	21	5.8	-	-
397	16	13	-	-
398	0.097	-	-	-
398	0.21	>240	-	-
398	1.7	49	-	-
399	6.4	0.16	-	-
400	5.4	2.1	-	-
401	81	7.6	-	-
402	160	3.5	-	-
403	26	5.7	-	-
404	4.9	3.9	-	63
405	0.56	0.86	-	-
406	13	3.1	-	-
407	0.96	0.45	-	-
408	9	1.1	-	-
409	>240	0.95	-	-
410	5.4	2.2	-	-

[2227]

411	4.9	1.4	-	-
412	1.8	0.6	-	-
413	3.3	0.97	-	-
414	9	1.5	-	-
415	0.65	0.66	-	-
416	4.8	0.91	-	-
417	-	-	0.25	>240
419	49	15	81	>81
421	-	-	69	>240
422	-	-	1.4	>240
423	2.2	33	1.4	>81
424	1.4	27	0.77	>240
425	20	>240	1.8	>240
426	170	>240	-	-
427	-	-	150	>240
428	10	5.2	-	-
429	1.8	9.4	-	-
430	1.9	3	-	-
431	9	9	-	-
432	>240	5.4	-	-

[2228]

[2229]

표 2

[2230]

Raji CD4 T 세포 IL2 IC₅₀ 활성 값

Ex. No.	RAJI IC ₅₀ (μM)	Ex. No.	RAJI IC ₅₀ (μM)
2	0.20	233	0.48
3	0.31	234	0.13
6	0.82	239	3.6
7	0.075	244	0.69
8	0.091	258	0.0053
9	>100	259	0.016

[2231]

10	0.0030		260	0.018
13	>100		261	0.021
14	0.026		262	0.028
16	0.021		263	0.035
18	0.023		264	0.036
19	>100		265	0.039
20	>100		266	0.041
21	0.41		267	0.048
23	0.041		268	0.051
24	0.012		269	0.057
26	0.14		270	0.059
27	0.057		271	0.061
29	2.3		272	0.064
30	1.1		273	0.064
31	1.8		275	0.073
33	0.018		276	0.079
34	0.035		277	0.079
35	0.21		278	0.087
39	0.64		279	0.092
40	0.037		280	0.092
45	0.062		281	0.093
46	0.13		282	0.094
47	>100		283	0.094
50	0.039		284	0.098
51	0.0052		285	0.10
52	0.056		286	0.10
53	0.043		287	0.10
54	0.063		288	0.10
55	0.038		289	0.11
57	0.14		290	0.11
58	0.028		291	0.11

[2232]

60	1.6		292	0.11
61	0.056		293	0.11
64	55		294	0.14
65	0.0055		295	0.14
66	0.048		296	0.15
67	0.0066		297	0.16
68	0.052		298	0.16
69	>100		299	0.16
70	0.0089		300	0.16
73	0.026		301	0.17
75	0.14		302	0.18
76	0.067		303	0.18
78	>100		304	0.19
79	0.067		305	0.21
85	0.1		306	0.21
89	2.8		307	0.21
90	0.63		308	0.21
95	1.1		310	0.22
96	0.36		312	0.24
98	0.13		313	0.25
99	0.0094		314	0.25
101	0.19		315	0.25
103	0.40		316	0.41
104	0.44		317	0.29
106	0.0024		318	0.29
115	3.8		319	0.30
116	0.17		320	0.30
117	0.77		321	0.31
118	0.018		322	0.32
122	0.011		323	0.34
125	0.023		324	0.35

[2233]

127	0.0064		326	0.38
128	0.10		327	0.43
130	0.019		328	0.44
138	>100		329	0.47
140	0.006		330	0.50
144	0.02		331	0.52
146	>100		332	0.53
147	0.30		333	0.54
149	0.064		334	0.54
150	0.51		335	0.54
151	0.88		337	0.55
152	0.15		338	0.58
153	0.71		339	0.65
154	0.88		340	0.69
155	1.6		341	0.73
156	>100		342	0.79
157	0.22		343	0.81
159	2.0		344	0.82
160	2.9		345	0.99
161	5.7		346	1.1
163	2.1		347	1.2
164	2.6		348	1.3
163	0.22		349	1.4
166	3.8		350	1.5
176	3.0		351	1.5
183	3.2		352	1.6
186	3.0		353	1.9
189	7.3		354	2.5
190	4.2		355	2.8
192	0.20		356	3.0
193	0.13		357	5.0

[2234]

194	0.44		358	6.5
195	0.12		359	8.0
196	2.1		360	9.6
198	0.50		362	>100
199	0.38		363	>100
200	1.6		364	>100
201	22		365	>100
202	0.40		366	>100
213	0.71		367	>100
214	0.55		368	>100
215	0.48		369	>100
216	0.064		370	>100
217	0.067		371	>100
218	0.093		372	>100
220	0.063		373	>100
221	0.33		375	>100
222	0.068		417	0.15
223	0.042		421	2.8
225	0.07		422	>100
226	0.084		423	>100
227	1.5		424	>100
228	0.11		425	>100
229	0.12		274	0.072
230	3.6		419	0.29
231	3.0		426	20
232	1.1		427	2.4

[2235]

[2236]

표 3

[2237] AP1-루시페라제 리포터 IC₅₀ 값

Ex. No.	AP1-루시페라제 리포터 IC ₅₀ (μM)	Ex. No.	AP1-루시페라제 리포터 IC ₅₀ (μM)
11	0.08	136	0.23
12	0.58	137	0.19
13	1.3	138	0.66
15	1.82	139	0.13
17	0.35	141	0.24
19	0.83	145	0.57
20	0.4	146	1.87
22	1.53	148	0.87
25	1.15	156	10
28	4.45	158	4.59
32	0.36	162	4.81
36	1.6	188	10
37	2.83	211	0.52
43	0.4	212	1.14
44	0.35	362	8.37
47	2.55	363	10
48	2.16	364	1.57
69	0.51	365	2.22
78	0.14	372	0.14
113	0.58	373	0.26
114	4.12	374	7.93
120	1.3	376	10
121	0.34	379	7.84
123	0	381	0.19
124	0.1	384	0.18

[2238]

126	0	385	0.06
129	0	386	0.05
131	0.5	389	0.65
132	0.08	390	0.8
133	0.28	391	0.07
134	0.6	422	3.49
135	0.34	423	1.88
136	0.23	424	10

[2239]

[2240] 표 4

[2241] DGKAP1 루시페라제 리포터 IC₅₀ 값

Ex. No.	DGKAP1 루시페라제 리포터 IC ₅₀ (μM)		Ex. No.	DGKAP1 루시페라제 리포터 IC ₅₀ (μM)
17	1.33		364	10
49	1.7		365	10
124	0.57		377	10
129	0.87		378	10
143	1.28		382	10
156	10		383	10
158	10		387A	10
162	10		387	3.33
177	10		388	3.33
224	10		415	0.42
315	10		-	-

[2242]

[2243] 표 5

[2244] CD8 GLO 정규화된 EC₅₀ 활성 값

Ex. No.	CD8 GLO 정규화된 EC ₅₀ (μM)		Ex. No.	CD8 GLO 정규화된 EC ₅₀ (μM)
32	0.18		377	10
49	0.17		378	1.74
124	0.02		382	1.79
129	0.06		383	0.06
141	0.01		387A	10
143	0.01		387	0.18
156	0.14		388	0.48
158	0.92		405	0.02
162	10		412	0.3
177	10		415	0.02
224	4.28		425	0.19
315	1.26		-	-

[2245]

[2246] 표 6

[2247] HuCD8 INFG 정규화된 EC₅₀ 활성 값

Ex. No.	HuCD8 INFG 정규화된 EC ₅₀ (μM)	Ex. No.	HuCD8 INFG 정규화된 EC ₅₀ (μM)
13	10	398B	5.97
17	0.52	398B	0.6
44	0.18	399	0.02
124	0.01	400	0.05
137	0.04	401	10
141	0.03	402	1.78
143	0.09	403	1.49
251	0.58	406	0.41
252	10	407	0.12
253	2.51	408	0
256	0.24	410	0.09
381	0.07	411	0.02
386	0.96	414	0.16
392	0.23	416	0.03
393	0.17	423	0.46
394	0.01	413	0.04
395	0.09	428	0.03
396	2.66	429	0.08
397	4.47	430	0.3
398	1.21	432	0.06

[2248]

[2249] 표 7

[2250] HuCD8 pERK IC₅₀ 활성 값

Ex. No.	HuCD8 pERK IC ₅₀ (μM)
124	0.36
143	0.06

[2251]

[2252] 표 8

[2253] INF-γ 전혈 효능제 EC₅₀ 활성 값

Ex. No.	INF-γ 전혈 효능제 EC ₅₀ (uM)
17	0.67
124	0.14
145	1.33

[2254]

[2255] 표 9

[2256] INF- γ 전혈 정규화된 효능제 EC₅₀ 활성 값

Ex. No.	INF- γ 전혈 정규화된 효능제 EC ₅₀ (μ M)	Ex. No.	INF- γ 전혈 정규화된 효능제 EC ₅₀ (μ M)
13	5	372	5
17	1.15	386	1.24
44	0.9	391	3.5
121	0.55	406	2.19
124	0.1	407	0.78
136	1.16	412	3.01
137	5	423	10
145	1.87	425	10

[2257]

[2258] 표 10

[2259] INF- γ 전혈 정규화된 효능제 EC₅₀ 활성 값

Ex. No.	msCTL INF- γ IC ₅₀ (μ M)	Ex. No.	msCTL INF- γ IC ₅₀ (μ M)
13	0.64	378	10
17	0.19	381	0.7
36	10	383	10
44	0.13	385	4.09
48	10	386	0.59
121	0.05	389	5.05
124	0.04	391	0.73
133	0.06	392	1.85
134	1.14	399	0.41
136	0.09	404	9.84
137	0.23	406	0.16
141	0.29	407	0.04
143	1.41	412	0.36
145	0.46	415	10
177	10	423	0.7
224	10	424	10
362	10	425	2.98
372	2.55	428	0.59

[2260]

[2261] 표 1은 DGK α 및 DGK ζ 리포솜 (LIPGLO) 검정 및 세제/지질 미셀 검정에서 측정된 시험관내 DGK 억제 IC₅₀ 활성

값을 열거한다. 본 발명의 화합물은, 실시예 2-3, 6-37, 39-40, 43-55, 57-58, 60-61, 64-70, 73, 75-76, 78-79, 85, 89-90, 95-96, 98-99, 101, 103-106, 114-115, 117-141, 143-157, 159-160, 162-166, 176-177, 183, 189-190, 192-200, 202, 211-218, 220-234, 239, 244, 250-256, 258-308, 310, 312-324, 326-335, 337-357, 359-360, 362-373, 375, 377-383, 385-417, 419, 및 421-432에 의해 예시된 바와 같이, 1개 이상의 DGK α 및 DGK ζ LIPGLO 검정, 및 DGK α 및 DGK ζ 검정에서 $<240 \mu\text{M}$ 미만의 IC_{50} 값을 가졌고, 이는 DGK α 및 DGK ζ 효소 중 하나 또는 둘 다의 억제를 나타낸다.

[2262] 본 발명의 화합물은 DGK α 및 DGK ζ 효소 중 하나 또는 둘 다의 억제제(들)로서의 활성을 보유하고, 따라서 DGK α 및 DGK ζ 활성의 억제와 연관된 질환의 치료에 사용될 수 있다.

[2263] hDGK α -(M1-S735)-Ct-TVMV-His를 코딩하는 뉴클레오티드 서열:

```

1   ATGGCCAAGG AGAGGGGCCT AATAAGCCCC AGTGATTTTG CCCAGCTGCA
51  AAAATACATG GAATACTCCA CAAAAAAGGT CAGTGATGTC CTAAAGCTCT
101 TCGAGGATGG CGAGATGGCT AAATATGTCC AAGGAGATGC CATTTGGGTAC
151 GAGGGATTCG AGCAATTCCT GAAAATCTAT CTCGAAGTGG ATAATGTTCC
201 CAGACACCTA AGCCTGGCAC TGTTCGAATC CTTTGAGACT GGTCACTGCT
251 TAAATGAGAC AAATGTGACA AAAGATGTGG TGTGTCTCAA TGATGTTTCC
301 TGTACTTTT CCCTTCTGGA GGGTGGTCGG CCAGAAGACA AGTTAGAATT
351 CACCTTCAAG CTGTACGACA CGGACAGAAA TGGGATCCCTG GACAGCTCAG
401 AAGTGGACAA AATTATCCTA CAGATGATGC GAGTGGCTGA ATACCTGGAT
451 TGGGATGTGT CTGAGCTGAG GCCGATTCTT CAGGAGATGA TGAAAGAGAT
501 TGACTATGAT GGCAGTGGCT CTGTCTCTCA AGCTGAGTGG GTCCGGGCTG
551 GGGCCACCAC CGTGCCACTG CTAGTGTCTG TGGGTCTGGA GATGACTCTG
601 AAGGACGACG GACAGCACAT GTGGAGGCCC AAGAGGTTCC CCAGACCAGT
651 CTACTGCAAT CTGTGCGAGT CAAGCATTTG TCTTGGCAAA CAGGGACTGA
701 GCTGTAACCT CTGTAAGTAC ACTGTTACAG ACCAGTGTGC CATGAAAGCC
751 CTGCCCTTGT AAGTCAGCAC CTATGCCAAG TCTCGGAAGG ACATTGGTGT
801 CCAATCAACG CTGTGGGTGC GAGGAGGCTG TGAGTCCGGG CGCTGCGACC
851 GCTGTCAAGG AAAGATCCGG ATCTACCACA GTCTGACCGG GCTGCATTGT
901 GTATGGTGCC ACCTAGAGAT CCACGATGAC TGCCCTGCAAG CGGTGGGCCA
951 TGAGTGTGAC TGTGGGCTGC TCCGGGATCA CATCCTGCCT CCATCTTCCA
1001 TCTATCCAGG TGTCCCTGGC TCTGGACCGG ATCGTAAAAA TAGCAAAACA
1051 AGCCAGAAAG CCATGGATGA TTTAAATTTG AGCACCCTCG AGGCTCTGCG
1101 GATTTGACCT GTTCTAACA CCCACCCACT TCTCGTCTTT GTCAATCCTA
1151 AGAGTGGCGG GAAGCAGGGG CAGAGGGTGC TCTGGAAGTT CCAGTATATA
1201 TTAAACCCTC GACAGGTGTT CAACCTCCTA AAGGATGGTC CTGAGATAGG
1251 GCTCCGATTA TTCAAGGATG TTCCTGATAG CCGGATTTTG GTGTGTGGTG
1301 GAGACGGCAC AGTAGGCTGG ATTCTAGAGA CCATTGACAA AGCTAACTTG
1351 CCAGTTTTGC CTCCTGTTGC TGTGTTGCCC CTGGGTACTG GAAATGATCT
1401 GGCTCGATGC CTAAGATGGG GAGGAGGTTA TGAAGGACAG AATCTGGCAA
1451 AGATCCTCAA GGATTAGAG ATGAGTAAAG TGGTACATAT GGATCGATGG
1501 TCTGTGGAGG TGATACCTCA ACAAACAGAA GAAAAAAGTG ACCCAGTCCC
1551 CTTTCAAATC ATCAATAACT ACTTCTCTAT TGGCGTGGAT GCCTCTATTG
1601 CTCATCGATT CCACATCATG CGAGAGAAAT ATCCGGAGAA GTTCAACAGC
1651 AGAATGAAGA ACAAGCTATG GTACTTCGAA TTTGCCACAT CTGAATCCAT
1701 CTTCTCAACA TGCAAAAAGC TGGAGGAGTC TTTGACAGTT GAGATCTGTG
1751 GGAAACCGCT GGATCTGAGC AACCTGTCCC TAGAAGGCAT CGCAGTGCTA
1801 AACATCCCTA GCATGCATGG TGGCTCCAAC CTCTGGGGTG ATACCAGGAG
1851 ACCCCATGGG GATATCTATG GGATCAACCA GGCCTTAGGT GCTACAGCTA
1901 AAGTCATCAC CGACCCCTGAT ATCCTGAAAA CCTGTGTACC AGACCTAAGT
1951 GACAAGAGAC TGGAACTGGT TGGGCTGGAG GGTGCAATTG AGATGGGCCA
2001 AATCTATACC AAGCTCAAGA ATGCTGGAGC TCGGCTGGCC AAGTGCTCTG
2051 AGATCACCTT CCACACCACA AAAACCCCTC CCATGCAAAAT TGACGGAGAA
2101 CCCTGGATGC AGACGCCCTG TACAATCAAG ATCACCACCA AGAACCCAGT
2151 GCCCATGCTC ATGGGCCAC CCCCCCGCTC CACCAATTTT TTTGGCTTCT
2201 TGAGCGGATC CTCGGAGACA GTGCGGTTTC AGGGACACCA CCACCATCAC
2251 CACTGA

```

[2264] (SEQ ID NO: 1)

[2265] hDGK α -(M1-S735)-Ct-TVMV-His의 아미노산 서열:

```

0001 MAKERGLISP SDFAQLQKYM EYSTKKVSDV LKLFEDGEMA KYVQGDAGY EGFQQFLKIY 0060
0061 LEVDNVPRHL SLALFQSFET GHCLNETNVT KDVVCLNDVS CYFSLLEGGR PEDKLEFTFK 0120
0121 LYDTRDNGIL DSSEVDKIIL QMMRVAEYLD WDVSELRPIL QEMMKEIDYD GSGSVSQAEW 0180
0181 VRAGATTVPFL LVLLGLEMTL KDDGQHMWRP KRFRPRVYCN LCESSIGLGK QGLSCNLCKY 0240
0241 TVHDQCAMKA LPCEVSTYAK SRKDIGVQSH VWVRGGCESG RCDRCQKKIR IYHSLTGLHC 0300
0301 VWCHLEIHDD CLQAVGHECD CGLLRDHILP PSSIYPSVLA SGPD RKNSKT SQKTMDDLNL 0360
0361 STSEALRIDP VPNTHPLLVF VNP KSGGKQG QRVLWKFYI LNPRQVPNLL KDGPEIGLRL 0420
0421 FKDVPSRIL VCGGDGTVGW ILETIDKANL PVLPPVAVLP LGTGNDLARC LRWGGGYEGQ 0480
0481 NLAKILKDLK MSKVHMDRW SVEVIPQTE EKSDVPFQI INNYFSIGVD ASIAHRPHIM 0540
0541 REKYPEKFNS RMKNKLWYFE FATSESIFST CKKLEESLTV EICGKPLDLS NLSLEGLAVL 0600
0601 NIPSMHGGSN LWGDTRRPHG DIYGINQALG ATAKVITDPD ILKTCVPDLS DKRLEVVGLE 0660
0661 GAIEMGQIYT KLKNAGRRLA KCSEITPHTT KTLPMQIDGE PWMQTPCTIK ITHKNQMPML 0720
0721 MGFPPRSTNF FGFLSGSSET VRFQGHHHH H 0751

```

(SEQ ID NO: 2)

[2266]

[2267] hDGK ζ-(M1-A928)-전사체 변이체-2 Ct-TVMV-His를 코딩하는 뉴클레오타이드 서열:

```

1   ATGGAGCCGC GGGACGGTAG CCCCAGAGGCC CGGAGCAGCG ACTCCGAGTC
51  GGCTTCCGCC TCGTCCAGCG GCTCCGAGCG CGACGCCGGT CCCGAGCCGG
101 ACAAGGCGCC GCGGCGACTC AACAAAGCGG GCTTCCCGGG GCTGCGGCTC
151 TTCGGGCACA GGAAAGCCAT CACGAAGTCG GGCTCCAGC ACCTGGCCCC
201 CCCCTCGCCC ACCCTGGGG CCCCCTGCAG CGAGTCAGAG CGGCAGATCC
251 GGAGTACAGT GGA CTGGAGC GAGTCAGCGA CATATGGGGA GCACATCTGG
301 TTCGAGACCA ACGTGTCCGG GGA CTCTGC TACGTTGGGG AGCAGTACTG
351 TGTAAGCCAG ATGCTGCAGA AGTCAGTGTC TCGAAGAAAG TCGCAGCCTT
401 GCAAGATTGT GGTGCACACG CCCTGCATCG AGCAGCTGGA GAAGATAAAT
451 TTCCGCTGTA AGCCGTCTTT CCGTGAATCA GGCTCCAGGA ATGTCCGCGA
501 GCCAACCTTT GTACGGCACC ACTGGGTACA CAGACGACGC CAGGACGGCA
551 AGTGTCCGCA CTGTGGGAAG GGATTCCAGC AGAAGTTCAC CTTCCACAGC
601 AAGGAGATTG TGGCCATCAG CTGCTCGTGG TGCAAGCAGG CATACCACAG
651 CAAGGTGTTC TGCTTCATGC TGCAGCAGAT CGAGGAGCCG TGCTCGCTGG
701 GGGTCCACCG AGCCGTGGTC ATCCCGCCCA CCTGGATCCT CCGCGCCCGG
751 AGGCCCCAGA ATACTCTGAA AGCAAGCAAG AAGAAGAAGA GGGCATCCTT
801 CAAGAGGAAG TCCAGCAAGA AAGGGCCTGA GAGGGGCCGC TGGAGACCCCT
851 TCATCATCAG GCCCACCCCC TCCCGCTCA TGAAGCCCTT GCTGGTGTTF
901 GTGAACCCCA AGAGTGGGGG CAACCAGGGT GCAAAGATCA TCCAGTCTTT
951 CCTCTGGTAT CTAATCCCC GACAAGCTTT CGACCTGAGC CAGGGAGGGC
1001 CCAAGGAGGC GCTGGAGATG TACCGCAAAG TGCACAACTT GCGGATCTTG
1051 GCGTCCGGGG GCGACGGCAC GGTGGGCTGG ATCCTCTCCA CCTGGACCA
1101 GCTACGCCCTG AAGCCGCCAC CCCCTGTTGC CATCTGCCCC CTGGGTACTG
1151 GCAACGACTT GCGCCGAACC CTCAACTGGG GTGGGGGCTA CACAGATGAG
1201 CCTGTGTCCA AGATCCTCTC CCACGTGGAG GAGGGGAACG TGGTACAGCT
1251 GGACCGCTGG GACCTCCACG CTGAGCCCAA CCCCAGGGCA GGGCTGAGG
1301 ACCGAGATGA AGCGGCCACC GACCGGTTGC CCTGGATGT CTTCAACAAC
1351 TACTTCAGCC TGGGCTTTGA CGCCACGTC ACCCTGGAGT TCCACGAGTC
1401 TCGAGAGCGA AACCAGAGA AATTCAACAG CCGCTTTCCG AATAAGATGT
1451 TCTACGCCGG GACAGCTTTC TCTGACTTCC TGATGGGCAG CTCCAAGGAC
1501 CTGGCCAAAGC ACATCCGAGT GGTGTGTGAT GGAATGACTT TGACTCCCAA
1551 GATCCAGGAC CTGAAACCCC AGTGTGTTGT TTCTCTGAAC ATCCCCAGGT
1601 ACTGTGCGGG CACCATGCCC TGGGGCCACC CTGGGGAGCA CCACGACTTT
1651 GAGCCCCAGC GGCATGACGA CGGCTACCTC GAGGTCATTG GCTTCACCAT
1701 GACGTCGCTT GCCGCGCTGC AGGTGGGGCG ACACGGCGAG CGGCTGACGC
1751 AGTGTGCGGA GGTGGTGCTC ACCACATCCA AGGCCATCCC GGTGCAGGTG
1801 GATGGCGAGC CTGCAAGCT TGCAGCCTCA CGCATCCGCA TCGCCCTGCG
1851 CAACCAGGCC ACCATGGTGC AGAAGGCCAA GCGGCGGAGC GCCGCCCCCC
1901 TGCACAGCGA CCAGCAGCCG GTGCCAGAGC AGTTGCGCAT CCAGGTGAGT
1951 CGCGTCAGCA TGCACGACTA TGAGGCCCTG CACTACGACA AGGAGCAGCT
2001 CAAGGAGGCC TCTGTGCCGC TGGGCACTGT GGTGGTCCCA GGAGACAGTG
2051 ACCTAGAGCT CTGCCGTGCC CACATTGAGA GACTCCAGCA GGAGCCCCGAT
2101 GGTGCTGGAG CCAAGTCCCC GACATGCCAG AACTGTCCC CCAAGTGGTG
2151 CTTCTCTGGC GCCACCACTG CCAGCCGCTT CTACAGGATC GACCGAGCCC
2201 AGGAGCACCT CAACTATGTG ACTGAGATCG CACAGGATGA GATTTATATC
2251 CTGGACCCCT AGCTGCTGGG GGCATCGGCC CGGCCTGACC TCCCAACCCC
2301 CACTTCCCTT CTCCCCACCT CACCCTGCTC ACCCACGCCC CGGTCACTGC
2351 AAGGGGATGC TGCACCCCTT CAAGGTGAAG AGCTGATTGA GGCTGCCAAG
2401 AGGAACGAGT TCTGTAAGCT CCAGGAGCTG CACCGAGCTG GGGGCGACCT
2451 CATGCACCGA GACGAGCAGA GTCGCACGCT CCTGCACCAC GCAGTCAGCA
2501 CTGGCAGCAA GGATGTGGTC CGCTACCTGC TGGACCACGC CCCCCAGAG
2551 ATCCTTGATG CGGTGGAGGA AAACGGGGAG ACCTGTTTGC ACCAAGCAGC
2601 GGCCCTGGGC CAGCGCACCA TCTGCCACTA CATCGTGGAG GCCGGGGCCT
2651 CGCTCATGAA GACAGACCAG CAGGGCGACA CTCCCGGCA CGGGCTGAG
2701 AAGGCTCAGG ACACCGAGCT GGCCGCCTAC CTGGAGAACG GGCAGCACTA
2751 CCAGATGATC CAGCGGGAGG ACCAGGAGAC GGCTGTGGGA TCCTCGGAGA
2801 CAGTGCGGTT TCAGGGACAC CACCACCATC ACCACTGA

```

(SEQ ID NO: 3)

[2268]

[2269] hDGK ζ-(M1-A928)-전사체 변이체-2 Ct-TVMV-His의 아미노산 서열:

```

0001 MEPRDGSPEA RSSDSSESASA SSSGSRDAG PEPDKAPRRL NKRRFPGLRL FGHKAITKS 0060
0061 GLQHLAPPPP TPGAPCSESE RQIRSTVDWS ESATYGEHIW FETNVSGDFC YVGEQYCVAR 0120
0121 MLQKSVSRRK CAACKIVVHT PCIEQLEKIN FRCKPSFRES GSRNVREPTF VRHHWVHRRR 0180
0181 QDGKCRHCGK GFQKFTFHS KBIVATSCSW CKQAYHSKVS CFMLQQIEEP CSLGVHAAVV 0240
0241 IPPFTWILRAR RPQNTLKASK KKKRASPKRK SSKKGPEEGR WRPFIIIRPTF SPLMKPLLVF 0300
0301 VNPKSGGNQG AKLIQSFLWY LNPQVFDLS QGGPKALEM YRKVHNLRL ACGGDGTVGW 0360
0361 ILSTLDQLRL KPPPPVAILP LGTGNLART LNWGGGYTDE PVSILSHVE EGNVVQLDRW 0420
0421 DLHAEPNPEA GPEDRDEGAT DRLPLDVFN YFSLGFDAHV TLEFHESREA NPEKFNSRFR 0480
0481 NKMFIYAGTAF SDFLMGSSKD LAKHIRVVCD GMDLTPKIQD LKPQCQVFLN IPRYCAGTMP 0540
0541 WGHPEGEHDF EPQRHDDGYL EVIGFTMTSL AALQVGGHGE RLTCQREVVL TTSKAIPVQV 0600
0601 DGEPCCLAAS RIRIALRNQA TMVQAKRRS AAPLHSDQQP VPEQLRIQVS RVSMHDYEAL 0660
0661 HYDKEQLKEA SVPLGTVVVP GDSLELCRA HIERLQQEPD GAGAKSPTCQ KLSPKWCFLD 0720
0721 ATTASRFYRI DRAQEHNLVY TEIAQDEIYI LDPELLGASA RPDLPPTPTF LPTSPCSPTP 0780
0781 RSLQGDAAAP QGEELIEAAK RNDFKLQEL HRAGGDLNHR DEQSRTLLHH AVSTGSKDVV 0840
0841 RYLLDHAPPE ILDAVEENGE TCLHQAAALG QRTICHYIVE AGASLMKTDQ QGDTPRQRAE 0900
0901 KAQDTELAAY LENRQHYQMI QREDQETAVG SSETVRFQGH HHHHH 0945

```

(SEQ ID NO: 4)

[2270]

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

<120> NAPHTHYRIDINONE COMPOUNDS USEFUL AS T CELL ACTIVATORS

<130> 13176-WO-PCT

<160> 4

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 2256

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

```

atggccaagg agaggggcct aataagcccc agtgattttg cccagctgca aaaatacatg      60
gaatactcca ccaaaaaggt cagtgatgtc ctaaagctct tcgaggatgg cgagatggct      120
aaatatgtcc aaggagatgc cattgggtac gagggattcc agcaattcct gaaaatctat      180
ctcgaagtgg ataatgttcc cagacaccta agcctggcac tgtttcaatc ctttgagact      240

ggtcactgct taaatgagac aaatgtgaca aaagatgtgg tgtgtctcaa tgatgtttcc      300
tgctactttt cccttctgga ggggtggcgg ccagaagaca agttagaatt caccttcaag      360
ctgtacgaca cggacagaaa tgggatactg gacagctcag aatgggacaa aattatccta      420
cagatgatgc gagtggctga atacctggat tgggatgtgt ctgagctgag gccgattctt      480
caggagatga tgaagagat tgactatgat ggcagtggct ctgtctctca agctgagtgg      540
gtccgggctg gggccaccac cgtgccactg ctagtgtctg tgggtctgga gatgactctg      600

```

aaggacgacg gacagcacat gtggaggccc aagaggttcc ccagaccagt ctactgcaat 660

ctgtgcgagt caagcattgg tcttggcaaa cagggactga gctgtaacct ctgtaagtac 720

actgttcacg accagtgtgc catgaaagcc ctgccttgtg aagtcagcac ctatgccaag 780

tctcgggaagg acattgggtg ccaatcacat gtgtgggtgc gaggaggctg tgagtccggg 840

cgctgcgacc gctgtcagaa aaagatccgg atctaccaca gtctgaccgg gctgcattgt 900

glatggtgcc acctagagat ccacgatgac tgcctgcaag cgggtgggcca tgagtgtgac 960

tgtgggctgc tccgggatca catcctgcct ccattctcca tctatcccag tgcctggcc 1020

tctggaccgg atcgtaaaaa tagcaaaaca agccagaaga ccatggatga tttaaatttg 1080

agcacctctg aggtctctcg gattgaccct gtccctaaca cccaccact tctcgctttt 1140

gtcaatccta agagtggcgg gaagcagggg cagagggtgc tctggaagtt ccagtatata 1200

ttaaaccctc gacaggtgtt caacctccta aaggatggtc ctgagatagg gctccgatta 1260

ttcaaggatg ttctgatag ccggtttttg gtgtgtggtg gagacggcac agtaggctgg 1320

attctagaga ccattgacaa agctaacttg ccagttttgc ctctgtttgc tgtgttgccc 1380

ctgggtactg gaaatgatct ggctcgatgc ctaagatggg gaggaggtta tgaaggacag 1440

aatctggcaa agatcctcaa ggatttagag atgagtaaag tggtagatat ggatcgatgg 1500

tctgtggagg tgataacctc acaaaactgaa gaaaaaagtg acccagtcctt ctttcaaatc 1560

atcaataact acttctctat tggcgtggat gcctctattg ctcatcgatt ccacatcatg 1620

cgagagaaat atccggagaa gttcaacagc agaatgaaga acaagctatg gtacttcgaa 1680

tttgccacat ctgaatccat cttctcaaca tgcaaaaagc tggaggagtc ttigacagtt 1740

gagatctgtg ggaaccgct ggatctgagc aacctgtccc tagaaggcat cgcagtgcta 1800

aacatcccta gcatgcatgg tggctccaac ctctgggggtg ataccaggag acccatggg 1860

gatatctatg ggatcaacca ggccttaggt gctacagcta aagtcacac cgacctgat 1920

atcctgaaaa cctgtgtacc agacctaatg gacaagagac tggaagtggg tgggctggag 1980

ggtgcaattg agatgggcca aatctatacc aagctcaaga atgctggacg tcggctggcc 2040

aagtgtctg agatcacctt ccacaccaca aaaacccttc ccatgcaaat tgacggagaa 2100

ccctggatgc agacgcctg tacaatcaag atcaccaca agaaccagat gccatgctc 2160

atgggcccac cccccgctc caccaatttc ttggcttct tgagcggatc ctcgagaca 2220

gtgcggtttc agggacacca ccacatcac cactga 2256

<210> 2

<211> 751

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Ala Lys Glu Arg Gly Leu Ile Ser Pro Ser Asp Phe Ala Gln Leu

1 5 10 15

Gln Lys Tyr Met Glu Tyr Ser Thr Lys Lys Val Ser Asp Val Leu Lys

20 25 30

Leu Phe Glu Asp Gly Glu Met Ala Lys Tyr Val Gln Gly Asp Ala Ile

35 40 45

Gly Tyr Glu Gly Phe Gln Gln Phe Leu Lys Ile Tyr Leu Glu Val Asp

50 55 60

Asn Val Pro Arg His Leu Ser Leu Ala Leu Phe Gln Ser Phe Glu Thr

65 70 75 80

Gly His Cys Leu Asn Glu Thr Asn Val Thr Lys Asp Val Val Cys Leu

85 90 95

Asn Asp Val Ser Cys Tyr Phe Ser Leu Leu Glu Gly Gly Arg Pro Glu

100 105 110

Asp Lys Leu Glu Phe Thr Phe Lys Leu Tyr Asp Thr Asp Arg Asn Gly

115 120 125

Ile Leu Asp Ser Ser Glu Val Asp Lys Ile Ile Leu Gln Met Met Arg

130 135 140

Val Ala Glu Tyr Leu Asp Trp Asp Val Ser Glu Leu Arg Pro Ile Leu

145 150 155 160

Gln Glu Met Met Lys Glu Ile Asp Tyr Asp Gly Ser Gly Ser Val Ser

165 170 175

Gln Ala Glu Trp Val Arg Ala Gly Ala Thr Thr Val Pro Leu Leu Val

180 185 190

Leu Leu Gly Leu Glu Met Thr Leu Lys Asp Asp Gly Gln His Met Trp

195 200 205

Arg Pro Lys Arg Phe Pro Arg Pro Val Tyr Cys Asn Leu Cys Glu Ser

210 215 220

Ser Ile Gly Leu Gly Lys Gln Gly Leu Ser Cys Asn Leu Cys Lys Tyr

225 230 235 240
 Thr Val His Asp Gln Cys Ala Met Lys Ala Leu Pro Cys Glu Val Ser
 245 250 255

 Thr Tyr Ala Lys Ser Arg Lys Asp Ile Gly Val Gln Ser His Val Trp
 260 265 270
 Val Arg Gly Gly Cys Glu Ser Gly Arg Cys Asp Arg Cys Gln Lys Lys
 275 280 285
 Ile Arg Ile Tyr His Ser Leu Thr Gly Leu His Cys Val Trp Cys His
 290 295 300
 Leu Glu Ile His Asp Asp Cys Leu Gln Ala Val Gly His Glu Cys Asp
 305 310 315 320

 Cys Gly Leu Leu Arg Asp His Ile Leu Pro Pro Ser Ser Ile Tyr Pro
 325 330 335
 Ser Val Leu Ala Ser Gly Pro Asp Arg Lys Asn Ser Lys Thr Ser Gln
 340 345 350
 Lys Thr Met Asp Asp Leu Asn Leu Ser Thr Ser Glu Ala Leu Arg Ile
 355 360 365
 Asp Pro Val Pro Asn Thr His Pro Leu Leu Val Phe Val Asn Pro Lys
 370 375 380

 Ser Gly Gly Lys Gln Gly Gln Arg Val Leu Trp Lys Phe Gln Tyr Ile
 385 390 395 400
 Leu Asn Pro Arg Gln Val Phe Asn Leu Leu Lys Asp Gly Pro Glu Ile
 405 410 415
 Gly Leu Arg Leu Phe Lys Asp Val Pro Asp Ser Arg Ile Leu Val Cys
 420 425 430
 Gly Gly Asp Gly Thr Val Gly Trp Ile Leu Glu Thr Ile Asp Lys Ala
 435 440 445

 Asn Leu Pro Val Leu Pro Pro Val Ala Val Leu Pro Leu Gly Thr Gly
 450 455 460
 Asn Asp Leu Ala Arg Cys Leu Arg Trp Gly Gly Gly Tyr Glu Gly Gln
 465 470 475 480

Asn Leu Ala Lys Ile Leu Lys Asp Leu Glu Met Ser Lys Val Val His
 485 490 495
 Met Asp Arg Trp Ser Val Glu Val Ile Pro Gln Gln Thr Glu Glu Lys
 500 505 510

 Ser Asp Pro Val Pro Phe Gln Ile Ile Asn Asn Tyr Phe Ser Ile Gly
 515 520 525
 Val Asp Ala Ser Ile Ala His Arg Phe His Ile Met Arg Glu Lys Tyr
 530 535 540
 Pro Glu Lys Phe Asn Ser Arg Met Lys Asn Lys Leu Trp Tyr Phe Glu
 545 550 555 560
 Phe Ala Thr Ser Glu Ser Ile Phe Ser Thr Cys Lys Lys Leu Glu Glu
 565 570 575

 Ser Leu Thr Val Glu Ile Cys Gly Lys Pro Leu Asp Leu Ser Asn Leu
 580 585 590
 Ser Leu Glu Gly Ile Ala Val Leu Asn Ile Pro Ser Met His Gly Gly
 595 600 605
 Ser Asn Leu Trp Gly Asp Thr Arg Arg Pro His Gly Asp Ile Tyr Gly
 610 615 620
 Ile Asn Gln Ala Leu Gly Ala Thr Ala Lys Val Ile Thr Asp Pro Asp
 625 630 635 640

 Ile Leu Lys Thr Cys Val Pro Asp Leu Ser Asp Lys Arg Leu Glu Val
 645 650 655
 Val Gly Leu Glu Gly Ala Ile Glu Met Gly Gln Ile Tyr Thr Lys Leu
 660 665 670
 Lys Asn Ala Gly Arg Arg Leu Ala Lys Cys Ser Glu Ile Thr Phe His
 675 680 685
 Thr Thr Lys Thr Leu Pro Met Gln Ile Asp Gly Glu Pro Trp Met Gln
 690 695 700

 Thr Pro Cys Thr Ile Lys Ile Thr His Lys Asn Gln Met Pro Met Leu
 705 710 715 720
 Met Gly Pro Pro Pro Arg Ser Thr Asn Phe Phe Gly Phe Leu Ser Gly

	725	730	735	
Ser Ser Glu Thr Val Arg Phe Gln Gly His His His His His His				
	740	745	750	
<210>	3			
<211>	2838			
<212>	DNA			
<213>	Homo sapiens			
<400>	3			
atggagccgc gggacggtag ccccgaggcc cggagcagcg actccgagtc ggcttccgcc				60
tcgtccagcg gctccgagcg cgacgccggt cccgagccgg acaaggcgcc gcggcgactc				120
aacaagcggc gcttcccggg gctgcggctc ttcgggcaca ggaaagccat cacgaagtcg				180
ggcctccagc acctggcccc ccctccgccc acccctgggg ccccgtagcag cgagtcagag				240
cggcagatcc ggagtacagt ggactggagc gtagtcagca cataatgggga gcacatctgg				300
ttcgagacca acgtgtccgg ggacttctgc tacgttgggg agcagtactg ttagaccagg				360
atgtgcaga agtcagtgtc tcgaagaaag tgcgcagcct gcaagattgt ggtgcacacg				420
ccctgcatcg agcagctgga gaagataaat ttccgctgta agccgtcctt ccgtgaatca				480
ggctccagga atgtccgga gccaaccttt gtacggcacc actgggtaca cagacgacgc				540
caggacggca agtgtcgga ctgtgggaag ggattccagc agaagttcac cttccacagc				600
aaggagattg tggccatcag ctgctcgtgg tgcaagcagg cataccacag caaggtgtcc				660
tgcttcatgc tgcagcagat cgaggagccg tgctcgtgg gggtccacgc agccgtggtc				720
atcccgccca cctggatcct ccgcgcccgg agggcccaga atactctgaa agcaagcaag				780
aagaagaaga gggcatcctt caagaggaag tccagcaaga aagggcctga ggaggccgc				840
tggagacctt tcatcatcag gcccaccccc tccccgtca tgaagccct gctgggtttt				900
gtgaacccca agagtggggg caaccagggt gcaaagatca tccagtcttt cctctggtat				960
ctcaatcccc gacaagtctt cgacctgagc caggaggggc ccaaggaggc gctggagatg				1020
taccgcaaag tgcacaacct gcggatcctg gcgtgcgggg gcgacggcac ggtgggctgg				1080
atcctctcca cctggacca gctacgctg aagccgccac cccctgttgc catcctgccc				1140
ctgggtactg gcaacgactt ggcccgaacc ctcaactggg gtgggggcta cacagatgag				1200
cctgtgtcca agatcctctc ccacgtggag gaggggaacg tggtacagct ggaccgctgg				1260
gacctccag ctgagcccaa ccccgaggca gggcctgagg accgagatga aggcgccacc				1320
gaccggttgc ccctggatgt cttcaacaac tacttcagcc tgggctttga cgcccacgtc				1380

accctggagt tccacgagtc tcgagaggcc aaccagaga aattcaacag ccgctttcgg 1440
aataagatgt tctacgccgg gacagctttc tctgacttcc tgatgggcag ctccaaggac 1500
ctggccaagc acatccgagt ggtgtgtgat ggaatggact tgactcccaa gatccaggac 1560
ctgaaacccc agtgtgttgt tttcctgaac atccccaggt actgtgcggg caccatgccc 1620
tggggccacc ctggggagca ccacgacttt gagccccagc ggcatgacga cggctacctc 1680
gaggtcattg gcttcacat gacgtcgttg gccgcgtgc aggtgggcgg acacggcgag 1740

cggtgacgc agtgtcgca ggtggtgctc accacatcca aggccatccc ggtgcagggtg 1800
gatggcgagc cctgcaagct tgcagcctca cgcacccga tcgccctgcg caaccaggcc 1860
accatggtgc agaaggccaa gcggcgagc gccgcccccc tgcacagcga ccagcagccg 1920
gtgccagagc agttgcgcat ccaggtagat cgcgtcagca tgcacgacta tgaggccctg 1980
cactacgaca aggagcagct caaggaggcc tctgtgccgc tgggcactgt ggtggtccca 2040
ggagacagtg acctagagct ctgccgtgcc cacattgaga gactccagca ggagcccgat 2100
ggtgctggag ccaagtcccc gacatgccag aaactgtccc ccaagtgggtg cttcctggac 2160

gccaccactg ccagccgctt ctacaggatc gaccgagccc aggagcacct caactatgtg 2220
actgagatcg cacaggatga gatttatac ctggaccctg agctgctggg ggcatcggcc 2280
cggcctgacc tcccaacccc cacttccct ctccccacct caccctgctc acccagccc 2340
cggtcactgc aaggggatgc tgcacccct caaggtgaag agctgattga ggctgccaag 2400
aggaacgact tctgtaagct ccaggagctg caccgagctg ggggcgacct catgcaccga 2460
gacgagcaga gtgcacgct cctgcaccac gcagtcagca ctggcagcaa ggatgtggtc 2520
cgctacctgc tggaccacgc cccccagag atccttgatg cggaggagga aaacggggag 2580

acctgtttgc accaagcagc ggccctgggc cagcgacca tctgccacta catcgtggag 2640
gccggggcct cgtcatgaa gacagaccag cagggcgaca ctccccggca ggggctgag 2700
aaggctcagg acaccgagct ggccgcctac ctggagaacc ggcagcacta ccagatgatc 2760
cagcgggagg accaggagac ggctgtggga tcctcggaga cagtgcggtt tcaggacac 2820
caccaccatc accactga 2838

<210> 4
<211> 945
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 4
Met Glu Pro Arg Asp Gly Ser Pro Glu Ala Arg Ser Ser Asp Ser Glu

1	5	10	15												
Ser	Ala	Ser	Ala	Ser	Ser	Ser	Gly	Ser	Glu	Arg	Asp	Ala	Gly	Pro	Glu
	20		25		30										
Pro	Asp	Lys	Ala	Pro	Arg	Arg	Leu	Asn	Lys	Arg	Arg	Phe	Pro	Gly	Leu
	35		40		45										
Arg	Leu	Phe	Gly	His	Arg	Lys	Ala	Ile	Thr	Lys	Ser	Gly	Leu	Gln	His
	50		55		60										
Leu	Ala	Pro	Pro	Pro	Pro	Thr	Pro	Gly	Ala	Pro	Cys	Ser	Glu	Ser	Glu
65		70		75		80									
Arg	Gln	Ile	Arg	Ser	Thr	Val	Asp	Trp	Ser	Glu	Ser	Ala	Thr	Tyr	Gly
	85		90		95										
Glu	His	Ile	Trp	Phe	Glu	Thr	Asn	Val	Ser	Gly	Asp	Phe	Cys	Tyr	Val
	100		105		110										
Gly	Glu	Gln	Tyr	Cys	Val	Ala	Arg	Met	Leu	Gln	Lys	Ser	Val	Ser	Arg
	115		120		125										
Arg	Lys	Cys	Ala	Ala	Cys	Lys	Ile	Val	Val	His	Thr	Pro	Cys	Ile	Glu
130		135		140											
Gln	Leu	Glu	Lys	Ile	Asn	Phe	Arg	Cys	Lys	Pro	Ser	Phe	Arg	Glu	Ser
145		150		155		160									
Gly	Ser	Arg	Asn	Val	Arg	Glu	Pro	Thr	Phe	Val	Arg	His	His	Trp	Val
	165		170		175										
His	Arg	Arg	Arg	Gln	Asp	Gly	Lys	Cys	Arg	His	Cys	Gly	Lys	Gly	Phe
	180		185		190										
Gln	Gln	Lys	Phe	Thr	Phe	His	Ser	Lys	Glu	Ile	Val	Ala	Ile	Ser	Cys
195		200		205											
Ser	Trp	Cys	Lys	Gln	Ala	Tyr	His	Ser	Lys	Val	Ser	Cys	Phe	Met	Leu
210		215		220											
Gln	Gln	Ile	Glu	Glu	Pro	Cys	Ser	Leu	Gly	Val	His	Ala	Ala	Val	Val
225		230		235		240									
Ile	Pro	Pro	Thr	Trp	Ile	Leu	Arg	Ala	Arg	Arg	Pro	Gln	Asn	Thr	Leu
	245		250		255										

Lys Ala Ser Lys Lys Lys Lys Arg Ala Ser Phe Lys Arg Lys Ser Ser

260 265 270

Lys Lys Gly Pro Glu Glu Gly Arg Trp Arg Pro Phe Ile Ile Arg Pro

275 280 285

Thr Pro Ser Pro Leu Met Lys Pro Leu Leu Val Phe Val Asn Pro Lys

290 295 300

Ser Gly Gly Asn Gln Gly Ala Lys Ile Ile Gln Ser Phe Leu Trp Tyr

305 310 315 320

Leu Asn Pro Arg Gln Val Phe Asp Leu Ser Gln Gly Gly Pro Lys Glu

325 330 335

Ala Leu Glu Met Tyr Arg Lys Val His Asn Leu Arg Ile Leu Ala Cys

340 345 350

Gly Gly Asp Gly Thr Val Gly Trp Ile Leu Ser Thr Leu Asp Gln Leu

355 360 365

Arg Leu Lys Pro Pro Pro Pro Val Ala Ile Leu Pro Leu Gly Thr Gly

370 375 380

Asn Asp Leu Ala Arg Thr Leu Asn Trp Gly Gly Gly Tyr Thr Asp Glu

385 390 395 400

Pro Val Ser Lys Ile Leu Ser His Val Glu Glu Gly Asn Val Val Gln

405 410 415

Leu Asp Arg Trp Asp Leu His Ala Glu Pro Asn Pro Glu Ala Gly Pro

420 425 430

Glu Asp Arg Asp Glu Gly Ala Thr Asp Arg Leu Pro Leu Asp Val Phe

435 440 445

Asn Asn Tyr Phe Ser Leu Gly Phe Asp Ala His Val Thr Leu Glu Phe

450 455 460

His Glu Ser Arg Glu Ala Asn Pro Glu Lys Phe Asn Ser Arg Phe Arg

465 470 475 480

Asn Lys Met Phe Tyr Ala Gly Thr Ala Phe Ser Asp Phe Leu Met Gly

485 490 495

Ser Ser Lys Asp Leu Ala Lys His Ile Arg Val Val Cys Asp Gly Met

500 505 510
Asp Leu Thr Pro Lys Ile Gln Asp Leu Lys Pro Gln Cys Val Val Phe

515 520 525
Leu Asn Ile Pro Arg Tyr Cys Ala Gly Thr Met Pro Trp Gly His Pro

530 535 540
Gly Glu His His Asp Phe Glu Pro Gln Arg His Asp Asp Gly Tyr Leu

545 550 555 560
Glu Val Ile Gly Phe Thr Met Thr Ser Leu Ala Ala Leu Gln Val Gly

565 570 575
Gly His Gly Glu Arg Leu Thr Gln Cys Arg Glu Val Val Leu Thr Thr

580 585 590
Ser Lys Ala Ile Pro Val Gln Val Asp Gly Glu Pro Cys Lys Leu Ala

595 600 605
Ala Ser Arg Ile Arg Ile Ala Leu Arg Asn Gln Ala Thr Met Val Gln

610 615 620
Lys Ala Lys Arg Arg Ser Ala Ala Pro Leu His Ser Asp Gln Gln Pro

625 630 635 640
Val Pro Glu Gln Leu Arg Ile Gln Val Ser Arg Val Ser Met His Asp

645 650 655
Tyr Glu Ala Leu His Tyr Asp Lys Glu Gln Leu Lys Glu Ala Ser Val

660 665 670
Pro Leu Gly Thr Val Val Val Pro Gly Asp Ser Asp Leu Glu Leu Cys

675 680 685
Arg Ala His Ile Glu Arg Leu Gln Gln Glu Pro Asp Gly Ala Gly Ala

690 695 700
Lys Ser Pro Thr Cys Gln Lys Leu Ser Pro Lys Trp Cys Phe Leu Asp

705 710 715 720
Ala Thr Thr Ala Ser Arg Phe Tyr Arg Ile Asp Arg Ala Gln Glu His

725 730 735
Leu Asn Tyr Val Thr Glu Ile Ala Gln Asp Glu Ile Tyr Ile Leu Asp

740 745 750

Pro Glu Leu Leu Gly Ala Ser Ala Arg Pro Asp Leu Pro Thr Pro Thr
755 760 765

Ser Pro Leu Pro Thr Ser Pro Cys Ser Pro Thr Pro Arg Ser Leu Gln

770 775 780

Gly Asp Ala Ala Pro Pro Gln Gly Glu Glu Leu Ile Glu Ala Ala Lys

785 790 795 800

Arg Asn Asp Phe Cys Lys Leu Gln Glu Leu His Arg Ala Gly Gly Asp

805 810 815

Leu Met His Arg Asp Glu Gln Ser Arg Thr Leu Leu His His Ala Val

820 825 830

Ser Thr Gly Ser Lys Asp Val Val Arg Tyr Leu Leu Asp His Ala Pro

835 840 845

Pro Glu Ile Leu Asp Ala Val Glu Glu Asn Gly Glu Thr Cys Leu His

850 855 860

Gln Ala Ala Ala Leu Gly Gln Arg Thr Ile Cys His Tyr Ile Val Glu

865 870 875 880

Ala Gly Ala Ser Leu Met Lys Thr Asp Gln Gln Gly Asp Thr Pro Arg

885 890 895

Gln Arg Ala Glu Lys Ala Gln Asp Thr Glu Leu Ala Ala Tyr Leu Glu

900 905 910

Asn Arg Gln His Tyr Gln Met Ile Gln Arg Glu Asp Gln Glu Thr Ala

915 920 925

Val Gly Ser Ser Glu Thr Val Arg Phe Gln Gly His His His His His

930 935 940

His

945