(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0041654
(43) 공개일자 2023년03월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/4375* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/4375 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7042067
(22) 출원일자(국제) 2021년05월05일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년11월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/030838
(87) 국제공개번호 WO 2021/226206
국제공개일자 2021년11월11일
(30) 우선권주장
63/020,489 2020년05월05일 미국(US)
63/054,096 2020년07월20일 미국(US)

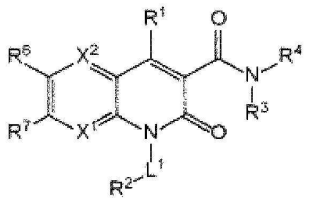
(71) 출원인
테온 테라퓨틱스, 인크.
미국 94065 캘리포니아주 레드우드 시티 트윈 돌핀 드라이브 555 스위트 120
(72) 발명자
엘제인, 엘파티
미국 94065 캘리포니아 레드우드 시티 트윈 돌핀 드라이브 555 스위트 120 테온 테라퓨틱스, 인크. 내
리우, 지웬
미국 94065 캘리포니아 레드우드 시티 트윈 돌핀 드라이브 555 스위트 120 테온 테라퓨틱스, 인크. 내
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 91 항

(54) 발명의 명칭 **칸나비노이드 수용체 유형 2 (CB2) 조정제 및 그의 용도**

(57) 요 약

화학식 (I)의 화합물, 조성물, 및 본원에서 개시되는 화합물 및 조성물로 칸나비노이드 수용체 2(CB2)를 조절하는 방법이 본원에서 개시된다. 또한, 칸나비노이드 수용체 2(CB2)의 작용에 의해 매개되거나 칸나비노이드 수용체 2(CB2)를 조절함으로써 이익을 얻는 질병 또는 상태를 치료하는 방법이 기술된다.



(I)

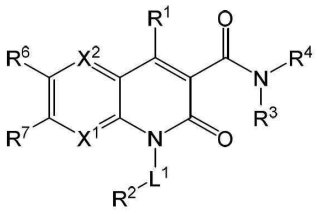
(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61P 35/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



화학식 (I)

상기 식에서,

R^1은 -OH, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 1 내지 2개의 N 원자 및 0 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 0 또는 1개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

L^1은 부재하거나, C_1-C_4알킬렌, 또는 C_3-C_5사이클로알킬렌이고;

R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고;

고리 A는 1 내지 2개의 N 원자 및 0 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 0 또는 1개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 페닐, C_3-C_{10}사이클로알킬, 5-원 헤테로아릴, 또는 6-원 헤테로아릴이고;

각각의 R^a는 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 H 또는 C_1-C_4알킬이고;

R^4는 $-L^2-R^5$이고;

L^2는 부재하거나 $-CR^{10}R^{11}-$이고;

R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고;

고리 B는 C_3-C_{12}사이클로알킬, C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬, 페닐, 나프틸, 또는 헤테로아릴이고;

각각의 R^b는 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^b는 탄소 원자와 함께 C_3-C_6사이클로알킬 또는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^{10} 및 R^{11}은 H 또는 $-CH_3$으로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_6사이클로알킬을 형성하고;

R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고;

고리 C는 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, C_3-C_{12}사이클로알킬, 또는 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬이거나;

또는 R^6은 수소, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

각각의 R^c는 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 고리 C에 융합된 1,4-디옥사닐 고리로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^7은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬 또는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

X^1은 N이고; X^2는 CR^8 또는 N이거나;

또는 X^1은 CR^8 또는 N이고; X^2는 N이고;

R^8은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_3-C_6사이클로알킬, C_1-C_4헤테로알킬 또는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

각각의 R^{12}는 C_1-C_4알킬, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{13}은 수소, C_1-C_4알킬, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되나;

단, R^6이 H인 경우, R^4는 사이클로헥실, 4-메틸사이클로헥실, 또는 사이클로헵틸이 아니다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^3은 H 또는 $-CH_3$이고;

L^1은 부재하거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 사이클로프로필-1,1-디일이고;

R^{10} 및 R^{11}은 H 또는 $-CH_3$으로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필-1,1-디일을 형성하고;

X^1은 N이고; X^2는 CR^8이거나;

또는 X^1은 CR^8이고; X^2는 N인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1은 -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OC(CH_3)_2$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 사이클로프로필, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

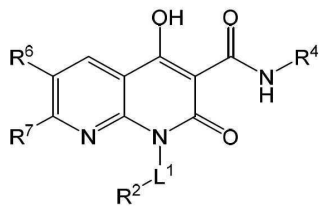
청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R^1은 -OH 또는 $-CH_3$인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (II)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



화학식 (II).

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고;

고리 B는 모노사이클릭 C_3-C_8사이클로알킬, 또는 융합된 비사이클릭(bicyclic) C_5-C_{12}사이클로알킬, 가교된 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬, 또는 스피로 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬인 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬이거나;

또는 고리 B는 모노사이클릭 C_2-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 융합된 비사이클릭 C_5-C_8헤테로사이클로알킬, 가교된 비사이클릭 C_5-C_8헤테로사이클로알킬, 또는 스피로 비사이클릭 C_5-C_8헤테로사이클로알킬인 비사이클릭 C_5-C_8헤테로사이클로알킬이거나;

또는 고리 B는 페닐이거나;

또는 고리 B는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴,

이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 또는 트리아지닐인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

L^2는 부재하고;

R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고;

고리 B는 모노사이클릭 C_3-C_8사이클로알킬, 또는 융합된 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬, 가교된 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬, 또는 스피로 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬인 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬이거나;

또는 고리 B는 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 융합된 비사이클릭 C_5-C_8헤테로사이클로알킬, 가교된 비사이클릭 C_5-C_8헤테로사이클로알킬, 또는 스피로 비사이클릭 C_5-C_8헤테로사이클로알킬인 비사이클릭 C_5-C_8헤테로사이클로알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

L^2는 부재하고;

R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고;

고리 B는 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이거나;

또는 고리 B는 스피로[2.2]펜타닐, 스피로[3.3]헵타닐, 스피로[4.3]옥타닐, 스피로[3.4]옥타닐, 스피로[3.5]노나닐, 스피로[4.4]노나닐, 스피로[4.5]데카닐, 스피로[5.4]데카닐, 스피로[5.5]운데카닐, 비사이클로[1.1.1]펜타닐, 비사이클로[2.2.2]옥타닐, 비사이클로[2.2.1]헵타닐, 아다만틸, 또는 데칼리닐인 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

L^2는 부재하고;

R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고;

고리 B는 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이거나;

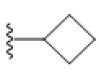
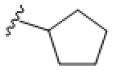
또는 고리 B는 스피로[3.3]헵타닐, 비사이클로[1.1.1]펜타닐, 또는 비사이클로[2.2.2]옥타닐인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

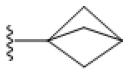
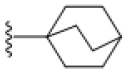
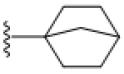
청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

L^2는 부재하고;

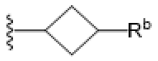
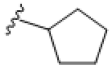
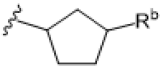
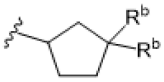
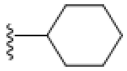
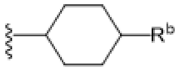
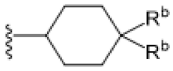
R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고;

또는 고리 B는  ,  , 또는  이거나;

또는 고리 B는  ,  ,  또는  인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 12

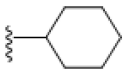
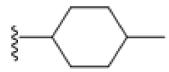
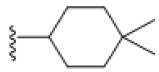
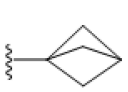
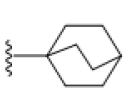
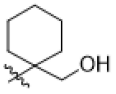
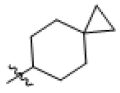
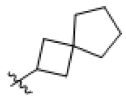
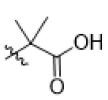
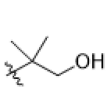
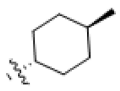
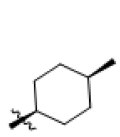
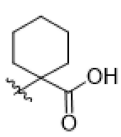
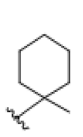
제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^b는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, 및 $-OCF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^b는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐, 또는 피페리디닐을 형성하는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 13

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , 또는 인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 14

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

L^2는 부재하거나 $-CR^{10}R^{11}-$이고;

R^{10} 및 R^{11}은 H 또는 $-CH_3$으로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필-1,1-디일을 형성하고;

R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고;

고리 B는 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 15

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 B는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 또는 피리다지닐인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

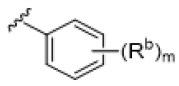
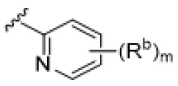
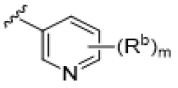
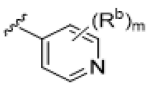
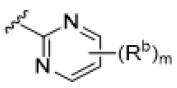
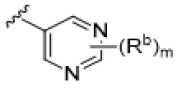
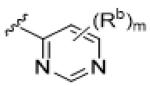
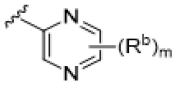
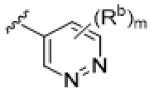
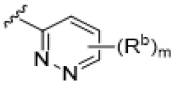
청구항 16

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

L^2는 부재하거나 $-CR^{10}R^{11}-$이고;

R^{10} 및 R^{11}은 H 또는 $-CH_3$으로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필-1,1-디일을 형성하고;

R^5는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이고;

m은 0, 1, 또는 2인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

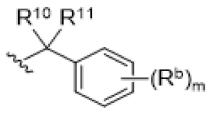
청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^b는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, 및 $-OCF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 18

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

R^4는  이고;

R^{10} 및 R^{11}은 H 또는 $-CH_3$으로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필-1,1-디일을 형성하고;

m은 0, 1, 또는 2이고;

각각의 R^b는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, 및 $-OCF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

L^1은 $-CH_2CH_2-$이고;

R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고;

고리 A는 1 내지 2개의 N 원자 및 0 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 0 또는 1개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_4-C_7헤테로사이클로알킬이고;

R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고;

고리 C는 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, C_3-C_{12}사이클로알킬, 또는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

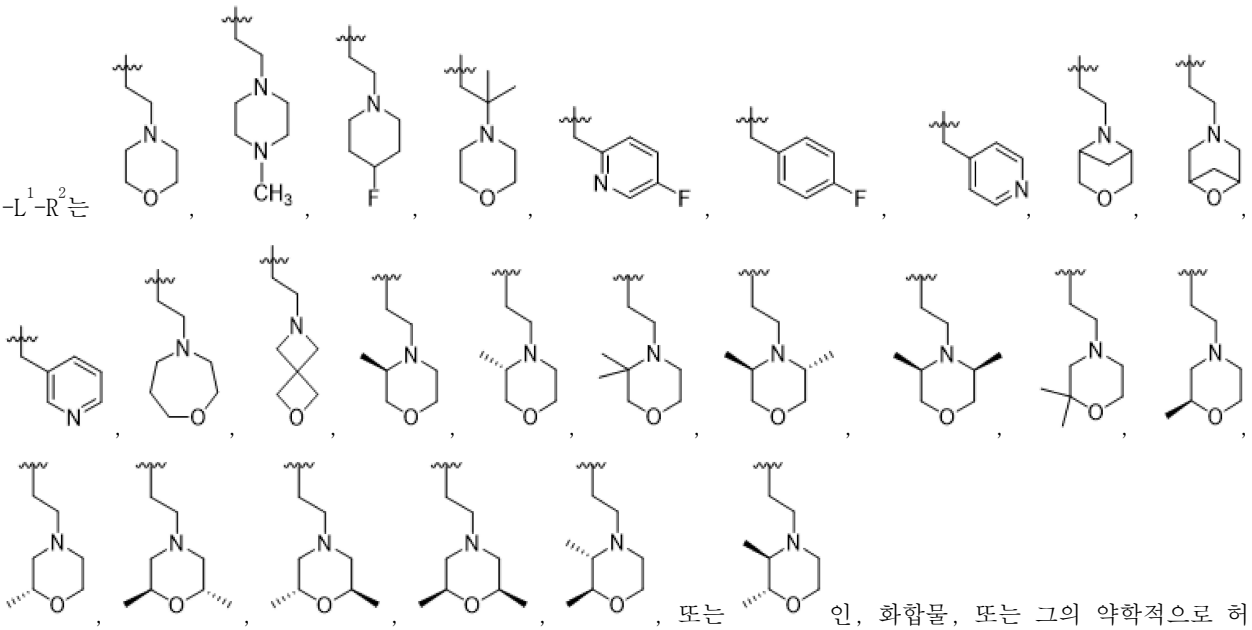
L^1은 $-CH_2CH_2-$이고;

R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고;

고리 A는 아제티디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 또는 피페라지닐인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

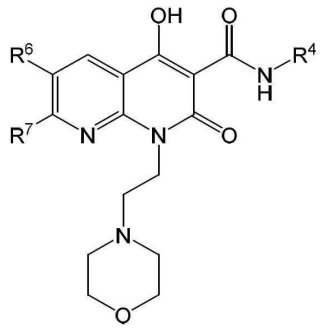
청구항 21

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

$-L^1-R^2$는  , 또는 인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (III)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



화학식 (III).

청구항 23

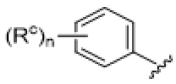
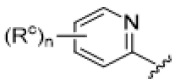
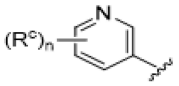
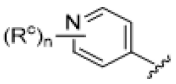
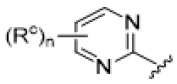
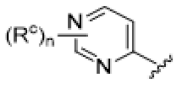
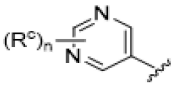
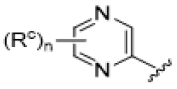
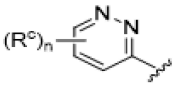
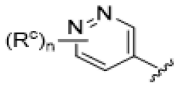
제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고;

고리 C는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐, 또는 피페리디닐인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이고;

n은 0, 1, 또는 2인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

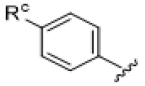
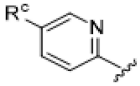
청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^c는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -O-사이클로프로필, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OC(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH\equiv CCH_3$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

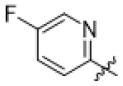
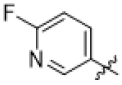
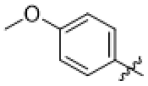
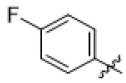
청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6은  , 또는  인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

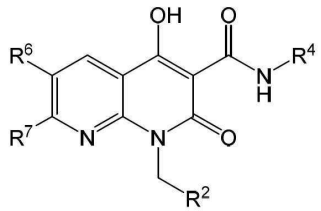
청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , -CF_3 또는  인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 28

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IV)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



화학식 (IV).

청구항 29

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

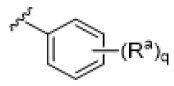
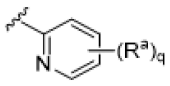
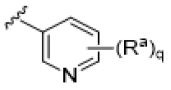
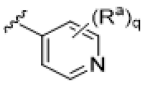
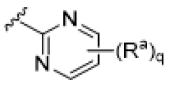
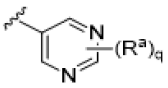
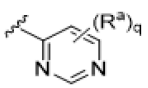
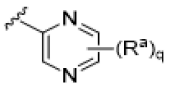
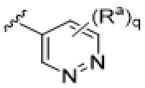
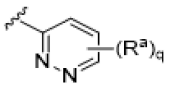
L^1은 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 사이클로프로필-1,1-디일이고;

R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고;

고리 A는 페닐, 또는 6-원 헤테로아릴인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 30

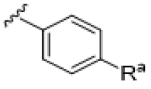
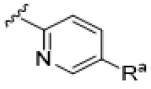
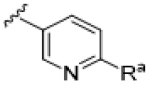
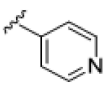
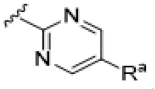
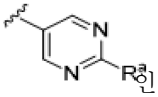
제28항에 있어서,

R^2는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이고;

q는 0, 1, 또는 2인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 31

제29항에 있어서,

R^2는  ,  ,  ,  ,  ,  인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 32

제29항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^a는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -O-사이클로프로필, $-S(=O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 33

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6은 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -O-사이클로프로필, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OC(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH\equiv CCH_3$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

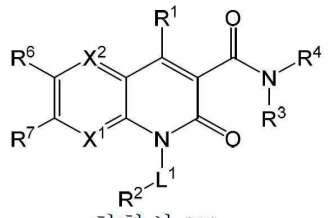
청구항 34

제29항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6은 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -O-사이클로프로필, $-S(=O)_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 35

하기 화학식 (X)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



화학식 (X)

상기 식에서,

R^1은 수소, -OH, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 1개의 N 원자 및 0 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 0 또는 1개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6 헤테로사이클로알킬이고;

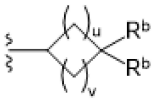
L^1은 부재하거나, C_1-C4알킬렌, 또는 C_3-C_5사이클로알킬렌이고;

R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고;

고리 A는 1 내지 2개의 N 원자 및 0 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 0 또는 1개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 페닐, C_3-C_{10}사이클로알킬, 5-원 헤테로아릴, 또는 6-원 헤테로아릴이고;

각각의 R^a는 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

R^3은 H 또는 C_1-C_4알킬이고;

R^4는  이고; u는 1 또는 2이고; v는 1 또는 2이거나;

또는 R^4는 $-L^2-R^5$이고;

L^2는 부재하거나 $-CR^{10}R^{11}-$이고;

R^{10}은 $-CH_3$이고;

R^{11}은 H 또는 $-CH_3$이거나;

또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필-1,1-디일을 형성하고;

R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고;

고리 B는 가교된 C_5-C_{12}사이클로알킬, 페닐, 나프틸, 또는 헤테로아릴이고;

각각의 R^b는 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^b는 탄소 원자와 함께 C_3-C_6사이클로알킬 또는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬을 형성하고;

R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고;

고리 C는 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, C_3-C_{12}사이클로알킬, 또는 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬이거나;

또는 R^6은 수소, 할로겐, CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{15}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

각각의 R^c는 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 고리 C에 융합된 1,4-디옥사닐 고리로 이루어진 군으로부터 독립적으로

선택되고;

R^7은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬이고;

X^1은 N이고; X^2는 CR^8 또는 N이거나;

또는 X^1은 CR^8 또는 N이고; X^2는 N이고;

R^8은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬이고;

각각의 R^{12}는 C_1-C_4알킬, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

각각의 R^{13}은 수소, C_1-C_4알킬, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되되;

단, R^1이 H인 경우, R^4는 0, 1, 2, 3 또는 4개의 메틸기로 치환된 사이클로헥실이 아니다.

청구항 36

제35항에 있어서,

R^3은 H 또는 $-CH_3$이고;

L^1은 부재하거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 사이클로프로필-1,1-디일이고;

X^1은 N이고; X^2는 CR^8이거나;

또는 X^1은 CR^8이고; X^2는 N인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서,

R^1은 수소, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 사이클로프로필, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

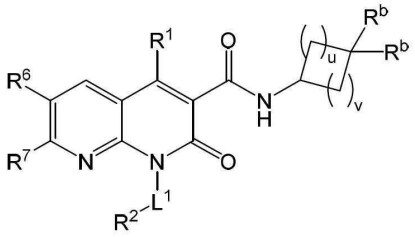
청구항 38

제35항 또는 제36항에 있어서,

R^1은 수소, -OH 또는 $-CH_3$인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 39

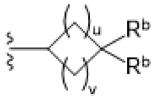
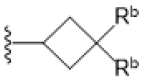
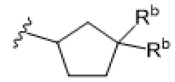
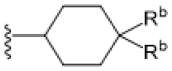
제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XI)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



화학식 (XI).

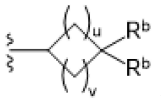
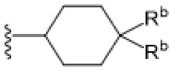
청구항 40

제35항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

 는  ,  , 또는  인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 41

제35항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

 는  인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 42

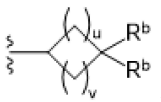
제35항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^b는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, 및 $-OCF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^b는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐, 또는 피페리디닐을 형성하는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

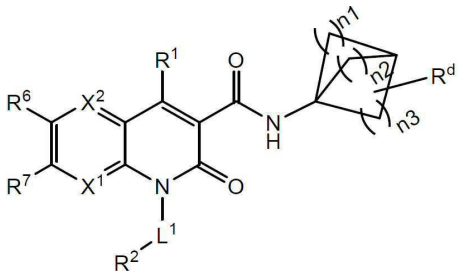
청구항 43

제35항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서,

 는  ,  ,  , 또는  인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 44

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XII)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



화학식 (XII)

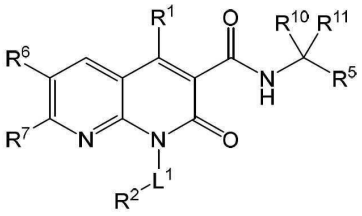
상기 식에서,

n1, n2, 및 n3은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

R^d는 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이다.

청구항 45

제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIII)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



화학식 (XIII).

청구항 46

제45항에 있어서,

R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고;

고리 B는 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 47

제45항에 있어서,

R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고;

또는 고리 B는 페닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 또는 트리아지닐인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

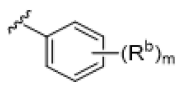
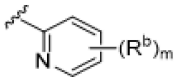
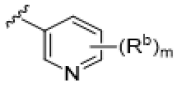
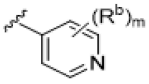
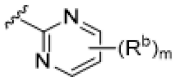
청구항 48

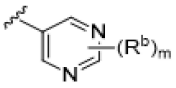
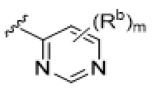
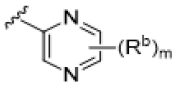
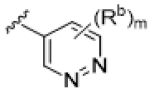
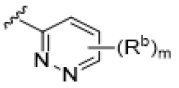
제45항에 있어서,

고리 B는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 또는 피리다지닐인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 49

제45항에 있어서,

R^5는  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  , 또는  이고;

m은 0, 1, 또는 2인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 50

제45항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^b는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, 및 $-OCF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 51

제35항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,

L^1은 $-CH_2CH_2-$이고;

R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고;

고리 A는 1 내지 2개의 N 원자 및 0 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 0 또는 1개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고;

고리 C는 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, C_3-C_{12}사이클로알킬, 또는 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 52

제35항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,

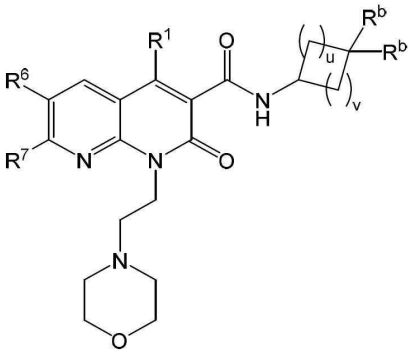
L^1은 $-CH_2CH_2-$이고;

R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고;

고리 A는 아제티디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 또는 피페라지닐인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 53

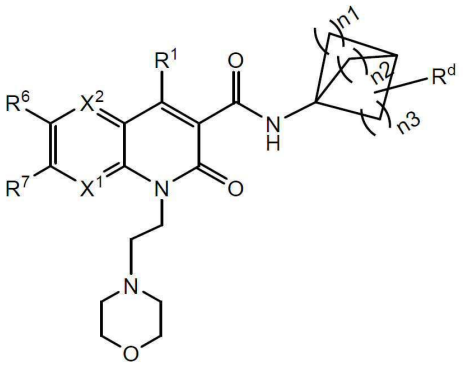
제35항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIA)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



화학식 (XIA).

청구항 54

제35항 내지 제38항 및 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIIA)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



화학식 (XIIA)

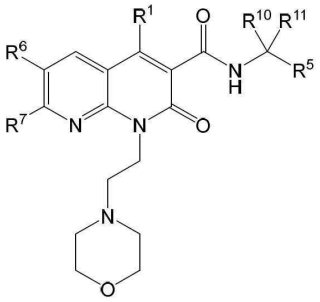
상기 식에서,

n1, n2, 및 n3은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

R^d는 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이다.

청구항 55

제35항 내지 제38항 및 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIIIA)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



화학식 (XIIIA).

청구항 56

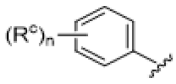
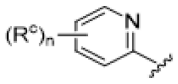
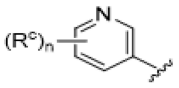
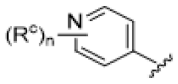
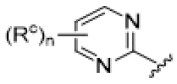
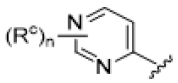
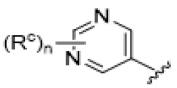
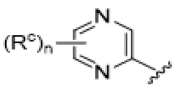
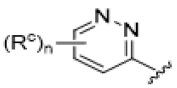
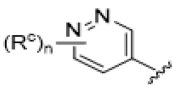
제35항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고;

고리 C는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐, 또는 피페리디닐인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 57

제35항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이고;

n은 0, 1, 또는 2인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

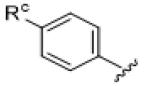
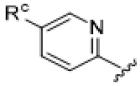
청구항 58

제35항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

각각의 R^c는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -O-사이클로프로필, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OC(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH\equiv CCH_3$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 59

제35항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6은  , 또는  인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 60

제35항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서,

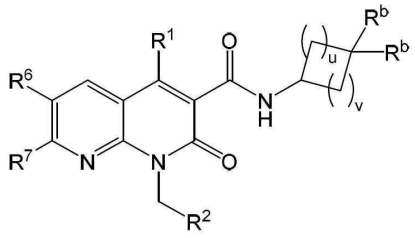
L^1은 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 사이클로프로필-1,1-디일이고;

R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고;

고리 A는 페닐, C_3-C_{10}사이클로알킬, 5-원 헤테로아릴, 또는 6-원 헤테로아릴인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 61

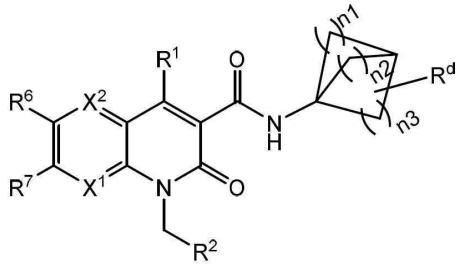
제35항 내지 제38항 및 제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIB)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



화학식 (XIB).

청구항 62

제35항 내지 제38항 및 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIIB)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



화학식 (XIIB)

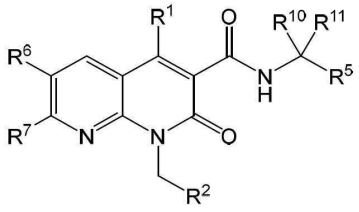
상기 식에서,

n1, n2, 및 n3은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

R^d는 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이다.

청구항 63

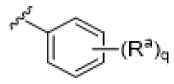
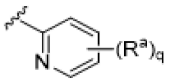
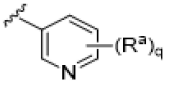
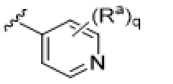
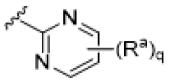
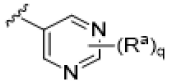
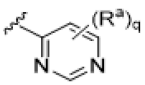
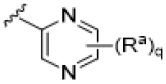
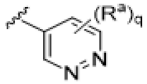
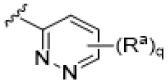
제35항 내지 제38항 및 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIIIB)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체:



화학식 (XIIIB).

청구항 64

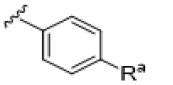
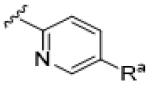
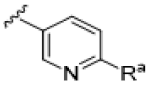
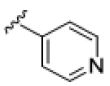
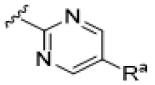
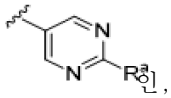
제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이고;

q는 0, 1, 또는 2인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 65

제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서,

R^2는  ,  ,  ,  ,  ,  인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 66

제64항 또는 제65항에 있어서,

각각의 R^a는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -O-사이클로프로필, $-S(=O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 67

제61항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6은 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -O-사이클로프로필, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OC(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH\equiv CCH_3$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 68

제61항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6은 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -O-사이클로프로필, $-S(=O)_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐

인, 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 69

제1항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서,

R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고;

고리 C는 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, C_3-C_{12}사이클로알킬, 또는 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬이거나;

또는 R^6은 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

각각의 R^c는 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 고리 C에 융합된 1,4-디옥사닐 고리로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 화합물.

청구항 70

표 2로부터 선택되는 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체.

청구항 71

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 72

제71항에 있어서, 경구 투여, 정맥내 투여, 또는 피하 투여에 의해 포유동물에게 투여하기 위해 제형화된, 약학 조성물.

청구항 73

제71항에 있어서, 정제, 알약, 캡슐, 액체, 현탁액, 분산액, 용액, 또는 에멀젼의 형태인, 약학 조성물.

청구항 74

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R)의 활성을 조절하는 방법.

청구항 75

제1항 내지 제70항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R)의 작용에 의해 매개되는 포유동물의 질병 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 76

선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 조절제를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 암을 치료하

는 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 상기 선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 조절제는 선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 길항제인, 방법.

청구항 78

제76항에 있어서, 상기 선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 조절제는 선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 역작용제인, 방법.

청구항 79

제76항에 있어서, 상기 선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 조절제는 제1항 내지 제70항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체인, 방법.

청구항 80

CB_2R 길항제 또는 CB_2R 역작용제를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 암을 치료하는 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 상기 CB_2R 길항제 또는 CB_2R 역작용제는 제1항 내지 제70항 중 어느 한 항의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체인, 방법.

청구항 82

제80항에 있어서, 상기 CB_2R 길항제 또는 CB_2R 역작용제는 5-(4-클로로-3-메틸페닐)-1-[(4-메틸페닐)메틸]-N-[(1S,2S,4R)-1,3,3-트리메틸비사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-1H-피라졸-3-카복스아미드(SR144528), [6-요오도-2-메틸-1-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-1H-인돌-3-일](4-메톡시페닐)-메탄온(AM630), 또는 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-1,2-디하이드로-7-메톡시-2-옥소-8-(펜틸옥시)-3-퀴놀린카복사미드(JTE 907), 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체인, 방법.

청구항 83

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 고형 종양인, 방법.

청구항 84

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 방광암, 결장암, 뇌암, 유방암, 자궁내막암, 심장암, 신장암, 폐암, 간암, 자궁암, 혈액 및 림프암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 갑상선암, 또는 피부암인, 방법.

청구항 85

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 전립선암, 유방암, 결장암, 또는 폐암인, 방법.

청구항 86

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 암은 육종, 암종 또는 림프종인, 방법.

청구항 87

제74항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 추가 요법을 포유동물에게 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 88

제74항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 포유동물에게 투여하는

것을 포함하는, 방법.

청구항 89

제88항에 있어서, 상기 면역 체크포인트 억제제는 항-PD-1 제제 또는 항-PD-L1 제제인, 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 항-PD-1 제제 또는 항-PD-L1 제제는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 세미플리맙, 라브롤리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 또는 아테졸리주맙인, 방법.

청구항 91

제74항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 포유동물은 인간인, 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. §119(e) 하에 2020년 5월 5일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/020,489호 및 2020년 7월 20일자로 출원된 미국 임시 출원 제63/054,096호의 이익을 주장하며, 이들 각각의 문헌은 그의 전체 내용이 본 원에서 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 화합물, 이러한 화합물을 제조하는 방법, 이러한 화합물을 포함하는 약학 조성물 및 약제, 및 칸나비노이드 수용체 CB2 활성의 감소 또는 억제로부터 이익을 얻을 상태, 질병, 또는 장애의 치료를 위해 이러한 화합물을 사용하는 방법이 본원에서 기술된다.

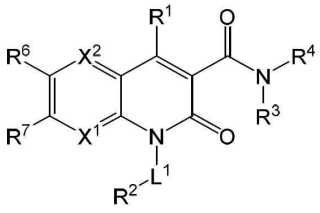
배 경 기 술

[0005] 칸나비노이드 CB2 수용체(CB_2R)는 종양 미세 환경(microenvironment)에서 염증 과정 동안 면역 반응을 조절한다. 내인성 및 외인성 칸나비노이드는 T 세포, NK 세포 및 B 세포의 아포프토시스(apoptosis)의 유도; T, NK 및 B 세포 증식의 억제; 면역자극성 사이토카인 및 케모카인 생산의 억제, 및 면역억제성 사이토카인 생산 및 조절 T 세포의 유도를 포함한 다양한 방식으로 면역억제 특성을 발휘한다. 따라서, CB_2R 길항작용(antagonism)은 T, NK 및 B 세포 기능을 회복하고 엔도칸나비노이드(endocannabinoid)에 의해 유발된 선천적 및 적응적 면역억제를 완화해야 한다. CB2 수용체 길항제의 개발은 항종양 면역 반응을 강화함으로써 암을 치료하는 새로운 접근법을 구성한다.

발명의 내용

[0006] 약학적으로 허용되는 염, 전구약물, 활성 대사물질 및 그의 용매화물을 포함하는 본원에서 기술되는 화합물은 CB2 수용체(CB_2R) 조절제(modulator)이다. 일부 실시형태에서, CB_2R 조절제는 CB_2R 길항제이다. 일부 실시형태에서, CB_2R 조절제는 CB_2R 역작용제(inverse agonist)이다.

[0007] 일 양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본 원에서 기술된다:



[0008] 화학식 (I)

[0009] 상기 식에서,

[0010] R^1은 -OH, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 1 내지 2개의 N 원자 및 0 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 0 또는 1개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

[0011] L^1은 부재하거나, C_1-C_4알킬렌, 또는 C_3-C_5사이클로알킬렌이고;

[0012] R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고;

[0013] 고리 A는 1 내지 2개의 N 원자 및 0 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 0 또는 1개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 페닐, C_3-C_{10}사이클로알킬, 5-원 헤테로아릴, 또는 6-원 헤테로아릴이고;

[0014] 각각의 R^a는 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0015] R^3은 H 또는 C_1-C_4알킬이고;

[0016] R^4는 $-L^2-R^5$이고;

[0017] L^2는 부재하거나 $-CR^{10}R^{11}-$이고;

[0018] R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고;

[0019] 고리 B는 C_3-C_{12}사이클로알킬, C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬, 페닐, 나프틸, 또는 헤테로아릴이고;

[0020] 각각의 R^b는 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0021] 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^b는 탄소 원자와 함께 C_3-C_6사이클로알킬 또는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0022] R^{10} 및 R^{11}은 H 또는 $-CH_3$으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0023] 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_6사이클로알킬을 형성하고;

[0024] R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고;

[0025] 고리 C는 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, C_3-C_{12}사이클로알킬, 또는 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬이거나;

[0026] 또는 R^6은 수소, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$,

$-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

[0027] 각각의 R^c는 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 고리 C에 융합된 1,4-디옥사닐 고리로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0028] R^7은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬 또는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

[0029] X^1은 N이고; X^2는 CR^8 또는 N이거나;

[0030] 또는 X^1은 CR^8 또는 N이고; X^2는 N이고;

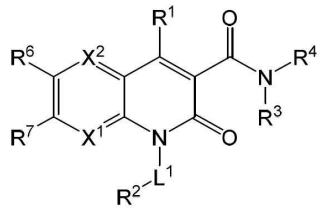
[0031] R^8은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_3-C_6사이클로알킬, C_1-C_4헤테로알킬 또는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

[0032] 각각의 R^{12}는 C_1-C_4알킬, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0033] 각각의 R^{13}은 수소, C_1-C_4알킬, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되나;

[0034] 단, R^6이 H인 경우, R^4는 사이클로헥실, 4-메틸사이클로헥실, 또는 사이클로헵틸이 아니다.

[0035] 다른 양태에서, 하기 화학식 (X)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에서 기술된다:



화학식 (X)

[0036]

[0037] 상기 식에서,

[0038] R^1은 수소, -OH, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 1개의 N 원자 및 0 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 0 또는 1개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6

헤테로사이클로알킬이고;

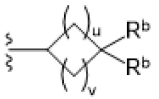
[0039] L^1은 부재하거나, C_1-C4알킬렌, 또는 C_3-C_5사이클로알킬렌이고;

[0040] R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고;

[0041] 고리 A는 1 내지 2개의 N 원자 및 0 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 0 또는 1개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 페닐, C_3-C_{10}사이클로알킬, 5-원 헤테로아릴, 또는 6-원 헤테로아릴이고;

[0042] 각각의 R^a는 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0043] R^3은 H 또는 C_1-C_4알킬이고;

[0044] R^4는  이고; u는 1 또는 2이고; v는 1 또는 2이거나;

[0045] 또는 R^4는 $-L^2-R^5$이고;

[0046] L^2는 부재하거나 $-CR^{10}R^{11}-$이고;

[0047] R^{10}은 $-CH_3$이고;

[0048] R^{11}은 H 또는 $-CH_3$이거나;

[0049] 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필-1,1-디일을 형성하고;

[0050] R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고;

[0051] 고리 B는 가교된 C_5-C_{12}사이클로알킬, 페닐, 나프틸, 또는 헤테로아릴이고;

[0052] 각각의 R^b는 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0053] 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^b는 탄소 원자와 함께 C_3-C_6사이클로알킬 또는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0054] R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고;

[0055] 고리 C는 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, C_3-C_{12}사이클로알킬, 또는 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬이거나;

[0056] 또는 R^6은 수소, 할로겐, CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{15}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$,

$-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

[0057] 각각의 R^c는 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 고리 C에 융합된 1,4-디옥사닐 고리로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0058] R^7은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬이고;

[0059] X^1은 N이고; X^2는 CR^8 또는 N이거나;

[0060] 또는 X^1은 CR^8 또는 N이고; X^2는 N이고;

[0061] R^8은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬이고;

[0062] 각각의 R^{12}는 C_1-C_4알킬, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0063] 각각의 R^{13}은 수소, C_1-C_4알킬, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되나;

[0064] 단, R^1이 H인 경우, R^4는 0, 1, 2, 3 또는 4개의 메틸기로 치환된 사이클로헥실이 아니다.

[0065] 또 다른 양태에서, 본원에서 기술되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체, 및 적어도 하나의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 약학 조성물이 본원에서 기술된다.

[0066] 일부 실시형태에서, 약학 조성물은 경구 투여, 정맥내 투여, 또는 피하 투여에 의해 포유동물에게 투여하기 위해 제형화된다.

[0067] 일부 실시형태에서, 약학 조성물은 정제, 알약, 캡슐, 액체, 현탁액, 분산액, 용액, 또는 에멀젼의 형태이다.

[0068] 또 다른 양태에서, 본원에서 기술되는 화합물, 또는 그의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R)의 활성을 조절하는 방법이 본원에서 기술된다.

[0069] 또 다른 양태에서, 본원에서 기술되는 화합물, 또는 그의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R)의 작용에 의해 매개되는 포유동물의 질병 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에서 기술된다.

[0070] 또 다른 양태에서, 선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 조절제를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 암을 치료하는 방법이 본원에서 기술된다. 일부 실시형태에서, 선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 조절제는 선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 길항제이다. 일부 실시형태에서, 선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 조절제는 선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 역작용제이다. 일부 실시형태에서, 선택적 칸나비노이드 2 수용체

(CB_2R) 조절제는 화학식 (I) 또는 화학식 (X) 또는 본원에서 기술되는 임의의 화학식의 화합물, 또는 이들의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체이다.

[0071] 또 다른 양태에서, 화학식 (I) 또는 화학식 (X) 또는 본원에서 기술되는 임의의 화학식의 화합물, 또는 이들의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 암을 치료하는 방법이 본원에서 기술된다. 일부 실시형태에서, 암은 고형 종양(solid tumor)이다. 일부 실시형태에서, 암은 방광암, 결장암, 뇌암, 유방암, 자궁내막암, 심장암, 신장암, 폐암, 간암, 자궁암, 혈액 및 림프암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 갑상선암, 또는 피부암이다. 일부 실시형태에서, 암은 전립선암, 유방암, 결장암, 또는 폐암이다. 일부 실시형태에서, 암은 육종, 암종 또는 림프종이다.

[0072] 일부 실시형태에서, 방법은 적어도 하나의 추가 요법을 포유동물에게 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0073] 일부 실시형태에서, 포유동물은 인간이다.

[0074] 임의의 전술한 양태에서, 유효량의 본원에서 기술되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을: (a) 포유동물에게 전신 투여하고/하거나; (b) 포유동물에게 경구 투여하고/하거나; (c) 포유동물에게 정맥내 투여하고/하거나; (d) 포유동물에게 주사에 의해 투여하는 추가의 실시형태가 있다.

[0075] 임의의 전술한 양태에서, 유효량의 화합물을 단일 투여하는 것을 포함하는 추가의 실시형태, 예를 들어 화합물을 포유동물에게 1일 1회 투여하거나 화합물을 포유동물에게 1일에 걸쳐 여러 번 투여하는 추가의 실시형태가 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 연속 투여 일정에 따라 투여된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 연속 1일 투여 일정에 따라 투여된다.

[0076] 포장 재료, 포장 재료 내의 제형(예를 들어, 국소 투여에 적합한 제형), 및 화합물 또는 조성물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물이 CB2 활성을 조절하기 위해 사용되거나, 또는 CB2 활성과 연관되거나 CB2 조절로부터 이익을 얻을 질병 또는 장애 중 하나 이상의 증상을 치료, 예방 또는 완화하기 위해 사용된다는 사실을 나타내는 라벨을 포함하는 제조 물품이 제공된다.

[0077] 본원에서 기술되는 화합물, 방법 및 조성물의 다른 목적, 특징 및 이점은 하기 상세한 설명으로부터 명백해질 것이다. 그러나, 상세한 설명 및 특정 예는 특정 실시형태를 나타내지만 단지 예시로서 제공되는 것으로 이해되어야 하며, 이는 본 개시내용의 사상 및 범위 내의 다양한 변경 및 수정이 이러한 상세한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이기 때문이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0078] 칸나비노이드는 마리화나 식물에서 발견되는 화합물 군이다. 마리화나는 수세기 동안 기분 전환용 마약 및 의약 목적으로 사용되어 왔다. 칸나비노이드는 암 화학 요법과 관련된 메스꺼움 및 구토, HIV/AIDS 환자에게서 나타나는 식욕 부진 및 악액질(cachexia), 뿐만 아니라 신경병성 통증 및 다발성 경화증의 경련 치료에 효과적인 것으로 나타났다. 보다 최근에는, 칸나비노이드의 항염증 특성이 상당한 관심을 끌고 있다. 마리화나 칸나비노이드에 대한 연구는 칸나비노이드 CB1 및 CB2 수용체(CB_1R 및 CB_2R) 및 이들의 내인성 리간드인 2-아라키도노일-글리세롤(2-AG) 및 아난다마이드(AEA)의 발견으로 이어졌으며, 이는 엔도칸나비노이드 시스템으로 알려진 것을 구성한다. CB_1R 및 CB_2R은 둘 모두 헤테로 삼량체(heterotrimeric) $G_{i/o}$-단백질 결합 수용체이다. CB_1R은 주로 중추 신경계(CNS)에서 발현되는 반면, CB_2R은 주로 면역 세포(B 세포 > 자연 살해 세포 > 단핵구 > 호중구 > CD8 백혈구 > CD4 백혈구)에서 발현된다.

[0079] 내인성 및 외인성 칸나비노이드에 의한 면역 억제 메커니즘은 *시험관 내* 및 *생체 내* 연구 모두에서 조사되어 왔다. CB_2 수용체는 염증 과정 동안 면역 반응을 조절하며, 그들의 면역 억제 효과는 동계 마우스 종양(syngeneic mouse tumor), 다발성 경화증, 당뇨병, 패혈성 쇼크, 류마티스 관절염 및 알레르기성 천식과 같은 많은 질병 모델에서 연구되어 왔다. 많은 *시험관 내* 실험에 따른 이러한 질병 모델에 대한 연구는 내인성 및 외인성 칸나비노이드가 아래의 네 가지 주요 방식으로 그들의 면역 억제 특성을 발휘한다는 것을 보여준다: (1) T, NK 및 B 세포 아포프토시스의 유도, (2) T, NK 및 B 세포 증식의 억제, (3) 면역자극 사이토카인 및 케모카인 생산(예를 들어, GM-CSF, IL2, IL8, IL12, IFNγ, TNFα)의 억제, 및 (4) 면역 억제성 사이토카인 생산(예를 들어, IL10, TGFβ1) 및 조절 T 세포의 유도. 또한, 대마초 사용자는 감소된 NK 수치, 염증 자극에 대한 감소된 림프구 증식 반응 및 낮은 수준의 IL2를 갖는다. 이와 대조적으로, 대마초 사용자는 또한 증가된 면역 억제성 사이토카인 IL10 및 TGFβ1을 갖는다. 또한, 임상 데이터의 후향적 분석(retrospective analysis)에서는 암 면역요법 중

대마초 사용이 진행성 흑색종, 비소세포 폐암 및 신장 투명 세포 암종을 앓고 있는 환자의 항 PD-1 니볼루맙 반응(nivolumab response)을 유의하게 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 종양 미세 환경에서, CB_2R 발현은 암과 면역 세포 모두 엔도칸나비노이드 AEA 및 2-AG를 생성하기 때문에 증가한다. 따라서, CB_2R 길항작용은 T, NK 및 B 세포 기능을 회복하고 엔도칸나비노이드에 의해 유발된 선천적 및 적응적 면역 억제를 완화해야 한다. CB_2 수용체 길항제의 개발은 항종양 면역 반응을 강화함으로써 암을 치료하는 새로운 접근법을 구성한다.

[0080] **암**

[0081] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 CB2 조절제, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 또는 용매화물을 사용하여 암을 치료하는 방법이 본원에서 개시된다.

[0082] 본원에서 사용되는 용어 "암"은 제어되지 않는 방식으로 증식하고, 일부 경우에는, 전이(확산)하는 경향이 있는 세포의 비정상적인 성장을 지칭한다. 암의 유형은 전이되거나 전이되지 않은 질병의 모든 단계에 있는 고형 종양(예를 들어, 방광, 장, 뇌, 유방, 자궁내막, 심장, 신장, 폐, 간, 자궁, 림프 조직(림프종), 난소, 췌장 또는 기타 내분비 기관(갑상선), 전립선, 피부(흑색종 또는 기저 세포암) 또는 혈액 종양(예를 들어, 백혈병 및 림프종)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0083] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물로 치료되는 포유동물은 암 또는 종양을 갖고 있거나 이와 관련된 질병 또는 장애를 갖고 있다. 따라서, 일부 실시형태에서, 포유동물은 종양학 환자(oncology patient)인 인간이다. 이러한 질병 및 장애 및 암은 암종, 육종, 양성 종양, 원발성 종양, 종양 전이, 고형 종양, 비-고형 종양, 혈액 종양, 백혈병 및 림프종, 및 원발성 및 전이성 종양을 포함한다.

[0084] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 CB2 수용체 조절제는 고형 종양의 치료에 사용된다. 고형 종양은 일반적으로 낭종이나 액체 영역을 포함하지 않는 비정상적인 조직 덩어리이다. 고형 종양은 양성(암이 아님) 또는 악성(암)일 수 있다. 다양한 유형의 고형 종양은 이를 형성하는 세포 유형에 따라 명명된다. 고형 종양의 예는 암종, 육종 및 림프종이다.

[0085] 암종은 식도 암종, 간세포 암종, 기저 세포 암종, 편평 세포 암종, 방광 암종, 기관지 암종, 결장 암종, 결장직장 암종, 위 암종, 폐의 소세포 암종 및 비소세포 암종을 포함하는 폐 암종, 부신피질 암종, 갑상선 암종, 췌장 암종, 유방 암종, 난소 암종, 전립선 암종, 선암종, 신장 세포 암종, 윌름 종양(Wilm's tumor), 자궁경부 암종, 자궁 암종, 고환 암종, 골형성 암종, 상피 암종, 및 비인두 암종을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0086] 육종은 섬유육종, 점액육종, 지방육종, 연골육종, 척색종, 골원성 육종(osteogenic sarcoma), 골육종(osteosarcoma), 혈관육종, 내피육종, 림프관육종, 림프관내피육종, 윤활막, 중피종, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 평활근육종, 횡문근육종, 및 기타 다른 연조직 육종을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0087] 백혈병은 a) 만성 골수 증식 증후군(다능성 조혈 줄기 세포의 신생물성 장애); b) 급성 골수성 백혈병; c) B-세포 CLL, T-세포 CLL 전림프구 백혈병 및 털 세포 백혈병을 포함하는 만성 림프구성 백혈병(CLL); 및 d) 급성 림프구성 백혈병(림프구성 축적을 특징으로 함)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 림프종은 B-세포 림프종(예를 들어, 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma)); 호지킨 림프종(Hodgkin's lymphoma); 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0088] 양성 종양은, 예를 들어, 혈관종, 간세포 선종, 해면상 혈관종, 국소 결절 증식증, 청각 신경종, 신경섬유종, 담관 선종, 담관 낭포종, 섬유종, 지방종, 평활근종, 중피종, 기형종, 점액종, 결절 재생 증식증, 트라코마 및 화농성 육아종을 포함한다.

[0089] 원발성 및 전이성 종양은, 예를 들어, 폐암; 유방암; 대장암; 항문암; 췌장암; 전립선암; 난소 암종; 간 및 담관 암종; 식도 암종; 방광 암종; 자궁 암종; 신경아교종, 교모세포종, 수모세포종 및 기타 뇌 종양; 신장암; 머리와 목의 암; 위암; 다발성 골수종; 고환암; 생식 세포 종양; 신경내분비 종양; 자궁 경부암; 위장관, 유방 및 기타 기관의 유암종을 포함한다.

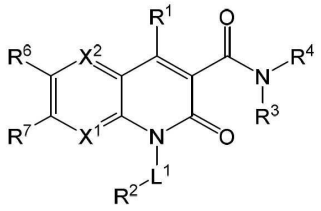
[0090] 일 양태에서, 본원에서 기술되는 CB_2R 조절제, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 암과 관련된 면역 억제 및 세포 증식을 감소, 개선 또는 억제한다.

[0091] **화합물**

[0092] 약학적으로 허용되는 염, 전구약물, 활성 대사물질 및 그의 용매화물을 포함하는 본원에서 기술되는 화합물은

CB2 수용체(CB_2R) 조절제이다. 일부 실시형태에서, CB_2R 조절제는 CB_2R 길항제이다. 일부 실시형태에서, CB_2R 조절제는 CB_2R 역작용제이다.

[0093] 일 양태에서, 하기 화학식 (I)의 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에서 기술된다:



화학식 (I)

[0094]

[0095] 상기 식에서,

[0096] R^1은 -OH, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, C_3-C_6사이클로알킬, 1 내지 2개의 N 원자 및 0 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 0 또는 1개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6 헤테로사이클로알킬이고;

[0097] L^1은 부재하거나, C_1-C4알킬렌, 또는 C_3-C_5사이클로알킬렌이고;

[0098] R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고;

[0099] 고리 A는 1 내지 2개의 N 원자 및 0 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 0 또는 1개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 페닐, C_3-C_{10}사이클로알킬, 5-원 헤테로아릴, 또는 6-원 헤테로아릴이고;

[0100] 각각의 R^a는 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{12})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0101] R^3은 H 또는 C_1-C_4알킬이고;

[0102] R^4는 $-L^2-R^5$이고;

[0103] L^2는 부재하거나 $-CR^{10}R^{11}-$이고;

[0104] R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고;

[0105] 고리 B는 C_3-C_{12}사이클로알킬, C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬, 페닐, 나프틸, 또는 헤테로아릴이고;

[0106] 각각의 R^b는 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0107] 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^b는 탄소 원자와 함께 C_3-C_6사이클로알킬 또는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬

을 형성하고;

[0108] R^{10} 및 R^{11}은 H 또는 $-CH_3$으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0109] 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 C_3-C_6사이클로알킬을 형성하고;

[0110] R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고;

[0111] 고리 C는 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, C_3-C_{12}사이클로알킬, 또는 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬이거나;

[0112] 또는 R^6은 수소, 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

[0113] 각각의 R^c는 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 고리 C에 융합된 1,4-디옥사닐 고리로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0114] R^7은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬 또는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

[0115] X^1은 N이고; X^2는 CR^8 또는 N이거나;

[0116] 또는 X^1은 CR^8 또는 N이고; X^2는 N이고;

[0117] R^8은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_3-C_6사이클로알킬, C_1-C_4헤테로알킬 또는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

[0118] 각각의 R^{12}는 C_1-C_4알킬, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0119] 각각의 R^{13}은 수소, C_1-C_4알킬, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0120] 화학식 (I)의 일부 실시형태에서, R^6이 H인 경우, R^4는 사이클로헥실, 4-메틸사이클로헥실, 또는 사이클로헵틸이 아니다. 일부 실시형태에서, R^6은 H이고 R^4는 *시스*-4-메틸사이클로헥실이다.

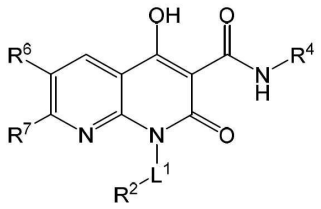
[0121] 일부 실시형태에서, R^3은 H 또는 $-CH_3$이고; L^1은 부재하거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 사이클로프로필-1,1-디일이고; R^{10} 및 R^{11}은 H 또는 $-CH_3$로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{10}

및 R^{11}은 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필-1,1-디일을 형성하고; X^1은 N이고; X^2는 CR^8이거나; 또는 X^1은 CR^8이고; X^2는 N이다.

[0122] 일부 실시형태에서, R^1은 -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 사이클로프로필, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이다. 일부 실시형태에서, R^1은 -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-OC(CH_3)_2$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 사이클로프로필, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 또는 피페리디닐이다.

[0123] 일부 실시형태에서, R^1은 -OH 또는 $-CH_3$이다. 일부 실시형태에서, R^1은 $-O-C_1-C_3$알킬이다.

[0124] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (II)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는다:



[0125] 화학식 (II);

[0126] 상기 식에서, L^1, R^2, R^4, R^6, 및 R^7은 화학식 (I)의 일부 실시형태 또는 임의의 실시형태에서 정의된 바와 같다.

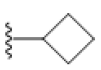
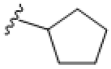
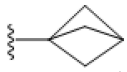
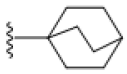
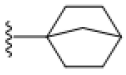
[0127] 일부 실시형태에서, R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고; 고리 B는 모노사이클릭 C_3-C_8사이클로알킬, 또는 융합된 비사이클릭(bicyclic) C_5-C_{12}사이클로알킬, 가교된 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬, 또는 스피로 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬인 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬이거나; 또는 고리 B는 모노사이클릭 C_2-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 융합된 비사이클릭 C_5-C_8헤테로사이클로알킬, 가교된 비사이클릭 C_5-C_8헤테로사이클로알킬, 또는 스피로 비사이클릭 C_5-C_8헤테로사이클로알킬인 비사이클릭 C_5-C_8헤테로사이클로알킬이거나; 또는 고리 B는 페닐이거나; 또는 고리 B는 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 및 트리아지닐로부터 선택되는 모노사이클릭 헤테로아릴이다.

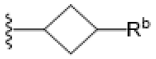
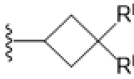
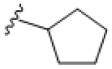
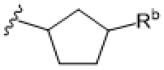
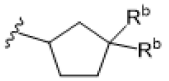
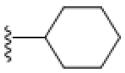
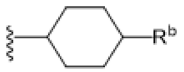
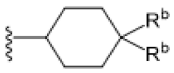
[0128] 일부 실시형태에서, L^2는 부재하고; R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고; 고리 B는 모노사이클릭 C_3-C_8사이클로알킬, 또는 융합된 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬, 가교된 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬, 또는 스피로 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬인 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬이거나; 또는 고리 B는 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 융합된 비사이클릭 C_5-C_8헤테로사이클로알킬, 가교된 비사이클릭 C_5-C_8헤테로사이클로알킬, 또는 스피로 비사이클릭 C_5-C_8헤테로사이클로알킬인 비사이클릭 C_5-C_8헤테로사이클로알킬이다.

[0129] 일부 실시형태에서, L^2는 부재하고; R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고; 고리 B는 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이거나; 또는 고리 B는 스피로[2.2]펜타닐, 스피로[3.3]헵타닐, 스피로[4.3]옥타닐, 스피로[3.4]옥타닐, 스피로[3.5]노나닐, 스피로[4.4]노나닐, 스피로[4.5]데카닐, 스피로[5.4]데카닐, 스피로[5.5]운데카닐, 비사이클로[1.1.1]펜타닐, 비사이클로[2.2.2]옥타닐, 비사이클로[2.2.1]헵타닐, 아다만틸, 또는 데칼리닐인 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬이다.

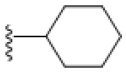
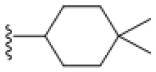
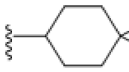
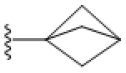
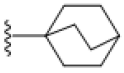
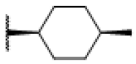
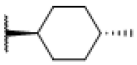
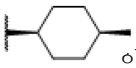
[0130] 일부 실시형태에서, L^2는 부재하고; R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고; 고리 B는 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 또는 사이클로헥실이거나; 또는 고리 B는 스피로[3.3]헵타닐, 비사이클로[1.1.1]

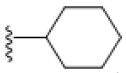
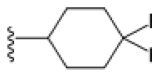
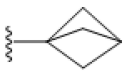
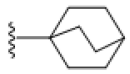
펜타닐, 또는 비사이클로[2.2.2]옥타닐이다.

[0131] 일부 실시형태에서, L^2는 부재하고; R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고; 고리 B는  ,  , 또는  이거나; 또는 고리 B는  ,  ,  또는  이다.

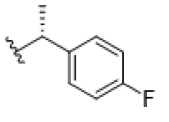
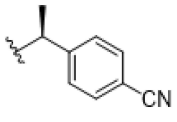
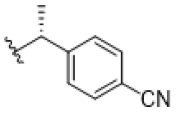
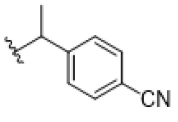
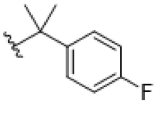
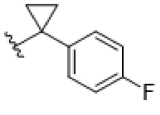
[0132] 일부 실시형태에서, R^4는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이다.

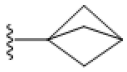
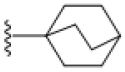
[0133] 일부 실시형태에서, 각각의 R^b는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, 및 $-OCF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^b는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐, 또는 피페리디닐을 형성한다.

[0134] 일부 실시형태에서, R^4는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이다. 일부 실시형태에서, R^4는  이다. 일부 실시형태에서, R^4는  또는  이다. 일부 실시형태에서, R^4는  이다.

[0135] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 임의의 화학식에 대해, R^4는 R^4는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는 이다.

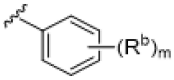
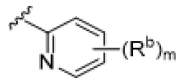
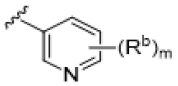
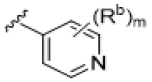
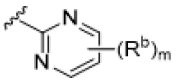
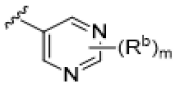
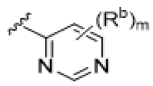
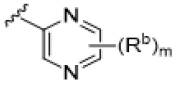
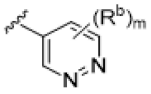
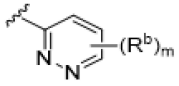
[0136] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 임의의 화학식에 대해, R^4는 , ,

 ,  ,  ,  ,  또는  이다.

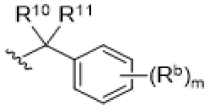
[0137] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 임의의 화학식에 대해, R^4는  ,  ,  ,  ,  , 및  로부터 선택되는 가교된 C_5-C_{12} 사이클로알킬이다.

[0138] 일부 실시형태에서, L^2는 부재하거나 $-CR^{10}R^{11}-$이고; R^{10} 및 R^{11}은 H 또는 $-CH_3$로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필-1,1-디일을 형성하고; R^5는 비치환되거나 1, 2, 3 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고; 고리 B는 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이다.

[0139] 일부 실시형태에서, 고리 B는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 또는 피리다지닐이다.

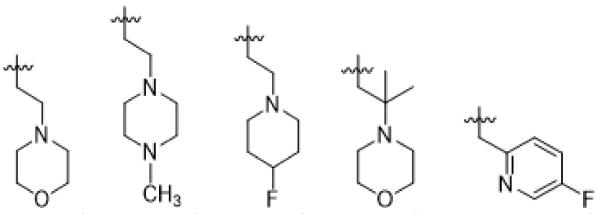
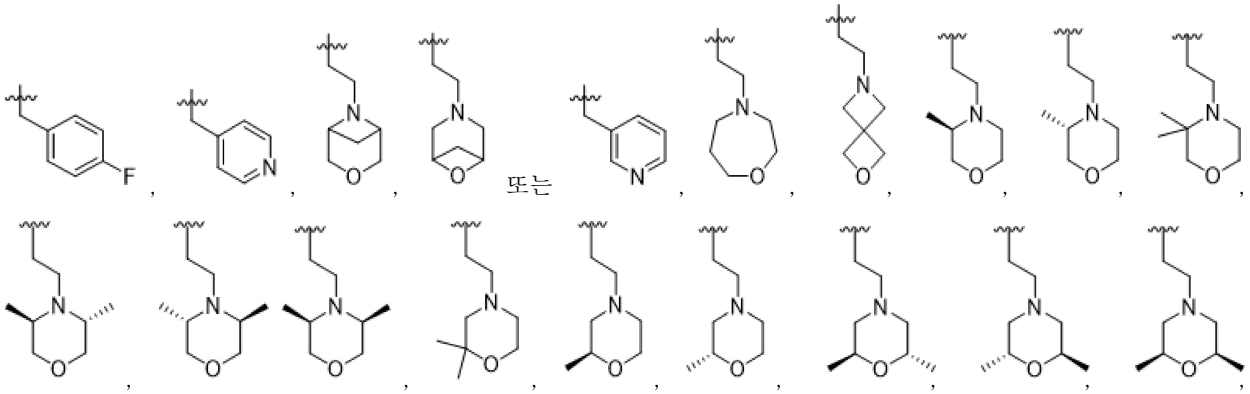
[0140] 일부 실시형태에서, L^2는 부재하거나 $-CR^{10}R^{11}-$이고; R^{10} 및 R^{11}은 H 또는 $-CH_3$로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필-1,1-디일을 형성하고; R^5는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이고; m은 0, 1 또는 2이다.

[0141] 일부 실시형태에서, 각각의 R^b는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, 및 $-OCF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

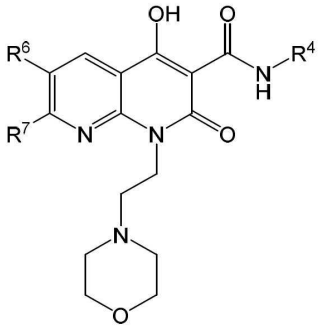
[0142] 일부 실시형태에서, R^4는  이고; R^{10} 및 R^{11}은 H 또는 $-CH_3$로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필-1,1-디일을 형성하고; m은 0, 1 또는 2이고; 각각의 R^b는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, 및 $-OCF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0143] 일부 실시형태에서, L^1은 $-CH_2CH_2-$이고; R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고; 고리 A는 1 내지 2개의 N 원자 및 0 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6 헤테로사이클로알킬, 또는 0 또는 1개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_4-C_7 헤테로사이클로알킬이고; R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고; 고리 C는 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, C_3-C_{12}사이클로알킬 또는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이다.

[0144] 일부 실시형태에서, L^1은 $-CH_2CH_2-$이고; R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고; 고리 A는 아제티디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 또는 피페라지닐이다. 일부 실시형태에

서, 본원에서 기술되는 임의의 화학식에 대해, $-L^1-R^2$는  ,  , 또는  , 또는 이다.

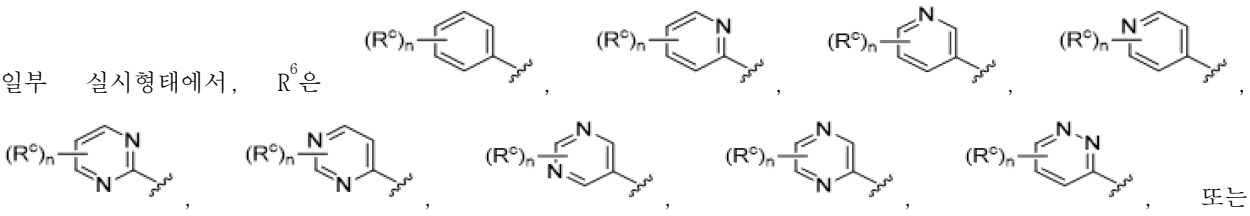
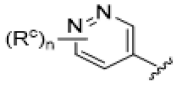
[0145] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (III)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는다:



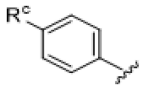
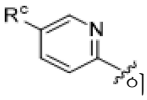
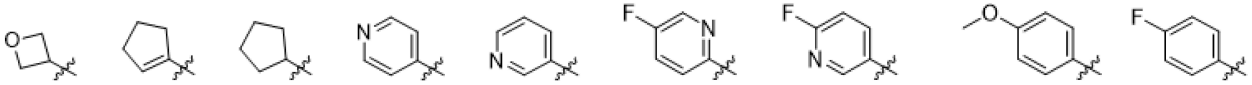
[0146] 화학식 (III);

[0147] 상기 식에서, R^4, R^6, 및 R^7은 화학식 (I)의 일부 실시형태 또는 임의의 실시형태에서 정의된 바와 같다.

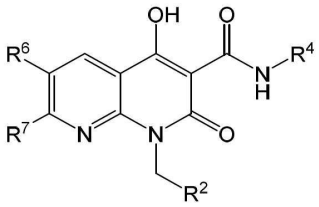
[0148] 일부 실시형태에서, R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고; 고리 C는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐, 또는 피페리디닐이다.

[0149] 일부 실시형태에서, R^6은  , 또는  이고; n은 0, 1, 또는 2이다.

[0150] 일부 실시형태에서, 각각의 R^c는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -O-사이클로프로필, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OC(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH\equiv CCH_3$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0151] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 임의의 화학식에 대해, R^6은  ,또는  이다. 이러한 실시형태 중 일부에서, R^c는 CN, CH_3, F, O-C_1-C_3알킬 또는 O-C_1-C_3할로알킬이다. 일부 실시형태에서, R^6은  , $-CF_3$ 또는  이다. 일부 실시형태에서, R^6은 H가 아니다. 일부 실시형태에서, R^6은 할로이다.

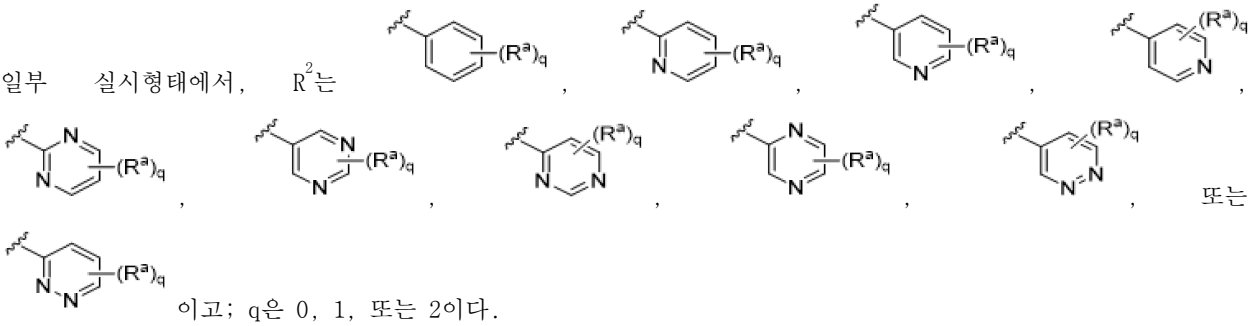
[0152] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (IV)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는다:

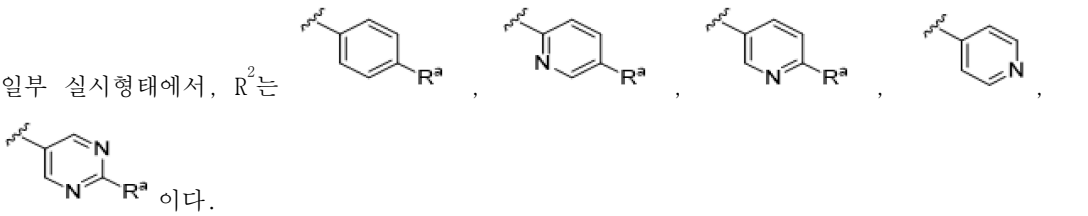


[0153] 화학식 (IV);

[0154] 상기 식에서, R^2, R^4, R^6, 및 R^7은 화학식 (I)의 일부 실시형태 또는 임의의 실시형태에서 정의된 바와 같다.

[0155] 일부 실시형태에서, L^1은 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 사이클로프로필-1,1-디일이고; R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고; 고리 A는 페닐, 또는 6-원 헤테로아릴이다.

[0156] 일부 실시형태에서, R^2는  이고; q은 0, 1, 또는 2이다.

[0157] 일부 실시형태에서, R^2는  이다.

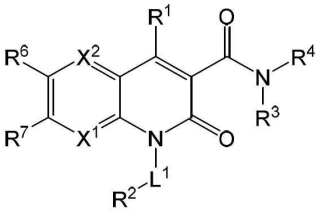
[0158] 일부 실시형태에서, 각각의 R^a는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -O-사이클로프로

필, -S(=O)$_2$CH$_3$, -NH$_2$, -NH(CH$_3$), -N(CH$_3$)$_2$, -CH$_3$, -CH$_2$CH$_3$, -CH(CH$_3$)$_2$, -C(CH$_3$)$_3$, -CD$_3$, -CFH$_2$, -CHF$_2$, -CF$_3$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0159] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 임의의 화학식에 대해, 각각의 R^6은 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH$_3$, -OCD$_3$, -OCFH$_2$, -OCHF$_2$, -OCF$_3$, -O-사이클로프로필, -S(=O)$_2$CH$_3$, -S(=O)$_2$NH$_2$, -S(=O)$_2$NH(CH$_3$), -S(=O)$_2$N(CH$_3$)$_2$, -NHS(=O)$_2$CH$_3$, -NH$_2$, -NH(CH$_3$), -N(CH$_3$)$_2$, -OC(=O)CH$_3$, -CO$_2$H, -CO$_2$CH$_3$, -CO$_2$CH$_2$CH$_3$, -C(=O)N(R^{15})$_2$, -C(=O)-NH$_2$, -C(=O)NH(CH$_3$), -C(=O)N(CH$_3$)$_2$, -NHC(=O)CH$_3$, -CH$_3$, -CH$_2$CH$_3$, -CH(CH$_3$)$_2$, -C(CH$_3$)$_3$, -CD$_3$, -CFH$_2$, -CHF$_2$, -CF$_3$, -CH=CH$_2$, -C(CH$_3$)=CH$_2$, -CH≡CH, -CH≡CCH$_3$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐이다.

[0160] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 임의의 화학식에 대해, 각각의 R^6은 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -OCH$_3$, -OCD$_3$, -OCFH$_2$, -OCHF$_2$, -OCF$_3$, -O-사이클로프로필, -S(=O)$_2$CH$_3$, -CH$_3$, -CH$_2$CH$_3$, -CH(CH$_3$)$_2$, -C(CH$_3$)$_3$, -CD$_3$, -CFH$_2$, -CHF$_2$, -CF$_3$, -CH=CH$_2$, -C(CH$_3$)=CH$_2$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐이다.

[0161] 다른 양태에서, 하기 화학식 (X)의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에서 기술된다:



[0162] 화학식 (X)

[0163] 상기 식에서,

[0164] R^1은 수소, -OH, C$_1$-C$_4$알킬, C$_2$-C$_4$알케닐, C$_2$-C$_4$알키닐, C$_1$-C$_4$알콕시, C$_1$-C$_4$듀테로알킬C$_1$-C$_4$듀테로알콕시, C$_1$-C$_4$플루오로알킬, C$_1$-C$_4$플루오로알콕시, C$_1$-C$_4$헤테로알킬, C$_3$-C$_6$사이클로알킬, 1개의 N 원자 및 0 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C$_3$-C$_6$헤테로사이클로알킬, 또는 0 또는 1개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C$_3$-C$_6$헤테로사이클로알킬이고;

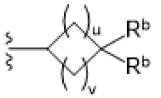
[0165] L^1은 부재하거나, C$_1$-C4알킬렌, 또는 C$_3$-C$_5$사이클로알킬렌이고;

[0166] R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고;

[0167] 고리 A는 1 내지 2개의 N 원자 및 0 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C$_3$-C$_6$헤테로사이클로알킬, 또는 0 또는 1개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C$_3$-C$_6$헤테로사이클로알킬, 페닐, C$_3$-C$_{10}$사이클로알킬, 5-원 헤테로아릴, 또는 6-원 헤테로아릴이고;

[0168] 각각의 R^a는 할로겐, -CN, -OH, -OR^{12}, -SR^{12}, -S(=O)R^{12}, -S(=O)$_2R^{12}$, -S(=O)$_2$N(R^{13})$_2$, -NR^{13}S(=O)$_2R^{12}$, -N(R^{13})$_2$, -OC(=O)(R^{12}), -CO$_2R^{13}$, -C(=O)N(R^{13})$_2$, -NR^{13}C(=O)(R^{12}), -NR^{13}C(=O)O(R^{12}), -OC(=O)N(R^{13})$_2$, -NR^{13}C(=O)N(R^{13})$_2$, C$_1$-C$_4$알킬, C$_2$-C$_4$알케닐, C$_2$-C$_4$알키닐, C$_1$-C$_4$듀테로알킬, C$_1$-C$_4$플루오로알킬, C$_1$-C$_4$헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C$_3$-C$_6$헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0169] R^3은 H 또는 C$_1$-C$_4$알킬이고;

[0170] R^4는  이고; u는 1 또는 2이고; v는 1 또는 2이거나;

[0171] 또는 R^4는 $-L^2-R^5$이고;

[0172] L^2는 부재하거나 $-CR^{10}R^{11}-$이고;

[0173] R^{10}은 $-CH_3$이고;

[0174] R^{11}은 H 또는 $-CH_3$이거나;

[0175] 또는 R^{10} 및 R^{11}은 그들이 부착되는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필-1,1-디일을 형성하고;

[0176] R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고;

[0177] 고리 B는 가교된 C_5-C_{12}사이클로알킬, 페닐, 나프틸, 또는 헤테로아릴이고;

[0178] 각각의 R^b는 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나;

[0179] 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^b는 탄소 원자와 함께 C_3-C_6사이클로알킬 또는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬을 형성하고;

[0180] R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고;

[0181] 고리 C는 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, C_3-C_{12}사이클로알킬, 또는 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬이거나;

[0182] 또는 R^6은 수소, 할로겐, CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{15}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

[0183] 각각의 R^c는 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 고리 C에 융합된 1,4-디옥사닐 고리로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0184] R^7은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬이고;

[0185] X^1은 N이고; X^2는 CR^8 또는 N이거나;

[0186] 또는 X^1은 CR^8 또는 N이고; X^2는 N이고;

[0187] R^8은 H, 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, 또는 C_1-C_4헤테로알킬이고;

[0188] 각각의 R^{12}는 C_1-C_4알킬, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고;

[0189] 각각의 R^{13}은 수소, C_1-C_4알킬, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

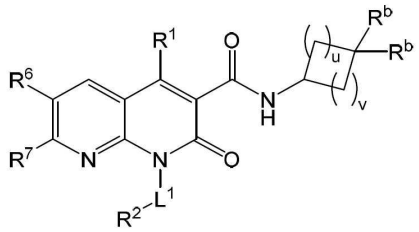
[0190] 화학식 (X)의 일부 실시형태에서, R^1이 H인 경우, R^4는 0, 1, 2, 3 또는 4개의 메틸기로 치환된 사이클로헥실이 아니다. 일부 실시형태에서, 가교된 사이클로알킬은 가교된 비사이클릭 C_5-C_{12}사이클로알킬이다.

[0191] 일부 실시형태에서, R^3은 H 또는 $-CH_3$이고; L^1은 부재하거나, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 사이클로프로필-1,1-디일이고; X^1은 N이고; X^2는 CR^8이거나; 또는 X^1은 CR^8이고; X^2는 N이다.

[0192] 일부 실시형태에서, R^1은 수소, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, 사이클로프로필, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐 또는 피페리디닐이다.

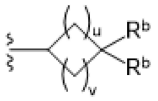
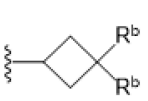
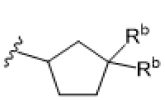
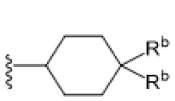
[0193] 일부 실시형태에서, R^1은 수소, -OH 또는 $-CH_3$이다.

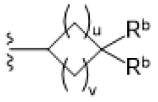
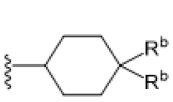
[0194] 일부 실시형태에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XI)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는다:



[0195] 화학식 (XI);

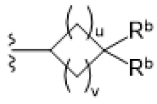
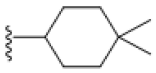
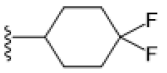
[0196] 상기 식에서, L^1, R^b, u, v, R^1, R^2, R^4, R^6, 및 R^7은 화학식 (X)의 일부 실시형태 또는 임의의 실시형태에서 정의된 바와 같다.

[0197] 일부 실시형태에서,  는  ,  , 또는  이다.

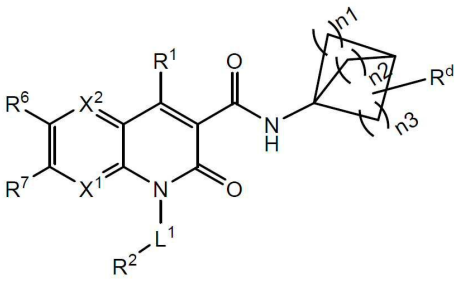
[0198] 일부 실시형태에서,  는  이다.

[0199] 일부 실시형태에서, 각각의 R^b는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, 및 $-OCF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되거나; 또는 동일한 탄소 원자에 부착된 2개의 R^b는 탄소 원자와 함께 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아제

티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐, 또는 피페리디닐을 형성한다.

[0200] 일부 실시형태에서,  는  ,  ,  , 또는  이다.

[0201] 일부 실시형태에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XII)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는다:

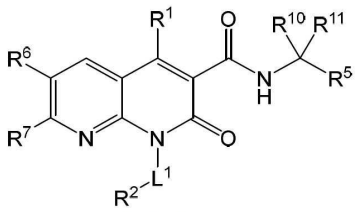


[0202] 화학식 (XII)

[0203] 상기 식에서, X^1, X^2, L^1, R^1, R^2, R^6, 및 R^7은 화학식 (X)의 일부 실시형태 또는 임의의 실시형태에서 정의된 바와 같고; n1, n2, 및 n3은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[0204] R^d는 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이다.

[0205] 일부 실시형태에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIII)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는다:



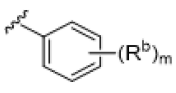
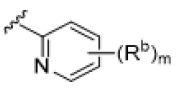
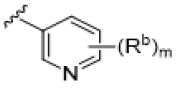
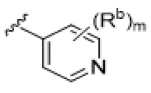
[0206] 화학식 (XIII);

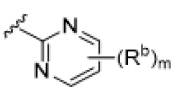
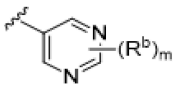
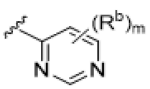
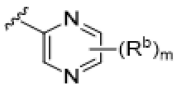
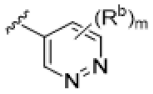
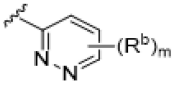
[0207] 상기 식에서, L^1, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^{10} 및 R^{11}은 화학식 (X)의 일부 실시형태 또는 임의의 실시형태에서 정의된 바와 같다.

[0208] 일부 실시형태에서, R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이고; 고리 B는 페닐 또는 모노사이클릭 헤테로아릴이다.

[0209] 일부 실시형태에서, R^5는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^b로 치환된 고리 B이거나; 또는 고리 B는 페닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 또는 트리아지닐이다.

[0210] 일부 실시형태에서, 고리 B는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 또는 피리다지닐이다.

[0211] 일부 실시형태에서, R^5는  ,  ,  ,  ,

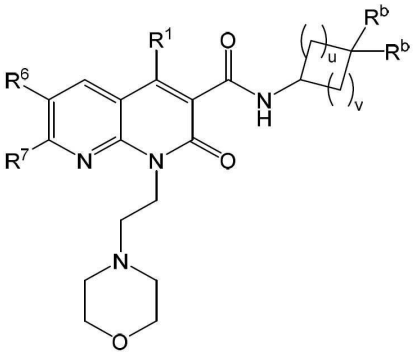

, 
, 
, 
, 
, 또는 
이고; m은 0, 1, 또는 2이다.

[0212] 일부 실시형태에서, 각각의 R^b는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CD_3$, $-OCD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, 및 $-OCF_3$로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0213] 일부 실시형태에서, L^1은 $-CH_2CH_2-$이고; R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고; 고리 A는 1 내지 2개의 N 원자 및 0 또는 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬, 또는 0 또는 1개의 N 원자 및 1개의 O 또는 S 원자를 함유하는 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고; R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고; 고리 C는 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, C_3-C_{12}사이클로알킬 또는 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬이다.

[0214] 일부 실시형태에서, L^1은 $-CH_2CH_2-$이고; R^2는 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고; 고리 A는 아제티디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페리디닐, 또는 피페라지닐이다.

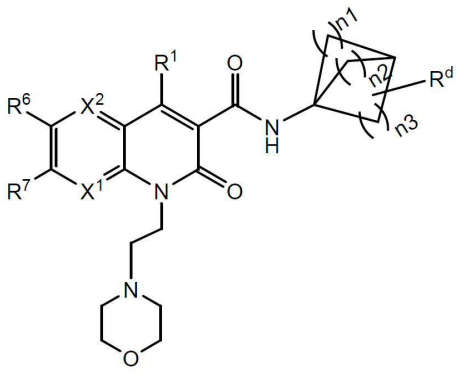
[0215] 일부 실시형태에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIA)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는다:



[0216] 화학식 (XIA);

[0217] 상기 식에서, R^b, u, v, R^1, R^6, 및 R^7은 화학식 (X)의 일부 실시형태 또는 임의의 실시형태에서 정의된 바와 같다.

[0218] 일부 실시형태에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIIA)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는다:

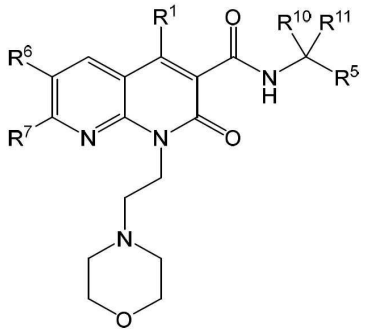


[0219] 화학식 (XIIA);

[0220] 상기 식에서, X^1, X^2, R^1, R^6, 및 R^7은 화학식 (X)의 일부 실시형태 또는 임의의 실시형태에서 정의된 바와 같고; n1, n2, 및 n3은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

[0221] R^d는 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이다.

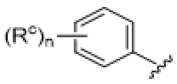
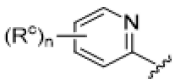
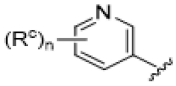
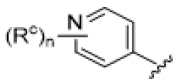
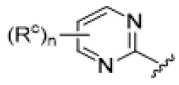
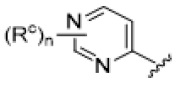
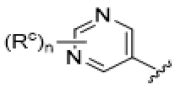
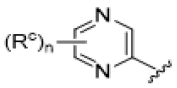
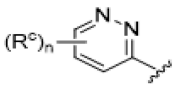
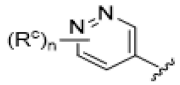
[0222] 일부 실시형태에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIIIA)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는다:



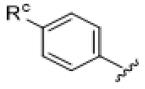
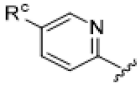
[0223] 화학식 (XIIIA);

[0224] 상기 식에서, R^1, R^5, R^6, R^7, R^{10}, 및 R^{11}은 화학식 (X)의 일부 실시형태 또는 임의의 실시형태에서 정의된 바와 같다.

[0225] 일부 실시형태에서, R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고; 고리 C는 페닐, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 피롤리디닐, 티오모르폴리닐, 또는 피페리디닐이다.

[0226] 일부 실시형태에서, R^6은  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이고; n은 0, 1, 또는 2이다.

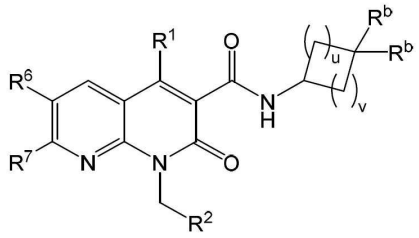
[0227] 일부 실시형태에서, 각각의 R^c는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -O-사이클로프로필, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OC(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH\equiv CCH_3$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0228] 일부 실시형태에서, R^6은  , 또는  이다.

[0229] 일부 실시형태에서, L^1은 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, 또는 사이클로프로필-1,1-디일이고; R^2는 비치환되거나

1, 2, 3, 또는 4개의 R^a로 치환된 고리 A이고; 고리 A는 페닐, C_3-C_{10}사이클로알킬, 5-원 헤테로아릴, 또는 6-원 헤테로아릴이다.

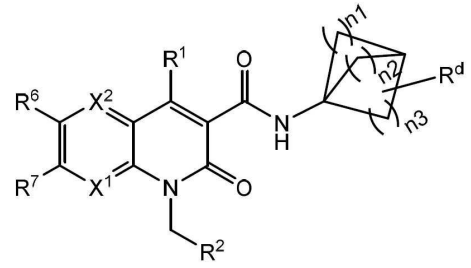
[0230] 일부 실시형태에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XI)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는다:



[0231] 화학식 (XIB);

[0232] 상기 식에서, R^b, u, v, R^1, R^2, R^6, 및 R^7은 화학식 (X)의 일부 실시형태 또는 임의의 실시형태에서 정의된 바와 같다.

[0233] 일부 실시형태에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XIIB)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는다:

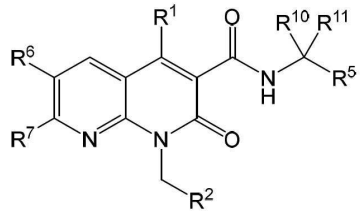


[0234] 화학식 (XIIB)

[0235] 상기 식에서, R^1, R^2, R^6, 및 R^7은 화학식 (X)의 일부 실시형태 또는 임의의 실시형태에서 정의된 바와 같고; n1, n2, 및 n3은 각각 독립적으로 1, 2 또는 3이고;

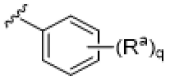
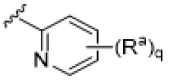
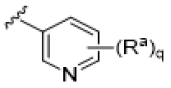
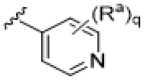
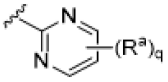
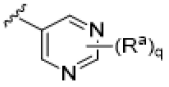
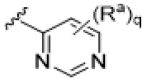
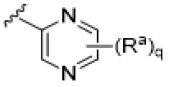
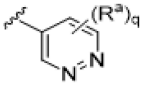
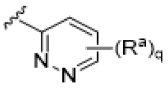
[0236] R^d는 할로겐, -CN, -OH, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{15}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4듀테로알콕시, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4플루오로알콕시, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이다.

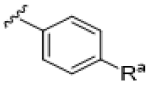
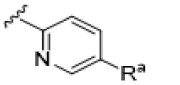
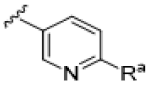
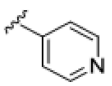
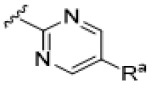
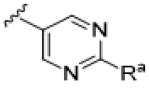
[0237] 일부 실시형태에서, 화학식 (X)의 화합물은 하기 화학식 (XII)의 구조, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 갖는다:



[0238] 화학식 (XIIIB);

[0239] 상기 식에서, R^1, R^5, R^6, R^7, R^{10}, 및 R^{11}은 화학식 (X)의 일부 실시형태 또는 임의의 실시형태에서 정의된 바와 같다.

[0240] 일부 실시형태에서, R^2는  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 또는  이고; q은 0, 1, 또는 2이다.

[0241] 일부 실시형태에서, R^2는  ,  ,  ,  ,  ,  이다.

[0242] 일부 실시형태에서, 각각의 R^a는 F, Cl, Br, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -O-사이클로프로필, $-S(=O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0243] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 임의의 화학식에 대해, 각각의 R^6은 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -O-사이클로프로필, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(CH_3)$, $-S(=O)_2N(CH_3)_2$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, $-OC(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-C(=O)-NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)N(CH_3)_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH\equiv CH$, $-CH\equiv CCH_3$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐이다.

[0244] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 임의의 화학식에 대해, 각각의 R^6은 H, F, Cl, Br, -CN, -OH, $-OCH_3$, $-OCD_3$, $-OCFH_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_3$, -O-사이클로프로필, $-S(=O)_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CD_3$, $-CFH_2$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, 사이클로프로필, 또는 옥세타닐이다.

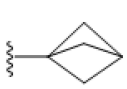
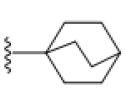
[0245] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 임의의 화학식에 대해,

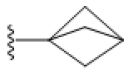
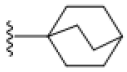
[0246] R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고;

[0247] 고리 C는 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, C_3-C_{12}사이클로알킬, 또는 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬이거나;

[0248] 또는 R^6은 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 또는 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 C_3-C_6헤테로사이클로알킬이고;

[0249] 각각의 R^c는 할로겐, -CN, -OH, $-OR^{12}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-S(=O)_2N(R^{13})_2$, $-NR^{13}S(=O)_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, $-OC(=O)(R^{12})$, $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)(R^{12})$, $-NR^{13}C(=O)O(R^{12})$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NR^{13}C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_4알킬, C_2-C_4알케닐, C_2-C_4알키닐, C_1-C_4듀테로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_6사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 C_3-C_7헤테로사이클로알킬, 치환 또는 비치환된 페닐, 치환 또는 비치환된 모노사이클릭 헤테로아릴 또는 고리 C에 융합된 1,4-디옥사닐 고리로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

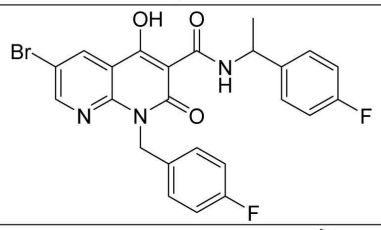
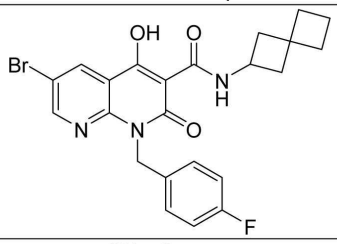
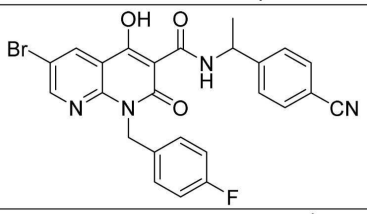
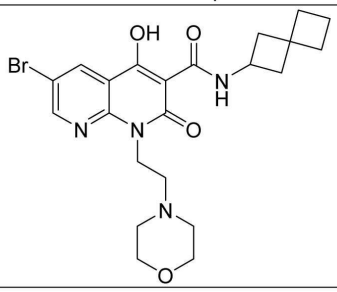
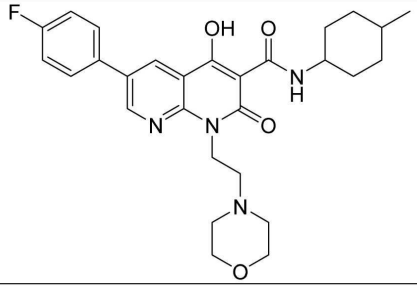
[0250] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 임의의 화학식에 대해, R^6은 비치환되거나 1, 2, 3, 또는 4개의 R^c로 치환된 고리 C이고; R^c는 본원에서 정의되는 바와 같고; 고리 C는 페닐, 나프틸, 헤테로아릴, C_3-C_6사이클로알킬, 또는 C_2-C_6헤테로사이클로알킬이고; R^4는  ,  ,  ,  , 및  로부터 선택되는 가교된 사이클로알킬이며, $-L^1-R^2$는 표 2로부터 선택되는 임의의 $-L^1-R^2$이다. 이러한 실시형태 중 일부에서, R^1은 H이다. 일부 다른 이러한 실시형태에서, R^1은 OH 또는 O-C_1-C_3알킬이다.

[0251] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 임의의 화학식에 대해, R^6은 할로이고; R^4는  ,  ,  ,  , 및  로부터 선택되는 가교된 사이클로알킬이며, $-L^1-R^2$는 표 2로부터 선택되는 임의의 $-L^1-R^2$이다. 이러한 실시형태 중 일부에서, R^1은 H이다. 일부 다른 이러한 실시형태에서, R^1은 OH 또는 O-C_1-C_3알킬이다.

[0252] 또 다른 양태에서, 하기 표 2에 나타나 있는 바와 같은 화합물 1 내지 109 중 어느 하나의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에서 제공된다. 추가의 양태에서, 하기 표 2에 나타나 있는 바와 같은 화합물 1 내지 6, 8 내지 11, 13 내지 17, 19 내지 23, 26 내지 63, 65 내지 70, 72 내지 73, 76 내지 112, 114 내지 119, 121 내지 122, 125, 128, 132 내지 135, 137 내지 138, 140 내지 143, 145, 148 내지 150, 152 내지 153, 158 내지 159, 및 161로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에서 제공된다. 또 다른 양태에서, 하기 표 2에 나타나 있는 바와 같은 화합물 1 내지 136, 138 내지 142, 및 145 내지 180으로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에서 제공된다. 추가적인 양태에서, 하기 표 2에 나타나 있는 바와 같은 화합물 1 내지 136, 138 내지 142, 및 145 내지 257로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에서 제공된다. 추가의 양태에서, 하기 표 2에 나타나 있는 바와 같은 화합물 1 내지 136, 138 내지 142, 145 내지 220, 223, 225 내지 228, 233a 내지 233b, 237, 242, 및 247 내지 248b로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에서 제공된다.

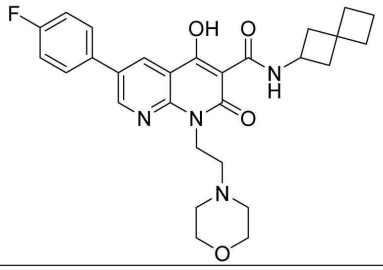
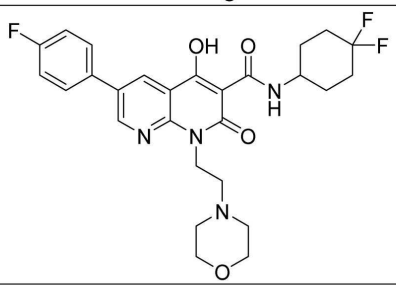
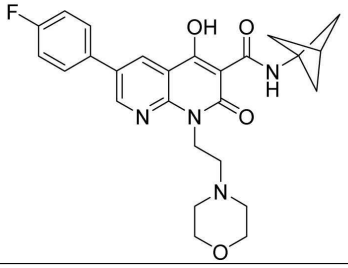
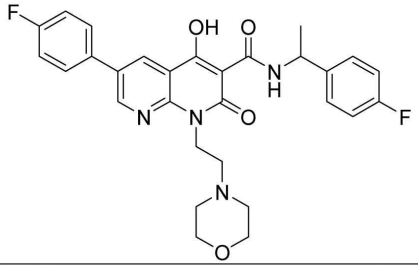
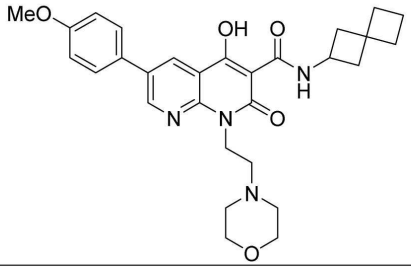
[0253] 다른 양태에서, 하기 표 2의 구조 중 어느 하나를 갖는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체가 본원에서 기술된다:

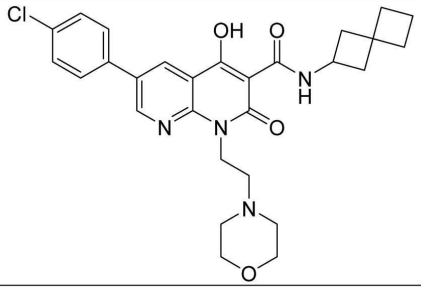
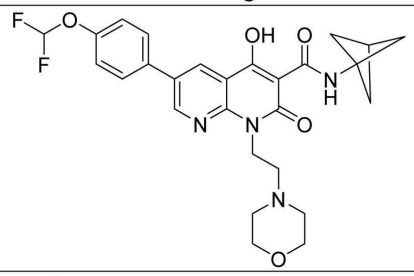
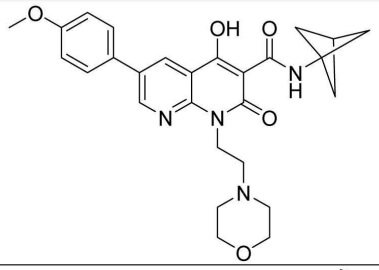
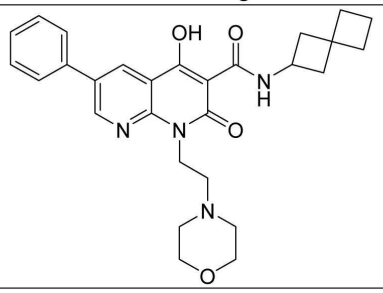
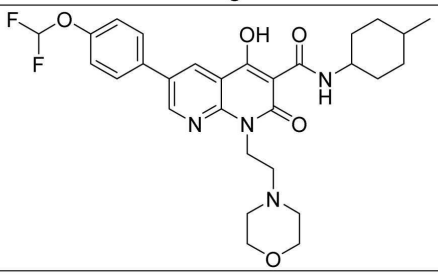
표 2.

화합물	구조	이름
1		6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
2		6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
3		6-브로모-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
4		6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
5		6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

[0254]

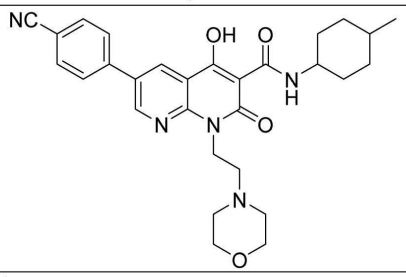
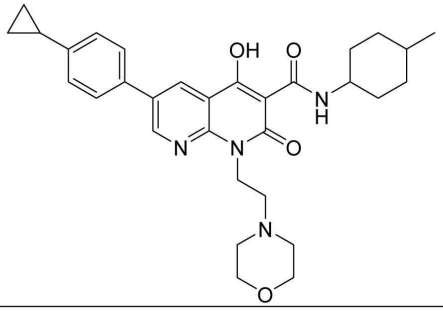
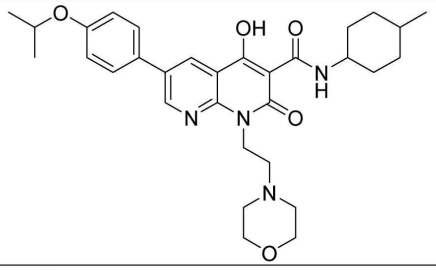
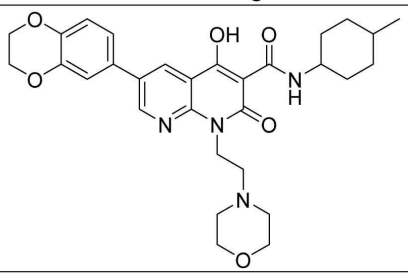
[0255]

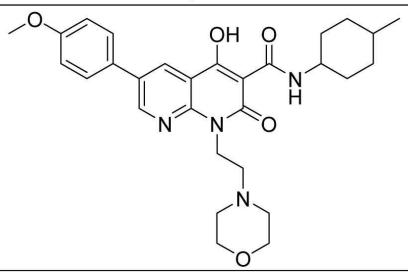
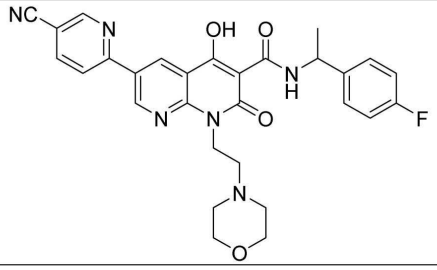
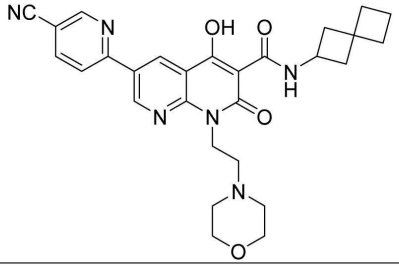
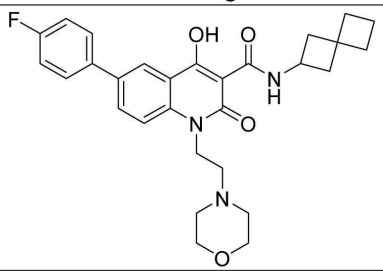
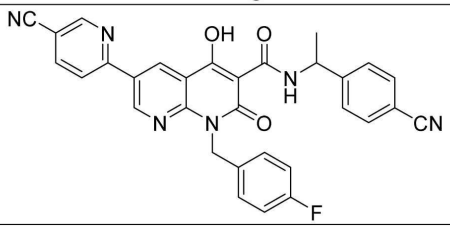
화합물	구조	이름
6		6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
7		N-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
8		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
9		6-(4-플루오로페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
10		4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

화합물	구조	이름
11		6-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
12		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4-하이드록시-1-(2-모폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
13		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
14		4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-페닐-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
15		6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3 -카복스아미드

[0256]

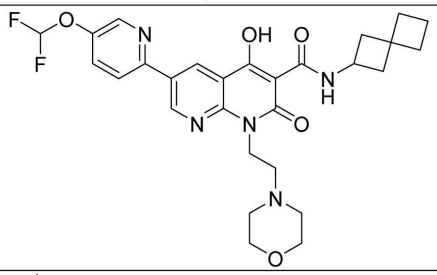
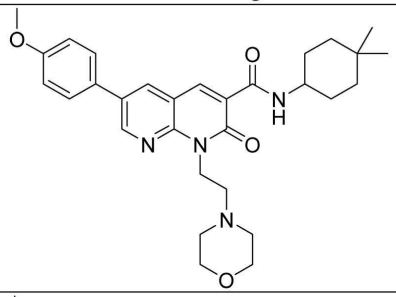
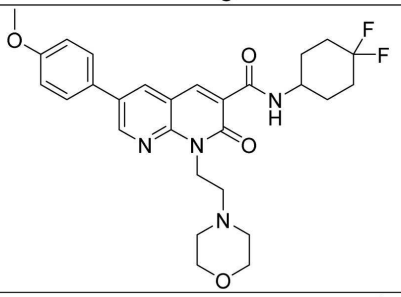
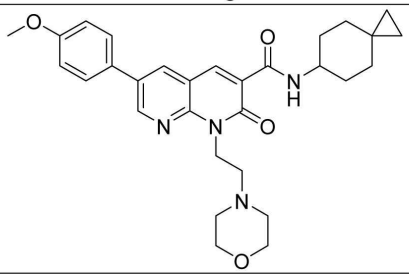
[0257]

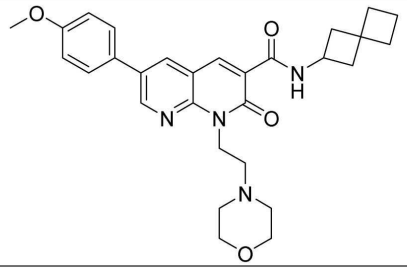
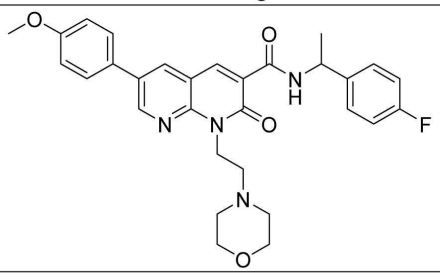
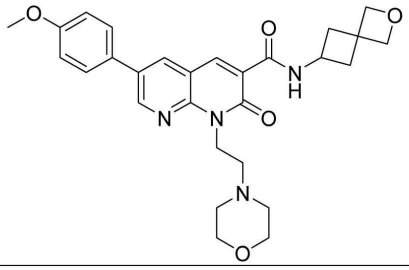
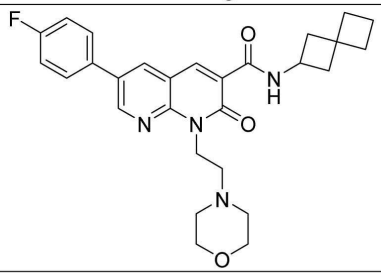
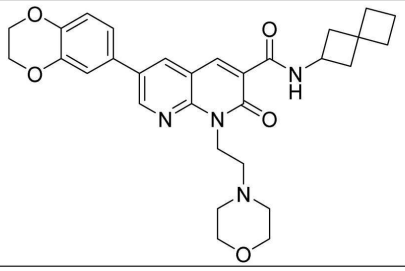
화합물	구조	이름
16		6-(4-시아노페닐)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
17		6-(4-사이클로프로필페닐)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
18		4-하이드록시-6-(4-이소프로폭시페닐)-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
19		6-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

화합물	구조	이름
20		4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
21		6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
22		6-(5-시아노피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
23		6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드
24		N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

[0258]

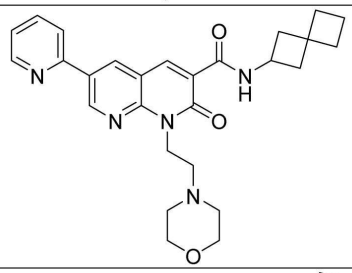
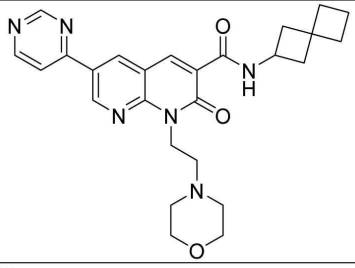
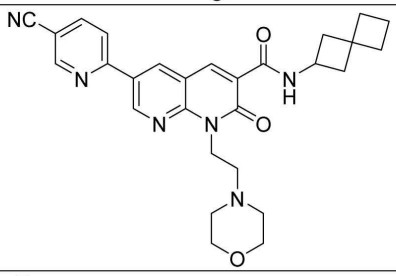
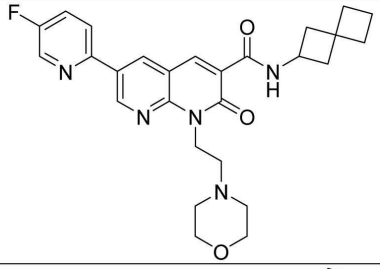
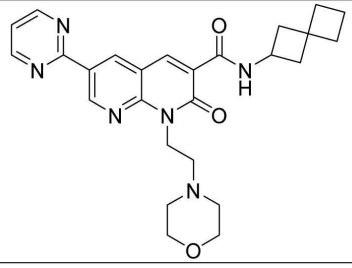
[0259]

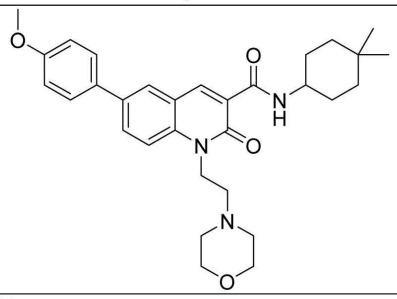
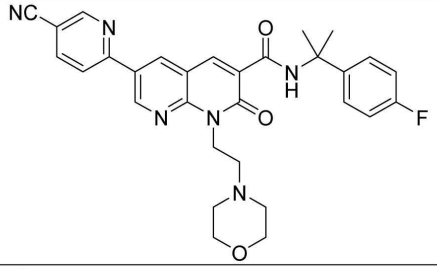
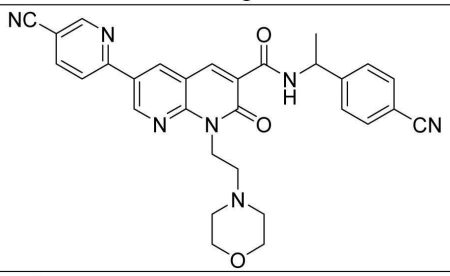
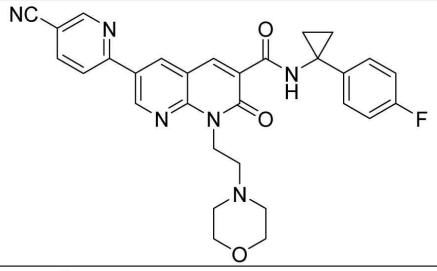
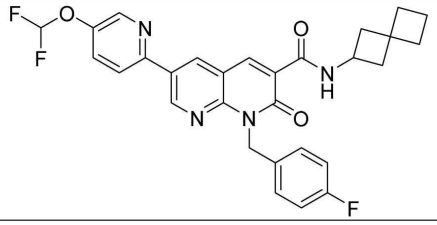
화합물	구조	이름
25		6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
26		N-(4,4-디메틸사이클로헥실)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
27		N-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
28		6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[2.5]옥탄-6-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

화합물	구조	이름
29		6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
30		N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
31		6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
32		6-(4-플루오로페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
33		6-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

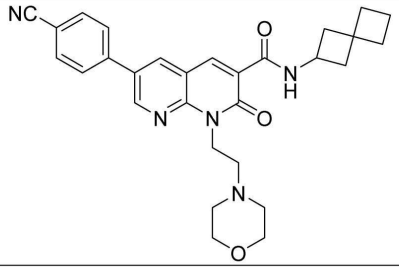
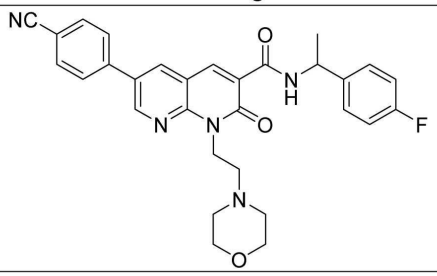
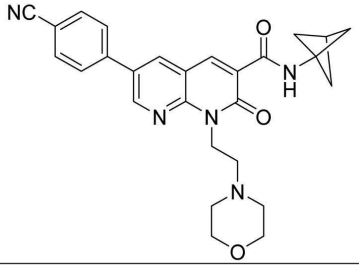
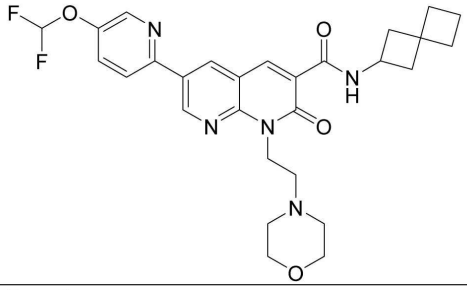
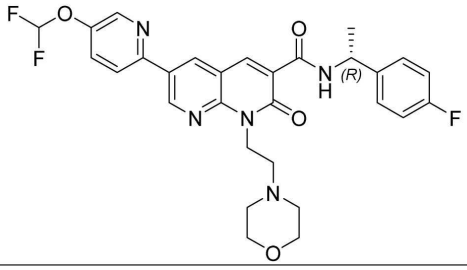
[0260]

[0261]

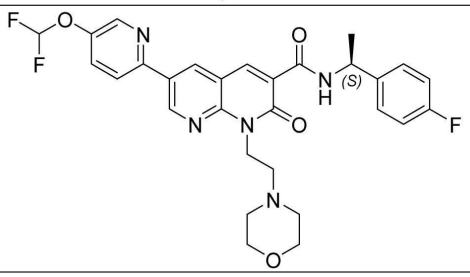
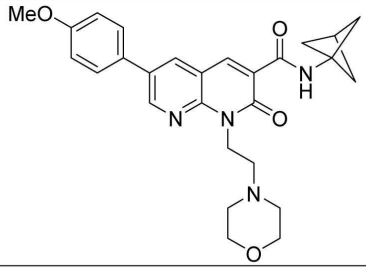
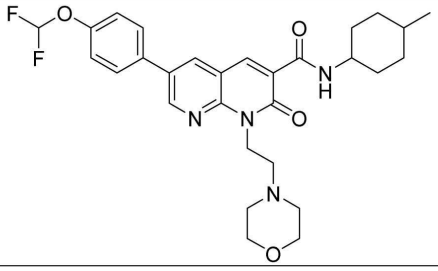
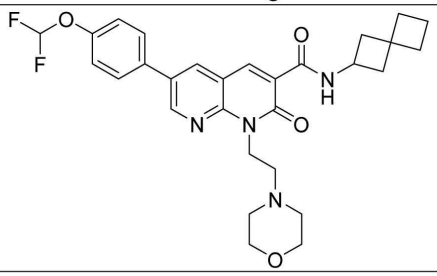
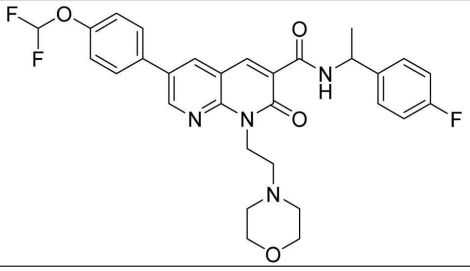
화합물	구조	이름
34		1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리딘-2-일)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
35		1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리미딘-4-일)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
36		6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
37		6-(5-플루오로피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
38		1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리미딘-2-일)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

화합물	구조	이름
39		N-(4,4-디메틸사이클로헥실)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드
40		6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
41		N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
42		6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)사이클로프로필)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
43		6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

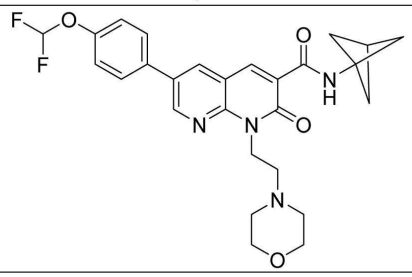
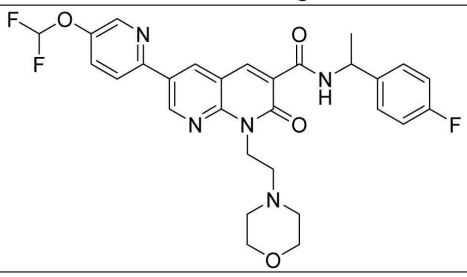
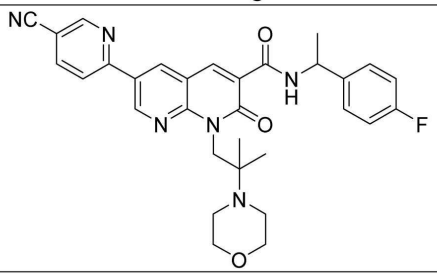
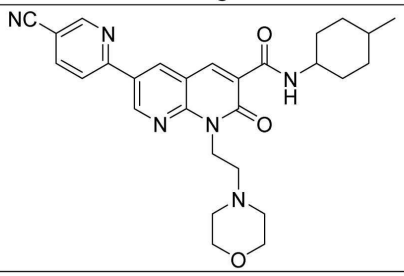
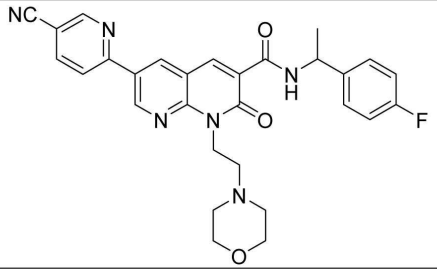
[0262]

화합물	구조	이름
44		6-(4-시아노페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
45		6-(4-시아노페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
46		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-시아노페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
47		6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
48		(R)-6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

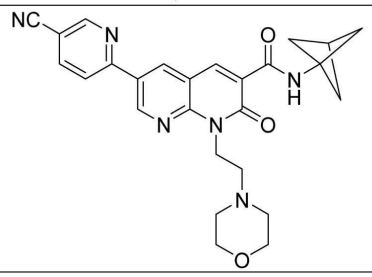
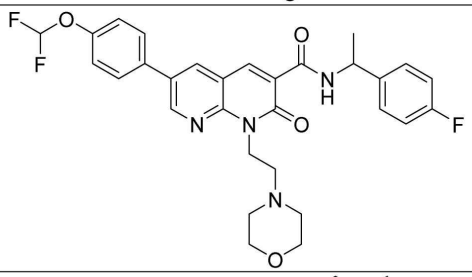
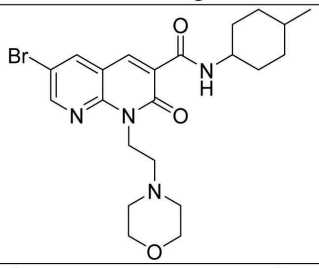
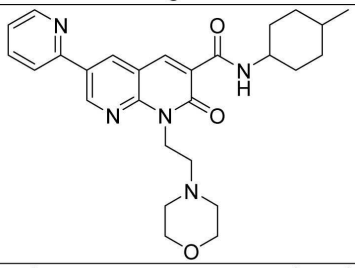
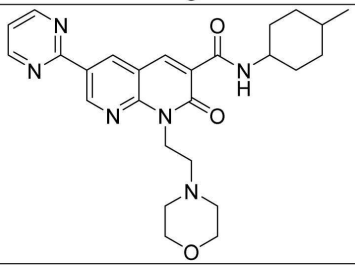
[0263]

화합물	구조	이름
49		(S)-6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
50		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
51		6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
52		6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
53		6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

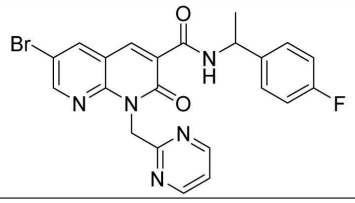
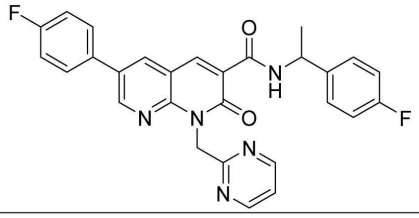
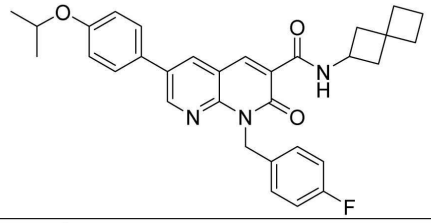
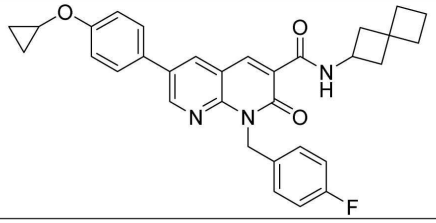
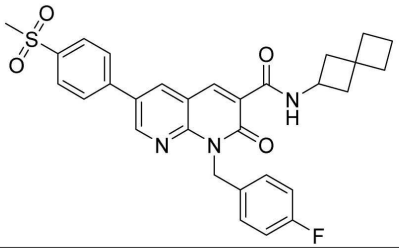
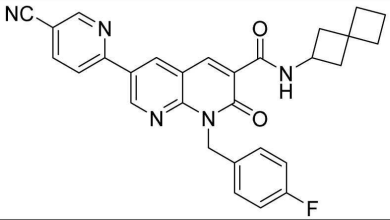
[0264]

화합물	구조	이름
54		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
55		6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
56		6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-메틸-2-모르폴리노프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
57		6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
58		6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

[0265]

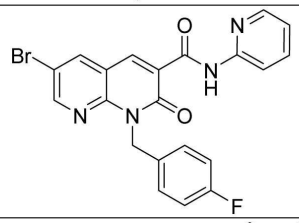
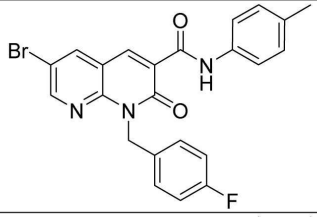
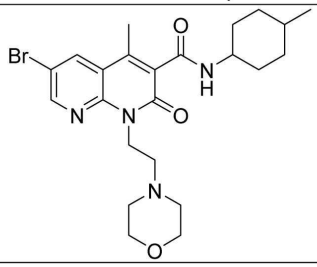
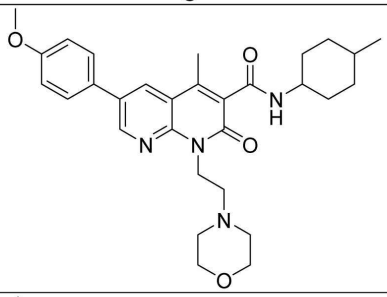
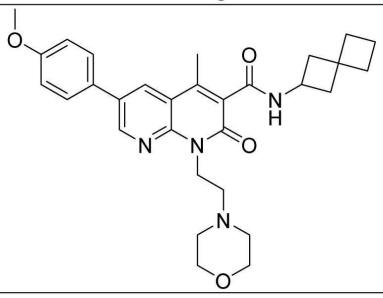
화합물	구조	이름
59		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
60		6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
61		6-브로모-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
62		N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리딘-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
63		N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리미딘-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

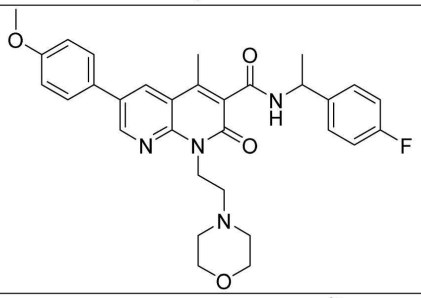
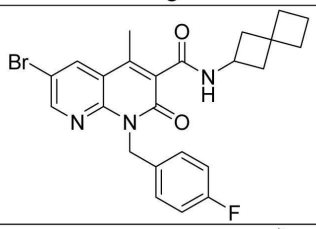
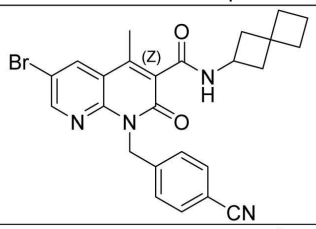
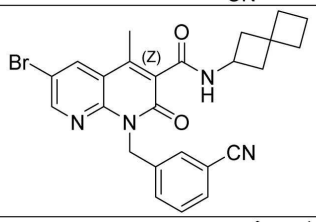
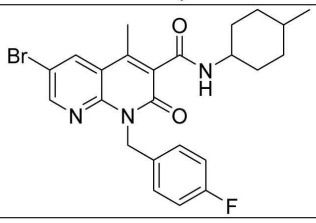
[0266]

화합물	구조	이름
64		6-브로모-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1-(피리미딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
65		6-(4-플루오로페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1-(피리미딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
66		6-(4-이소프로폭시페닐)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
67		6-(4-사이클로프로폭시페닐)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
68		1-(4-플루오로벤질)-6-(4-(메틸술포닐)페닐)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
69		6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

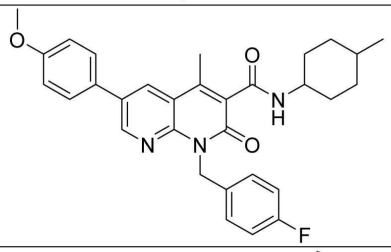
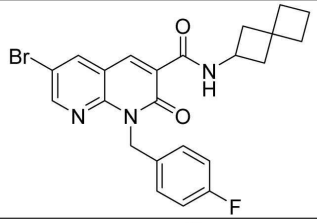
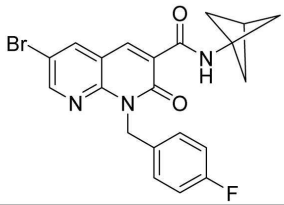
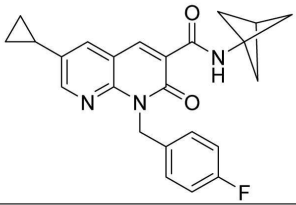
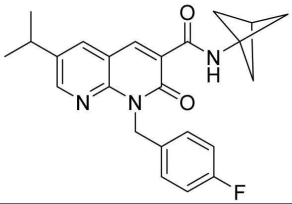
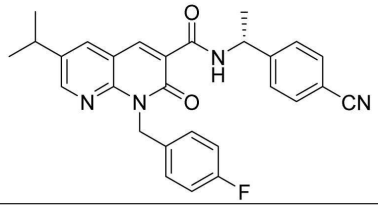
[0267]

[0268]

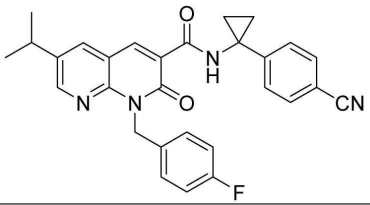
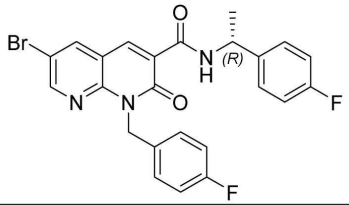
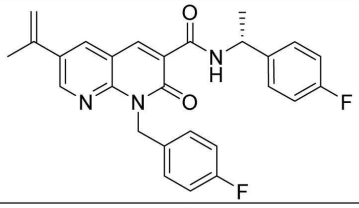
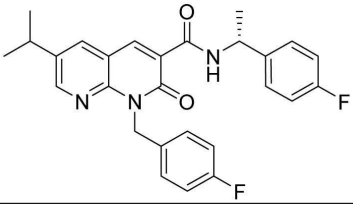
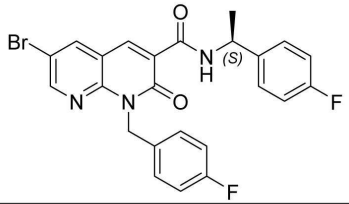
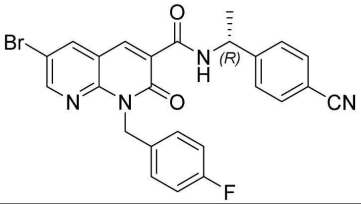
화합물	구조	이름
70		6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(피리딘-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
71		6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(p-톨릴)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
72		6-브로모-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
73		6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
74		6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

화합물	구조	이름
75		N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
76		6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-메틸-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
77		6-브로모-1-(4-시아노벤질)-4-메틸-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
78		6-브로모-1-(3-시아노벤질)-4-메틸-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
79		6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

[0269]

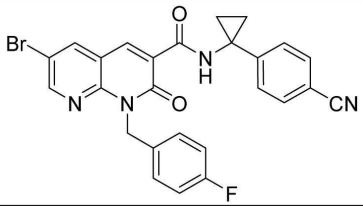
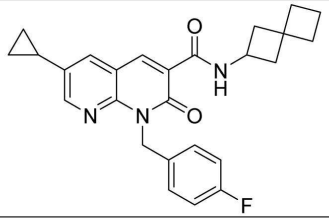
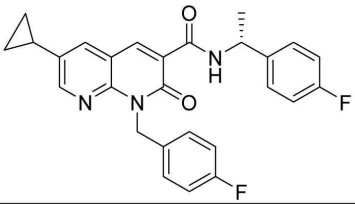
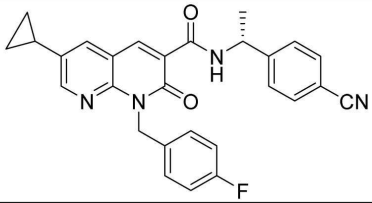
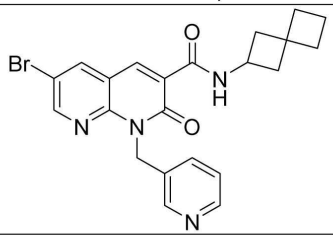
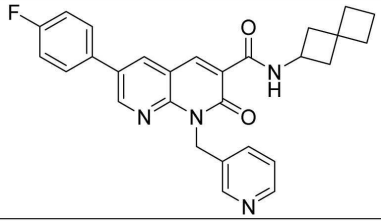
화합물	구조	이름
80		1-(4-플루오로벤질)-6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
81		6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
82		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
83		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
84		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1-(4-플루오로벤질)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
85		(R)-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-(4-플루오로벤질)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

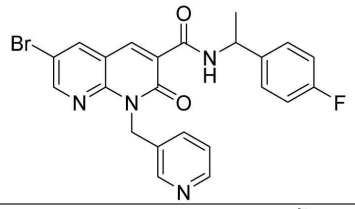
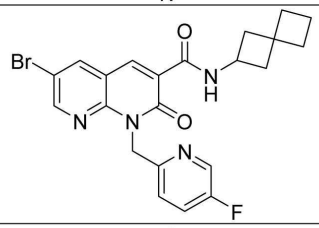
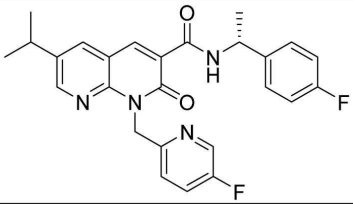
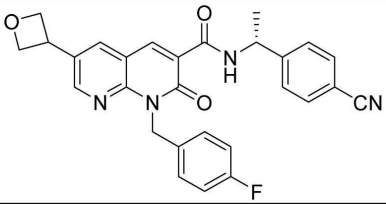
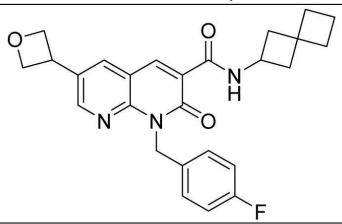
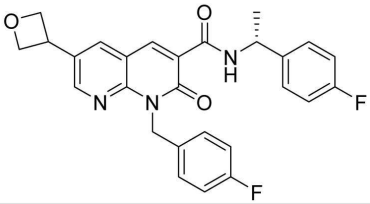
[0270]

화합물	구조	이름
86		N-(1-(4-시아노페닐)사이클로프로필)-1-(4-플루오로벤질)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
87		(R)-6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
88		(R)-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-6-(프로프-1-엔-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
89		(R)-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
90		(S)-6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
91		(R)-6-브로모-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

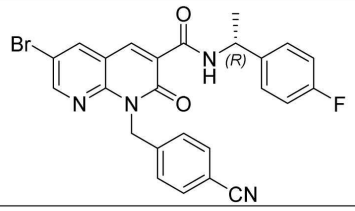
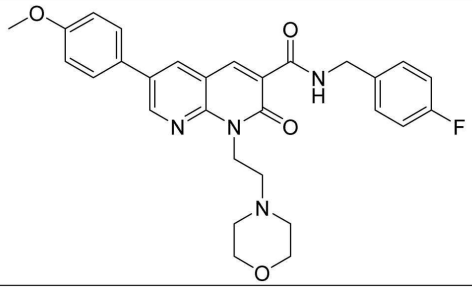
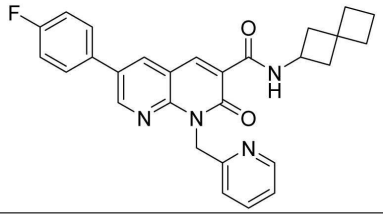
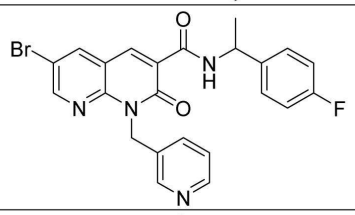
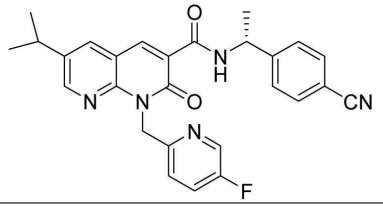
[0271]

[0272]

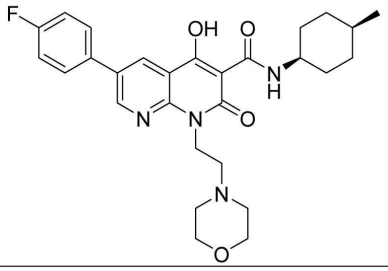
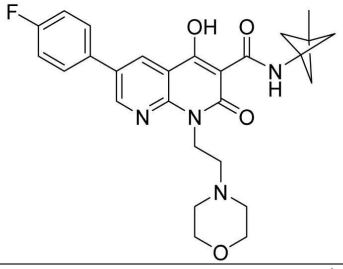
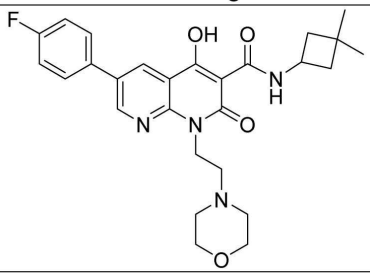
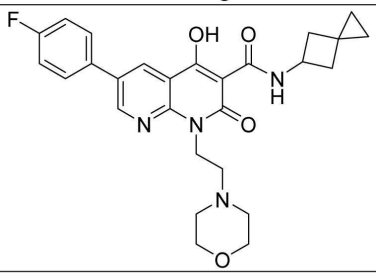
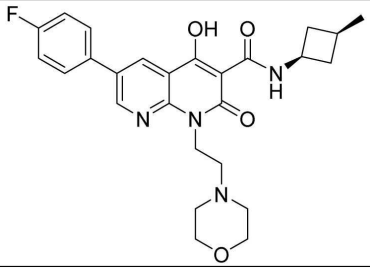
화합물	구조	이름
92		6-브로모-N-(1-(4-시아노페닐)사이클로프로필)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복사미드
93		6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
94		(R)-6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
95		(R)-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
96		6-브로모-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
97		6-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

화합물	구조	이름
98		6-브로모-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
99		6-브로모-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
100		(R)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
101		(R)-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-(4-플루오로벤질)-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
102		1-(4-플루오로벤질)-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
103		(R)-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

[0273]

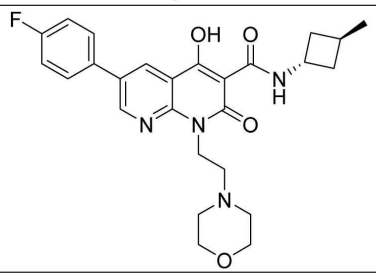
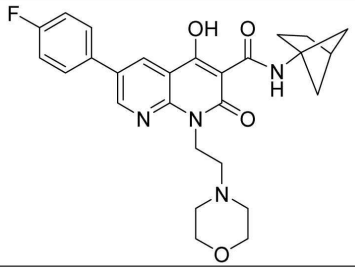
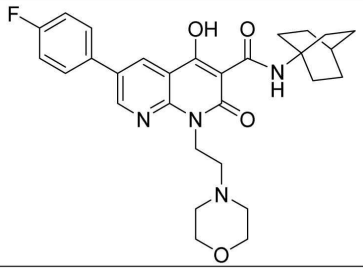
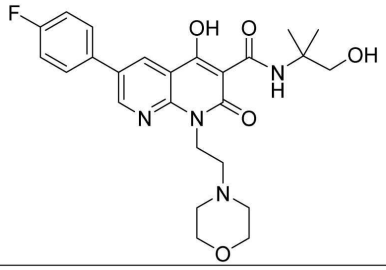
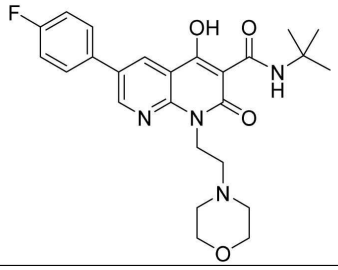
화합물	구조	이름
104		(R)-6-브로모-1-(4-시아노벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
105		N-(4-플루오로벤질)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
106		6-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
107		6-브로모-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
108		(R)-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

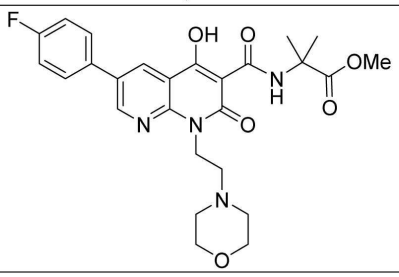
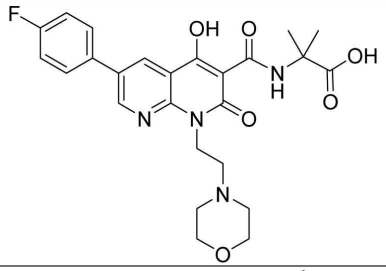
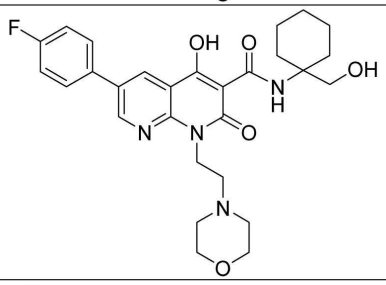
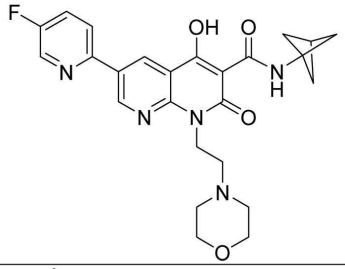
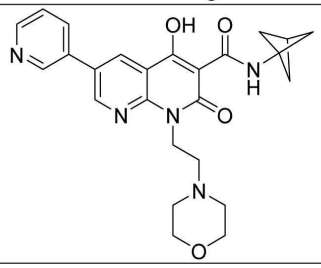
[0274]

화합물	구조	이름
109		6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
110		6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-(3-메틸비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
111		N-(3,3-디메틸사이클로부틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
112		6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[2.3]헥산-5-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
113		6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-((1s,3s)-3-메틸사이클로부틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

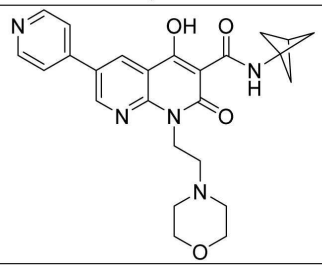
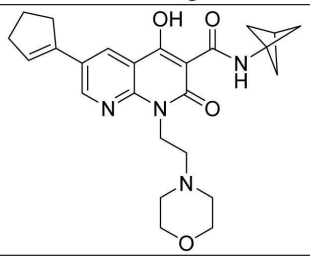
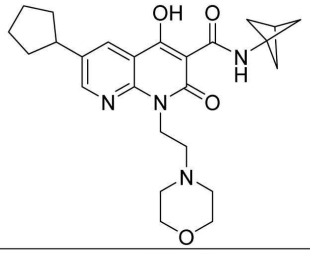
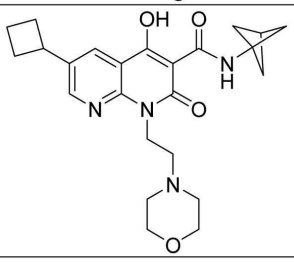
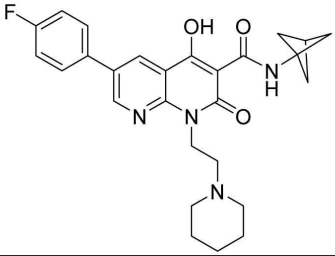
[0275]

[0276]

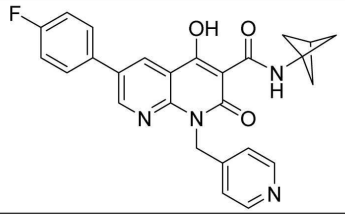
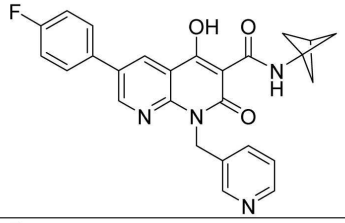
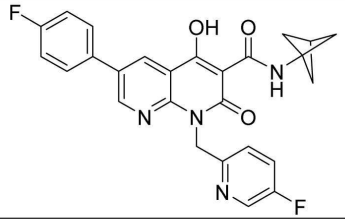
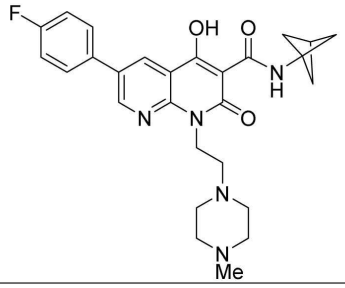
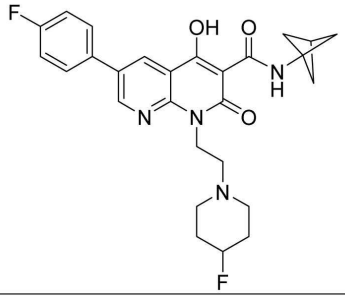
화합물	구조	이름
114		6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-((1r,3r)-3-메틸사이클로부틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
115		N-(비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
116		N-(비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
117		6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
118		N-(tert-부틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

화합물	구조	이름
119		메틸 2-(6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)-2-메틸프로파노에이트
120		2-(6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)-2-메틸프로판산
121		6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
122		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
123		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리딘-3-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

[0277]

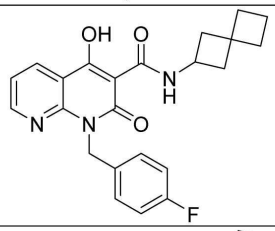
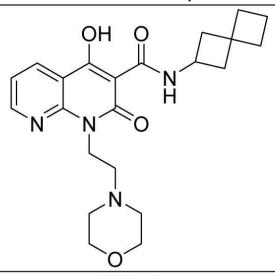
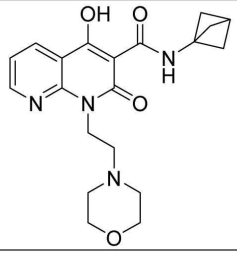
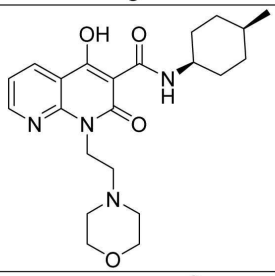
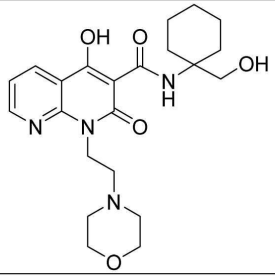
화합물	구조	이름
124		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리딘-4-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
125		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(사이클로펜트-1-엔-1-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
126		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-사이클로펜틸-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
127		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-사이클로부틸-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
128		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

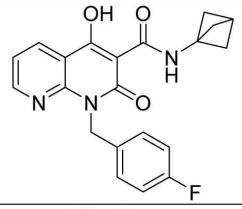
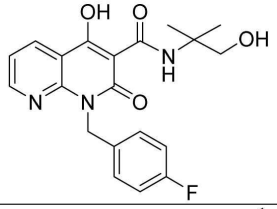
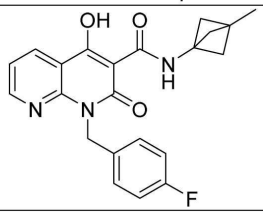
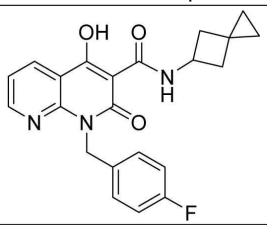
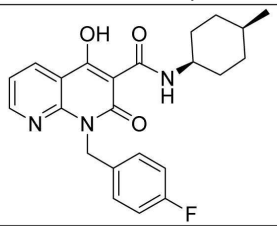
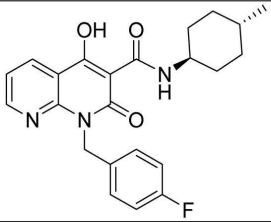
[0278]

화합물	구조	이름
129		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(피리딘-4-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
130		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
131		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
132		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
133		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

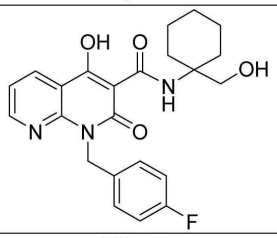
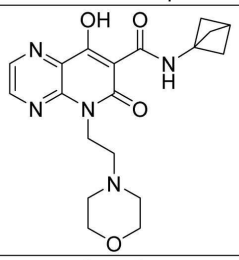
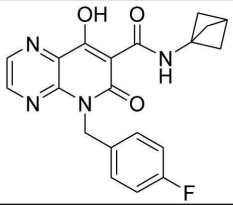
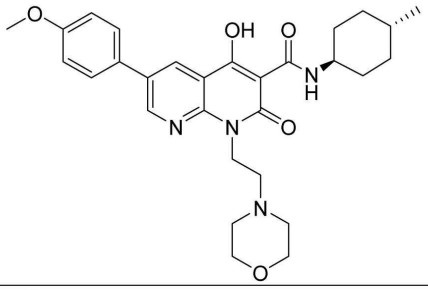
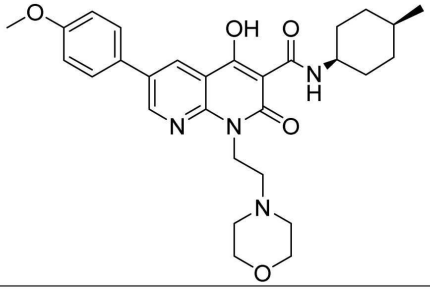
[0279]

[0280]

화합물	구조	이름
134		1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
135		4-하이드록시-2-옥소-1-(2-모르폴리노에틸)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
136		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
137		4-하이드록시-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
138		4-하이드록시-N-[1-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

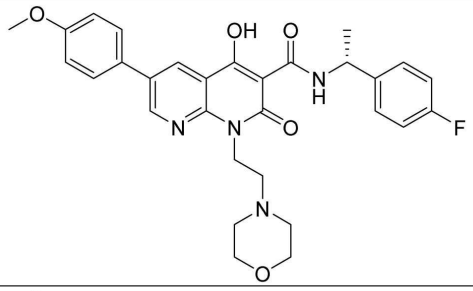
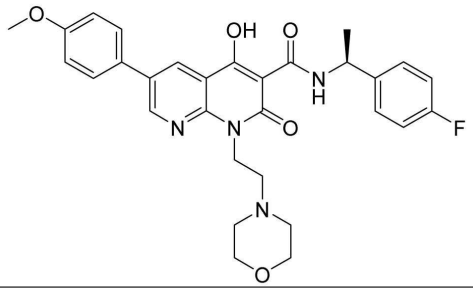
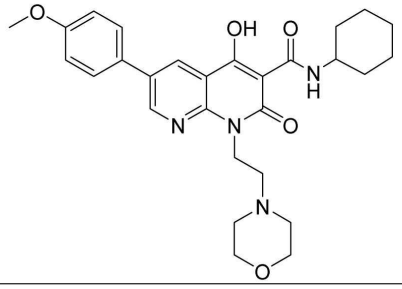
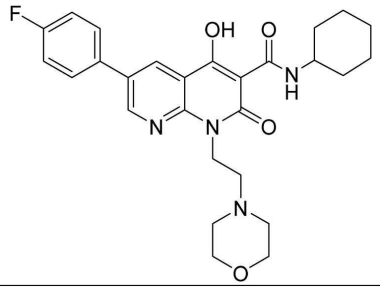
화합물	구조	이름
139		N-(1-비사이클로[1.1.1]펜타닐)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
140		1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-N-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
141		1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-N-(3-메틸-1-비사이클로[1.1.1]펜타닐)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
142		1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-N-스피로[2.3]헥산-5-일-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
143		1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
144		1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-N-((1r,4r)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

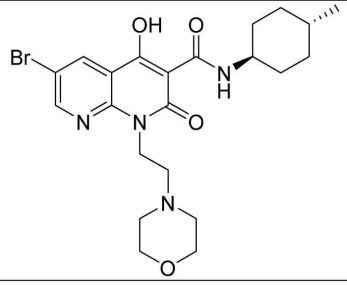
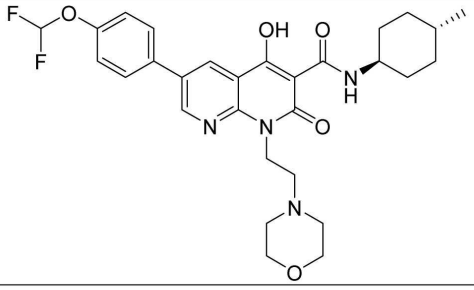
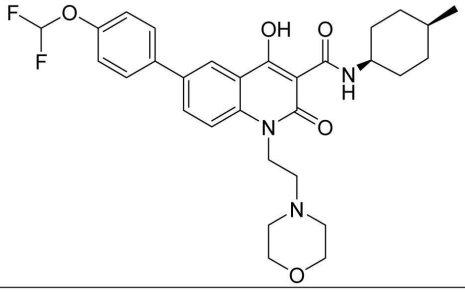
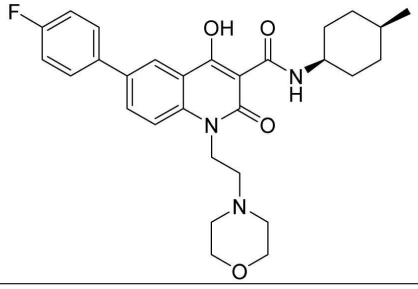
[0281]

화합물	구조	이름
145		1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-N-[1-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
146		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-8-하이드록시-5-(2-모르폴리노에틸)-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드
147		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-플루오로벤질)-8-하이드록시-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드
148		4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-N-((1R,4R)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
149		4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

[0282]

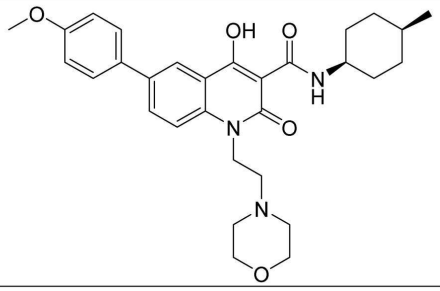
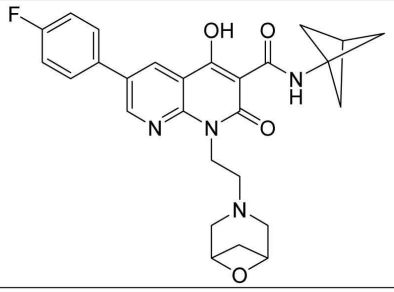
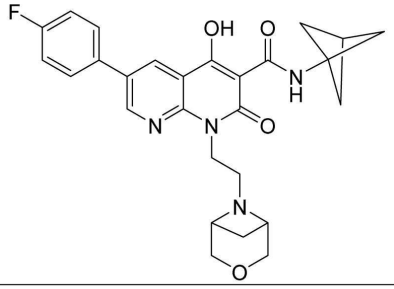
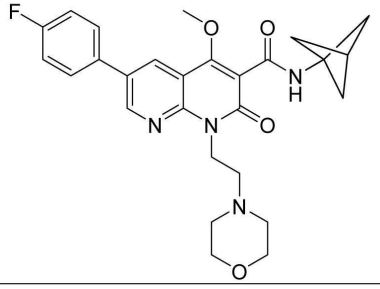
[0283]

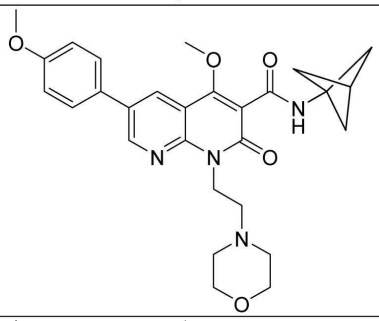
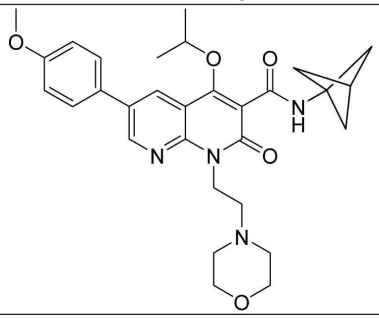
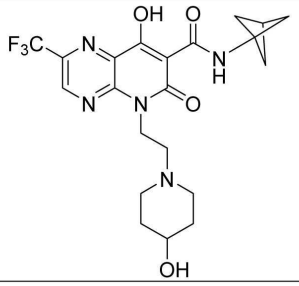
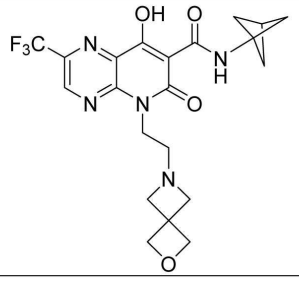
화합물	구조	이름
150		(R)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
151		(R)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
152		N-사이클로헥실-4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
153		N-사이클로헥실-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

화합물	구조	이름
154		6-브로모-4-하이드록시-N-((1R,4R)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
155		6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4-하이드록시-N-((1R,4R)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
158		6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드
159		6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드

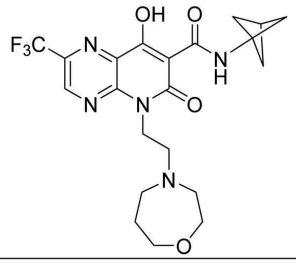
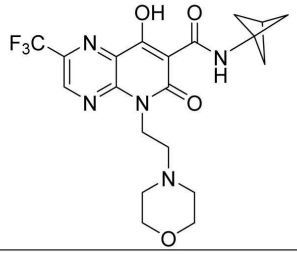
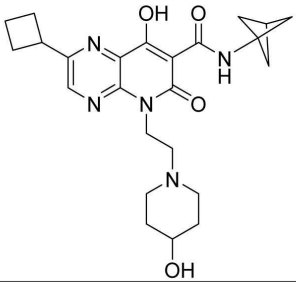
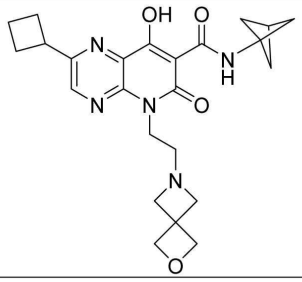
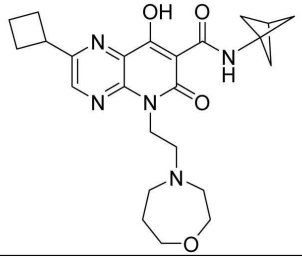
[0284]

[0285]

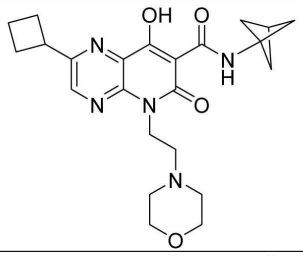
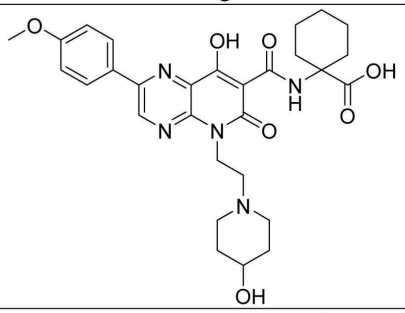
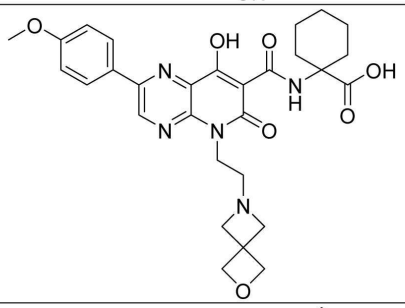
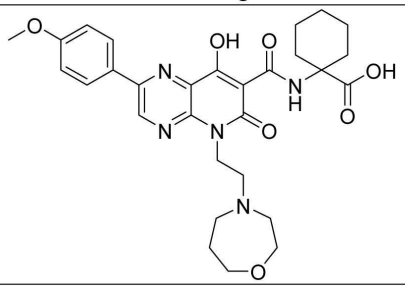
화합물	구조	이름
161		4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드
165		1-(2-(6-옥사-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)에틸)-N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
166		1-(2-(3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)에틸)-N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
173		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

화합물	구조	이름
177		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-메톡시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
180		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-이소프로폭시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
181		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-8-하이드록시-5-(2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸)-6-옥소-2-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드
182		5-(2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)-N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-8-하이드록시-6-옥소-2-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드

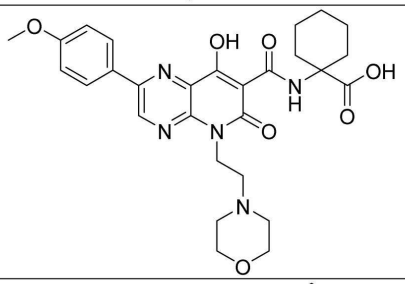
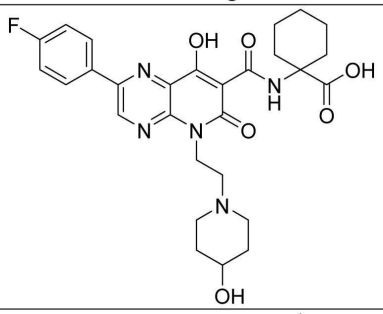
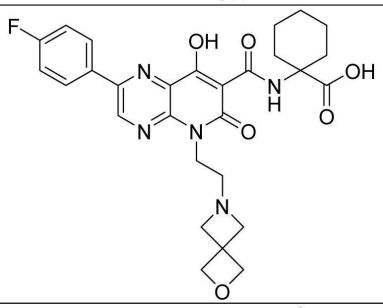
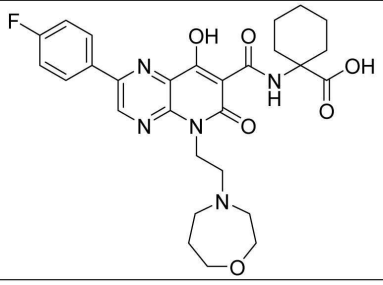
[0286]

화합물	구조	이름
183		5-(2-(1,4-옥사제판-4-일)에틸)-N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-8-하이드록시-6-옥소-2-(트리플루오로메틸) -5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드
184		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-8-하이드록시-5-(2-모르폴리노에틸)-6-옥소-2-(트리플루오로메틸)-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드
185		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-사이클로부틸-8-하이드록시-5-(2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸)-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드
186		5-(2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)-N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-사이클로부틸-8-하이드록시-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드
187		5-(2-(1,4-옥사제판-4-일)에틸)-N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-사이클로부틸-8-하이드록시-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드

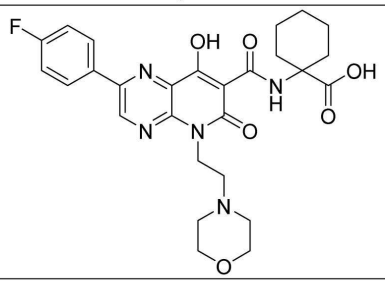
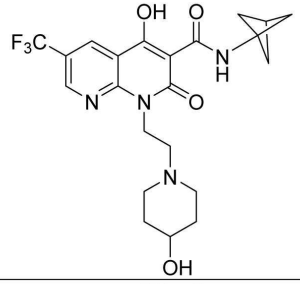
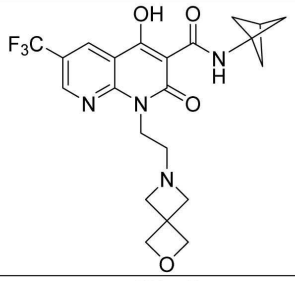
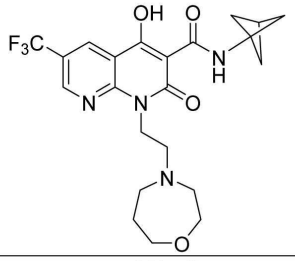
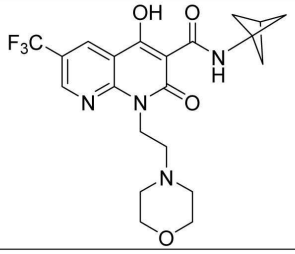
[0287]

화합물	구조	이름
188		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-사이클로부틸-8-하이드록시-5-(2-모르폴리노에틸)-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드
189		1-(8-하이드록시-5-(2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸)-2-(4-메톡시페닐)-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산
190		1-(5-(2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)-8-하이드록시-2-(4-메톡시페닐)-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산
191		1-(5-(2-(1,4-옥사제판-4-일)에틸)-8-하이드록시-2-(4-메톡시페닐)-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산

[0288]

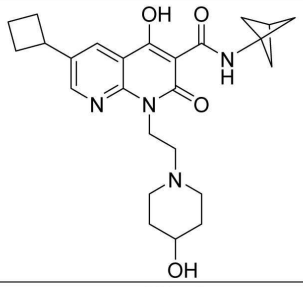
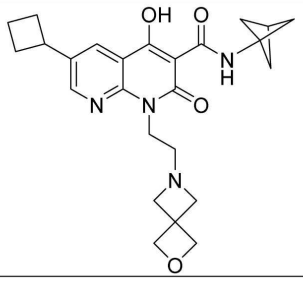
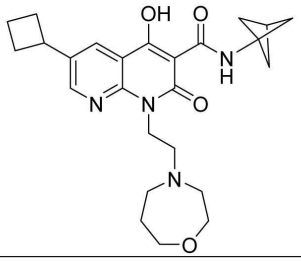
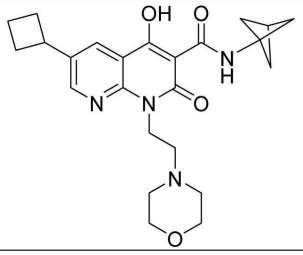
화합물	구조	이름
192		1-(8-하이드록시-2-(4-메톡시페닐)-5-(2-모르폴리노에틸)-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산
193		1-(2-(4-플루오로페닐)-8-하이드록시-5-(2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸)-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산
194		1-(5-(2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)-2-(4-플루오로페닐)-8-하이드록시-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산
195		1-(5-(2-(1,4-옥사제판-4-일)에틸)-2-(4-플루오로페닐)-8-하이드록시-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산

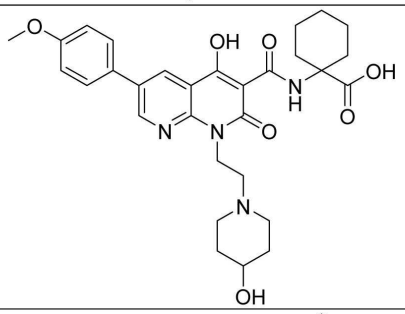
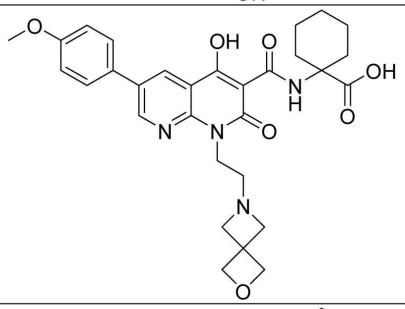
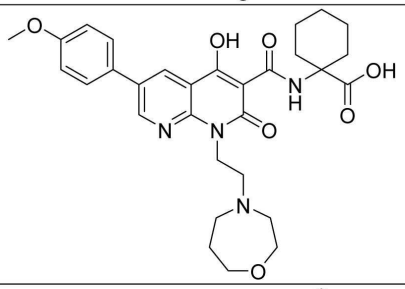
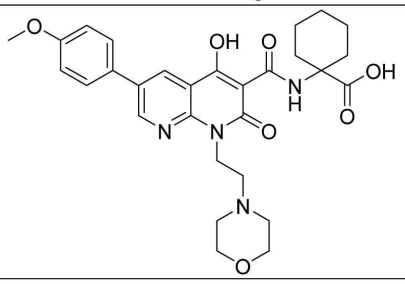
[0289]

화합물	구조	이름
196		1-(2-(4-플루오로페닐)-8-하이드록시-5-(2-모르폴리노에틸)-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산
197		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-1-(2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
198		1-(2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)-N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
199		1-(2-(1,4-옥사제판-4-일)에틸)-N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
200		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

[0290]

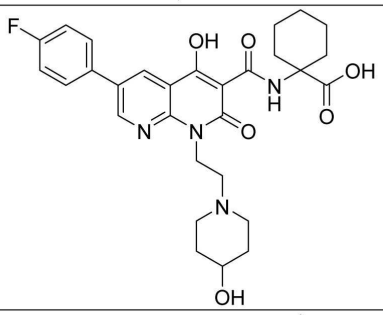
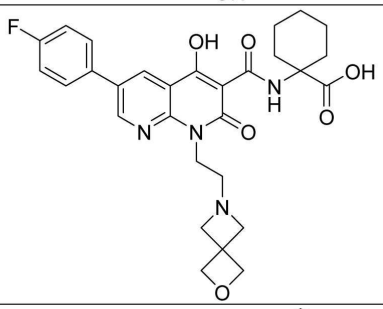
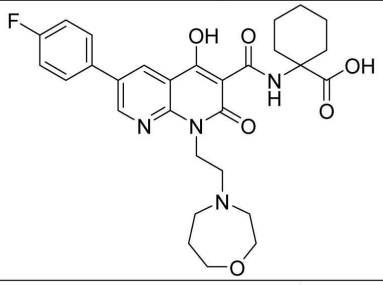
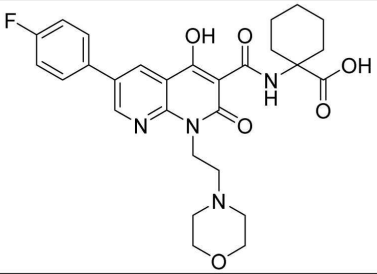
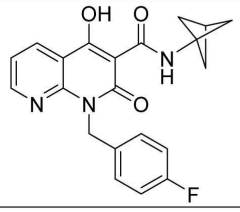
[0291]

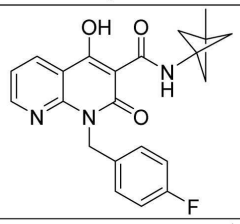
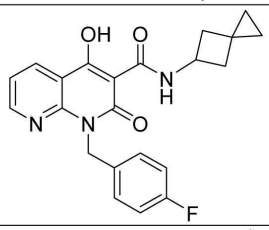
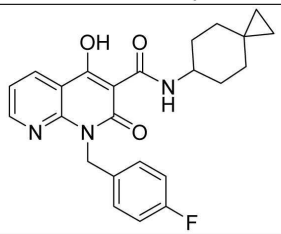
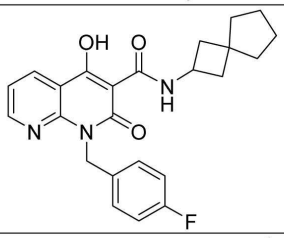
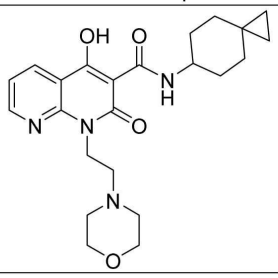
화합물	구조	이름
201		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-사이클로부틸-4-하이드록시-1-(2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
202		1-(2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)-N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-사이클로부틸-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
203		1-(2-(1,4-옥사제판-4-일)에틸)-N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-사이클로부틸-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
204		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-사이클로부틸-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

화합물	구조	이름
205		1-(4-하이드록시-1-(2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸)-6-(4-메톡시페닐)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산
206		1-(1-(2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)-4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산
207		1-(1-(2-(1,4-옥사제판-4-일)에틸)-4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산
208		1-(4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산

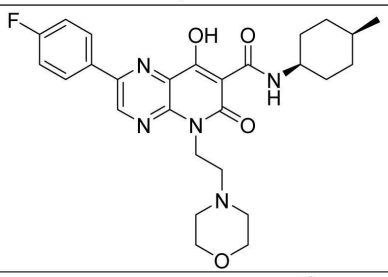
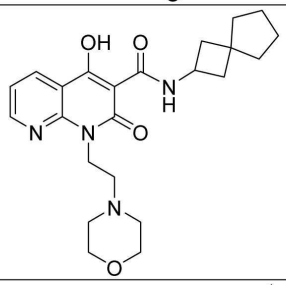
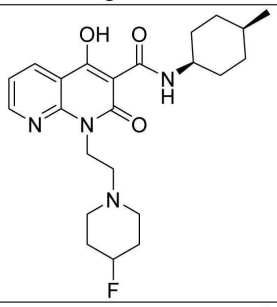
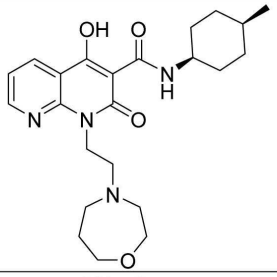
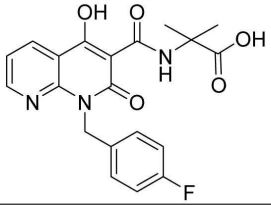
[0292]

[0293]

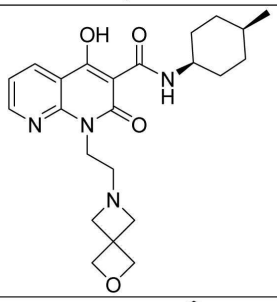
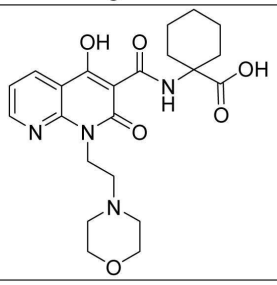
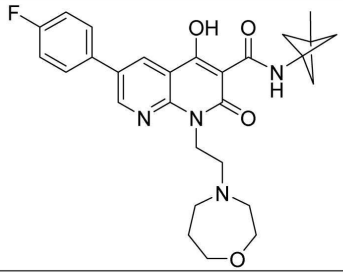
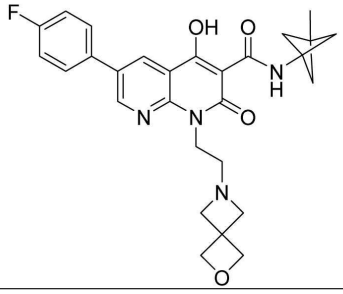
화합물	구조	이름
209		1-(6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산
210		1-(1-(2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산
211		1-(1-(2-(1,4-옥사제판-4-일)에틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산
212		1-(6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산
213		N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

화합물	구조	이름
214		1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-N-(3-메틸비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드
215		1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-N-(스피로[2.3]헥산-5-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
216		1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-N-(스피로[2.5]옥탄-6-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
217		1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-N-(스피로[3.4]옥탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
218		4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[2.5]옥탄-6-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

[0294]

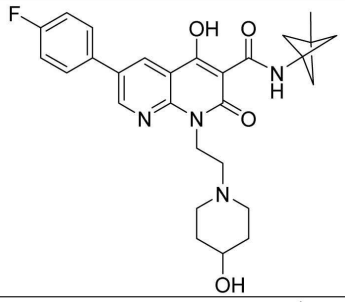
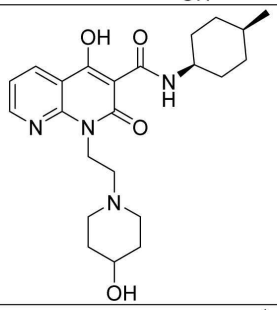
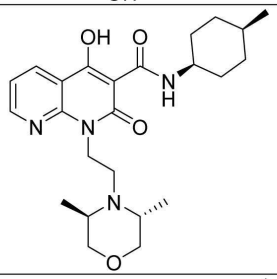
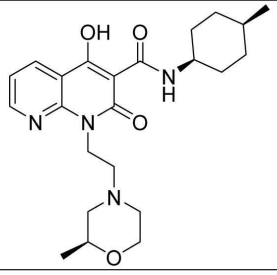
화합물	구조	이름
219		2-(4-플루오로페닐)-8-하이드록시-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-5-(2-모르폴리노에틸)-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드
220		4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.4]옥탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
221		1-(2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
222		1-(2-(1,4-옥사제판-4-일)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
223		2-(1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)-2-메틸프로판산

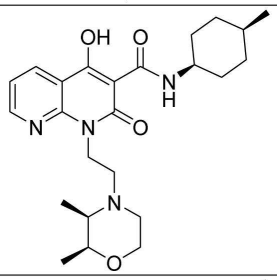
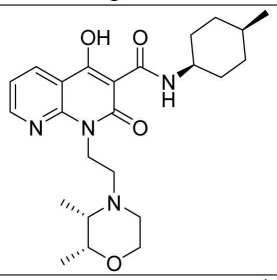
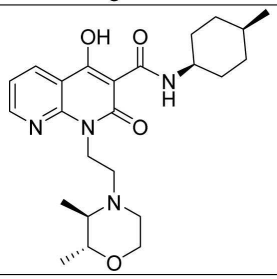
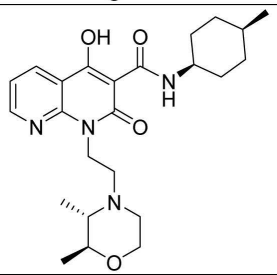
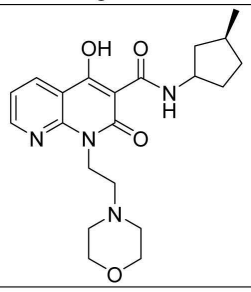
[0295]

화합물	구조	이름
224		1-(2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
225		1-(4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)사이클로헥산-1-카복실산
226		1-(2-(1,4-옥사제판-4-일)에틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-(3-메틸비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
227		1-(2-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)에틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-(3-메틸비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

[0296]

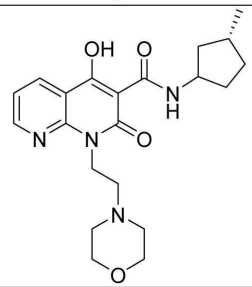
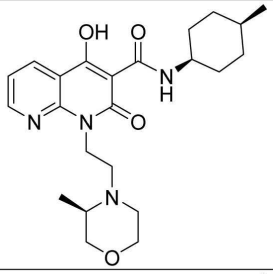
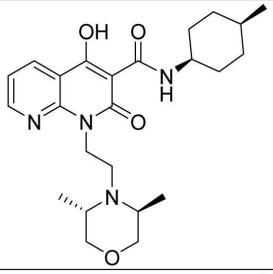
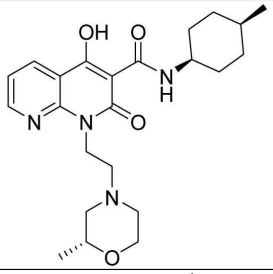
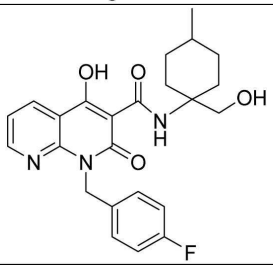
[0297]

화합물	구조	이름
228		6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸)-N-(3-메틸비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
229		4-하이드록시-1-(2-(4-하이드록시피페리딘-1-일)에틸)-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
230		1-(2-((3R,5R)-3,5-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
231		4-하이드록시-N-((1s,4R)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-((S)-2-메틸모르폴리노)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

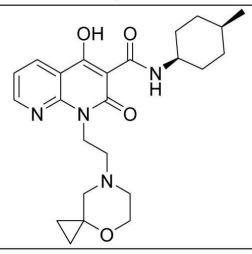
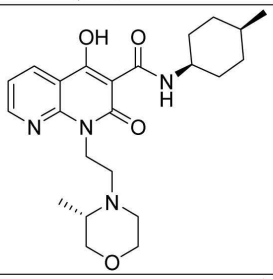
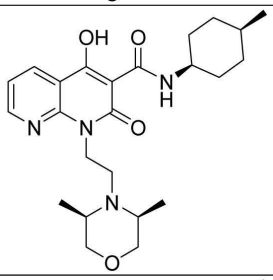
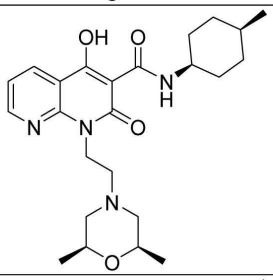
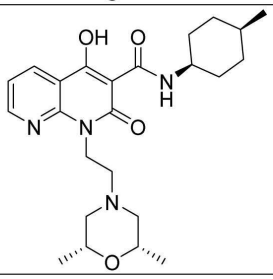
화합물	구조	이름
232a		1-(2-((2S,3R)-2,3-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
232b		1-(2-((2R,3S)-2,3-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4R)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
232c		1-(2-((2R,3R)-2,3-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
232d		1-(2-((2S,3S)-2,3-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4R)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
233a		4-하이드록시-N-((3S)-3-메틸사이클로펜틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

[0298]

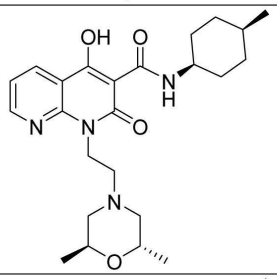
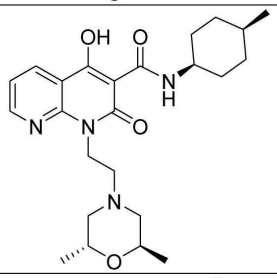
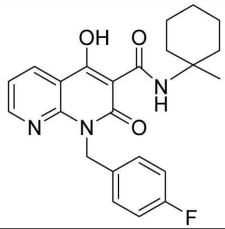
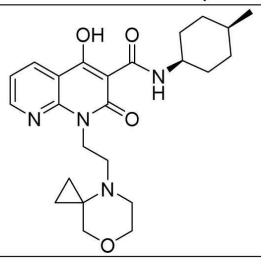
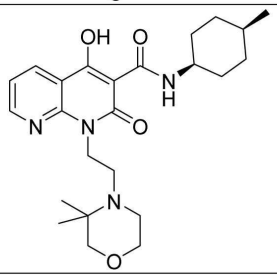
[0299]

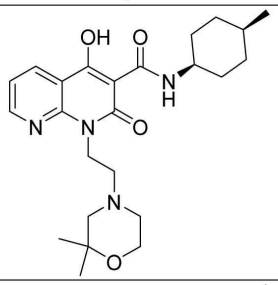
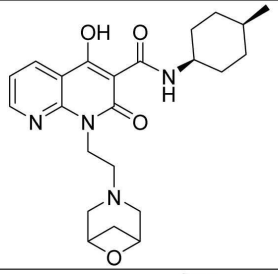
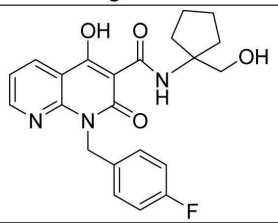
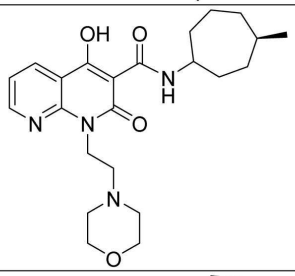
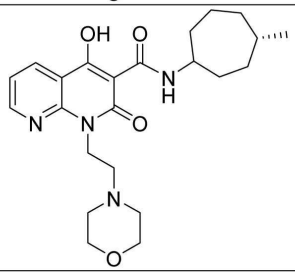
화합물	구조	이름
233b		4-하이드록시-N-((3R)-3-메틸사이클로펜틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
234		4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-((R)-3-메틸모르폴리노)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
235		1-(2-((3S,5S)-3,5-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4R)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
236		4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-((R)-2-메틸모르폴리노)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
237		1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-N-(1-(하이드록시메틸)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

[0300]

화합물	구조	이름
238		1-(2-(4-옥사-7-아자스피로[2.5]옥탄-7-일)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
239		4-하이드록시-N-((1s,4R)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-((S)-3-메틸모르폴리노)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
240		1-(2-((3R,5S)-3,5-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
241a		1-(2-((2S,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
241b		1-(2-((2R,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

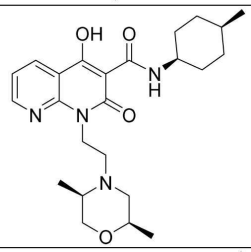
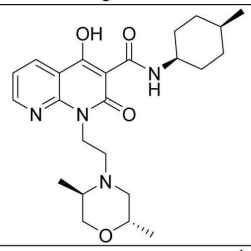
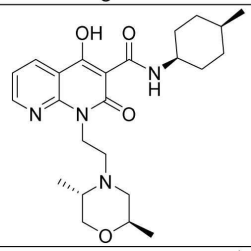
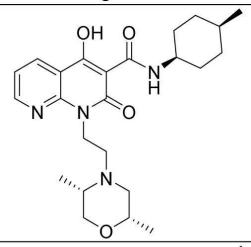
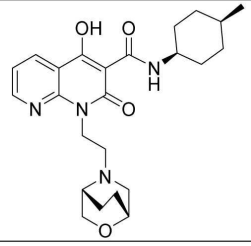
[0301]

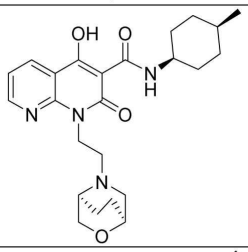
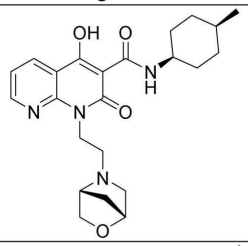
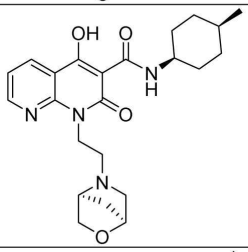
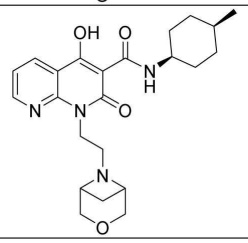
화합물	구조	이름
241c		1-(2-((2S,6S)-2,6-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4R)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
241d		1-(2-((2R,6R)-2,6-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
242		1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-N-(1-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
243		1-(2-(7-옥사-4-아자스피로[2.5]옥탄-4-일)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
244		1-(2-(3,3-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

화합물	구조	이름
245		1-(2-(2,2-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
246		1-(2-(6-옥사-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
247		1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로펜틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
248a		4-하이드록시-N-((4R)-4-메틸사이클로헵틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
248b		4-하이드록시-N-((4S)-4-메틸사이클로헵틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

[0302]

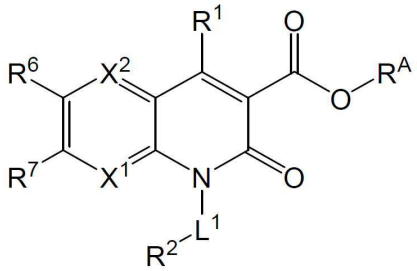
[0303]

화합물	구조	이름
249		1-(2-((2R,5R)-2,5-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
250		1-(2-((2S,5R)-2,5-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
251		1-(2-((2R,5S)-2,5-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4R)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
252		1-(2-((2S,5S)-2,5-디메틸모르폴리노)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4R)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
253		1-(2-((1R,4R)-2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-5-일)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

화합물	구조	이름
254		1-(2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.2]옥탄-5-일)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4R)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
255		1-(2-((1R,4R)-2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
256		1-(2-((1S,4S)-2-옥사-5-아자비사이클로[2.2.1]헵탄-5-일)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4R)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드
257		1-(2-(3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)에틸)-4-하이드록시-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드

[0304]

[0305] 추가의 양태에서, 하기 화학식 (A)의 화합물이 본원에서 제공된다:



(A)

[0306]

[0307] 상기 식에서, R^1, R^2, L^1, X^1, X^2, R^6 및 R^7은 상기 화학식 중 임의의 것에 대해 본원에서 정의되는 바와 같고, R^A는 H, C_1-C_6알킬 또는 C_1-C_6알킬-아릴이고, 아릴은 C_1-C_3알킬, C_1-C_3알콕시, 할로 또는 NO_2로 치환된다.

[0308] **화합물의 추가 형태**

[0309] 일 양태에서, 본원에서 기술되는 화합물(화학식 (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA), 및/또는 (XIIIB)의 화합물)은 약학적으로 허용되는 염의 형태이다. 또한, 동일한 유형의 활성을 갖는 이들 화합물의 활성 대사산물도 본 개시내용의 범위에 포함된다. 또한, 본원에서 기술되는 화합물은 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용되는 용매를 갖는 용매화된 형태뿐만 아니라 비용매화된 형태로 존재할 수 있다. 본원에서 제시되는 화합물의 용매화된 형태도 또한 본원에서 개시되는 것으로 간주된다.

[0310] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는(Pharmaceutically acceptable)"은 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 손상시키지 않고 비교적 비독성인 담체 또는 희석제와 같은 물질, 즉, 바람직하지 않은 생물학적 효과를

야기하거나 또는 함유된 조성물의 임의의 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 개체에게 투여되는 물질을 지칭한다.

[0311] 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 적합한 음이온과 조합된 양이온 형태의 치료 활성제, 또는 대안적인 실시형태에서는, 적합한 양이온과 조합된 음이온 형태의 치료 활성제로 이루어진 치료 활성제의 형태를 지칭한다. 문헌[Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002]. 문헌[S.M. Berge, L.D. Bighley, D.C. Monkhouse, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19]. 문헌[P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use*, Weinheim/Zurich:Wiley-VCH/VHCA, 2002] 참조. 약학적 염은 전형적으로 비이온성 종보다 위액과 장액에 더 가용성이고 더 신속하게 용해될 수 있기 때문에 고형 투여형에 유용하다. 또한, 그들의 용해도는 종종 pH의 함수이기 때문에, 소화관의 한 부분 또는 다른 부분에서 선택적 용해가 가능하며, 이러한 기능은 지연 방출 및 서방형 방출 거동의 일 양태로서 조작될 수 있다. 또한, 염-형성 분자는 중성 형태로 평형을 이룰 수 있기 때문에, 생물학적 막(biological membrane)을 통한 통로를 조절할 수 있다.

[0312] 일부 실시형태에서, 약학적으로 허용되는 염은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA), 및/또는 (XIIIB)의 화합물을 산과 반응시킴으로써 수득된다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA), 및/또는 (XIIIB)의 화합물(즉, 유리 염기 형태)는 염기성이며, 유기산 또는 무기산과 반응한다. 무기산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 및 메타인산을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 유기산은 1-하이드록시-2-나프토산; 2,2-디클로로아세트산; 2-하이드록시에탄설폰산; 2-옥소글루타르산; 4-아세트아미도벤조산; 4-아미노살리실산; 아세트산; 아디프산; 아스코르브산(L); 아스파르트산(L); 벤젠술폰산; 벤조산; 캄포르산(+); 캄포르-10-술폰산(+); 카프르산(데칸산); 카프로산(헥사노산); 카프릴산(옥타노산); 카본산; 신남산; 시트르산; 시클라민산; 도데실황산; 에탄-1,2-디술폰산; 에탄술폰산; 포름산; 푸마르산; 갈락타르산; 겐티스산; 글루코헵톤산(D); 글루콘산(D); 글루쿠론산(D); 글루탐산; 글루타르산; 글리세로인산; 글리콜산; 히푸르산; 이소부티르산; 락트산(DL); 락토바이오닉산; 라우르산; 말레산; 말산(-L); 말론산; 만델산(DL); 메탄술폰산; 나프탈렌-1,5-디술폰산; 나프탈렌-2-술폰산; 니코틴산; 올레산; 옥살산; 팔미트산; 파모산; 인산; 프로피온산; 피로글루탐산(-L); 살리실산; 세바스산; 스테아르산; 숙신산; 황산; 타르타르산(+L); 티오시안산; 톨루엔술폰산(*p*); 및 운데실렌산을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0313] 일부 실시형태에서, 약학적으로 허용되는 염은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA), 및/또는 (XIIIB)의 화합물을 염기와 반응시킴으로써 수득된다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA), 및/또는 (XIIIB)의 화합물은 산성이며, 염기와 반응한다. 이러한 상황에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA), 및/또는 (XIIIB)의 화합물의 산성 양성자는 금속 이온, 예를 들어, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 또는 알루미늄 이온으로 대체된다. 일부 경우에, 본원에서 기술되는 화합물은 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 트로메타민, 메글루민, N-메틸글루카민, 디사이클로헥실아민, 트리스(하이드록시메틸)메틸아민과 같은 유기 염기와 배위 결합하지만, 이에 제한되지 않는다. 다른 경우에, 본원에서 기술되는 화합물은 아르기닌, 라이신 등과 같은 아미노산과 염을 형성하지만, 이에 제한되지 않는다. 산성 양성자를 포함하는 화합물과 염을 형성하는 데 사용되는 허용 가능한 무기 염기는 수산화알루미늄, 수산화칼슘, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수산화나트륨, 수산화리튬 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 본원에서 제공되는 화합물은 나트륨염, 칼슘염, 칼륨염, 마그네슘염, 메글루민염, N-메틸글루카민염 또는 암모늄염으로서 제조된다.

[0314] 약학적으로 허용되는 염에 대한 언급은 용매 부가 형태를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 실시형태에서, 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매를 함유하고, 물, 에탄올 등과 같은 약학적으로 허용되는 용매로 결정화하는 과정 동안 형성된다. 용매가 물이면 수화물이 형성되고, 용매가 알코올이면 알코올레이트가 형성된다. 본원에서 기술되는 화합물의 용매화물은 본원에서 기술되는 과정 동안 편리하게 제조 또는 형성된다. 또한, 본원에서 제공되는 화합물은 비용매화 및 용매화 형태로 선택적으로 존재한다.

[0315] 본원에서 기술되는 방법 및 제형은 화학식 (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA), 및/또는 (XIIIB)의 구조를 갖는 화합물의 *N*-옥사이드(적절한 경우), 또는 약학적으로 허용되는 염뿐만 아니라 동일한 유형의 활성을 갖는 이러한 화합물의 활성 대사산물의 사용을 포함한다.

[0316] 일부 실시형태에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (X), ((XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII),

(XIIIA), 및/또는 (XIIIB)의 화합물의 유기 라디칼(예를 들어, 알킬기, 방향족 고리) 상의 부위는 다양한 대사 반응에 민감하다. 유기 라디칼 상의 적절한 치환기의 혼입은 이러한 대사 경로를 감소, 최소화 또는 제거할 것이다. 특정 실시형태에서, 대사 반응에 대한 방향족 고리의 민감성을 감소시키거나 제거하기 위한 적절한 치환기는 단지 예로서 할로겐, 중수소(deuterium), 알킬기, 할로알킬기, 또는 듀테로알킬기이다.

[0317] 또 다른 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물은 동위원소적으로(예를 들어, 방사성 동위원소로) 또는, 이들로 제한되는 것은 아니지만, 발색단 또는 형광 잔기, 생물발광 라벨, 또는 화학발광 표지의 사용을 포함하는 또 다른 수단에 의해 표지된다.

[0318] 본원에서 기술되는 화합물은 본원에서 제시되는 다양한 화학식 및 구조에 인용된 것과 동일한 동위원소-표지된 화합물을 포함하지만, 이는 하나 이상의 원자가 자연에서 일반적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체된다는 사실 때문이다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예로는, 예를 들어, 수소, 탄소, 질소, 산소, 황, 불소, 염소, 요오드, 인의 동위원소, 예를 들어, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{32}P 및 ^{33}P를 포함한다. 일 양태에서, 본원에서 기술되는 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어 ^{3}H 및 ^{14}C와 같은 방사성 동위원소가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 검정에 유용하다. 일 양태에서, 중수소와 같은 동위원소로의 치환은, 예를 들어, 증가된 *생체내* 반감기 또는 감소된 투여량 요건과 같은 보다 큰 대사 안정성으로 인하여 발생하는 특정 치료 이점을 제공한다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 하나 이상의 수소는 중수소로 대체된다.

[0319] 일부 실시형태에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA), 및/또는 (XIIIB)의 화합물은 하나 이상의 입체중심(stereocenter)을 가지며, 각각의 입체중심은 독립적으로 R 또는 S 배열로 존재한다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA), 및/또는 (XIIIB)의 화합물은 R 배열로 존재한다. 일부 실시형태에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA), 및/또는 (XIIIB)의 화합물은 S 배열로 존재한다. 본원에서 제시되는 화합물은 모든 부분입체이성질체성의 개별 거울상 이성질체, 회전장애 이성질체 및 에피머 형태뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다. 본원에서 제공되는 화합물 및 방법은 모든 시스, 트랜스, 신(syn), 안티, 엥게겐(entgegen)(E), 및 주삼멘(zusammen)(Z) 이성질체뿐만 아니라 이들의 적절한 혼합물을 포함한다.

[0320] 개별 입체 이성질체는, 필요에 따라, 입체 선택적 합성 및/또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 입체 이성질체의 분리 또는 비-키랄 또는 키랄 크로마토그래피 컬럼에 의한 부분입체 이성질체의 분리 또는 적절한 용매 또는 용매의 혼합물 중에서의 결정화 및 재결정화와 같은 방법에 의해 수득된다. 특정 실시형태에서, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA), 및/또는 (XIIIB)의 화합물은 화합물의 라세미 혼합물을 광학 활성 분해제와 반응시켜 한 쌍의 부분입체 이성질체성 화합물/염을 형성하고, 부분입체 이성질체를 분리한 다음, 광학적으로 순수한 개별 거울상 이성질체를 회수함으로써 그들의 개별 부분입체 이성질체로서 제조된다. 일부 실시형태에서, 개별 거울상 이성질체의 분해는 본원에서 기술되는 화합물의 공유결합 부분입체 이성질체 유도체를 사용하여 수행된다. 다른 실시형태에서, 부분입체 이성질체는 용해도의 차이에 기초한 분리/분해 기술에 의해 분리된다. 다른 실시형태에서, 입체 이성질체의 분리는 크로마토그래피에 의해 또는 부분입체 이성질체성 염을 형성한 다음 재결정화에 의해, 또는 크로마토그래피, 또는 이들의 임의의 조합에 의해 수행된다. 문헌[Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981] 참조. 일부 실시형태에서, 입체 이성질체는 입체선택적 합성에 의해 수득된다.

[0321] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물은 전구약물(prodrug)로서 제조된다. "전구약물"은 *생체내*에서 모약물(parent drug)로 전환되는 작용제를 의미한다. 전구약물은 경우에 따라 모약물보다 투여하기 더 쉽기 때문에 종종 유용하다. 예를 들어, 이들은 경구 투여에 의해 생체이용 가능하지만 모체는 그렇지 않다. 추가로 또는 대안적으로, 전구약물은 또한 모약물에 비해 약학 조성물에서 개선된 용해도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 전구약물의 디자인은 효과적인 수용해도를 증가시킨다. 제한 없이, 전구약물의 예는 에스테르("전구약물")로서 투여된 다음 대사적으로 가수분해되어 활성 엔티티(active entity)를 제공하는 본원에서 기술되는 화합물이다. 전구약물의 추가적인 예는 펩티드가 대사되어 활성 모이어티를 방출하는 산 기에 결합된 짧은 펩티드(폴리아미노산)이다. 특정 실시형태에서, *생체내* 투여 시, 전구약물은 화합물의 생물학적, 약학적 또는 치료학적 활성 형태로 화학적으로 전환된다. 특정 실시형태에서, 전구약물은 하나 이상의 단계 또는 과정에 의해 생물학적, 약학적

또는 치료학적 활성 형태의 화합물로 효소적으로 대사된다.

[0322] 본원에서 기술되는 화합물의 전구약물은 에스테르, 에테르, 카보네이트, 티오카보네이트, N-아실 유도체, N-아실옥시알킬 유도체, N-알킬옥시아실 유도체, 3차 아민의 4차 유도체, N-만니히 염기, 쉬프 염기, 아미노산 접합체, 포스페이트 에스테르, 및 설포네이트 에스테르를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 각각 본원에서 참고로 포함되는 문헌[Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elseview, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. *et al*., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396]; 문헌[Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, p. 113-191]; 및 문헌[Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38]을 참조한다. 일부 실시형태에서, 본원에서 개시되는 화합물의 하이드록실기는 전구약물을 형성하는데 사용되며, 여기서 하이드록실기는 아실옥시알킬 에스테르, 알콕시카보닐옥시알킬 에스테르, 알킬 에스테르, 아릴 에스테르, 포스페이트 에스테르, 당 에스테르, 에테르 등에 포함된다. 일부 실시형태에서, 본원에서 개시되는 화합물의 하이드록실기는 전구약물이며, 여기서 하이드록실은 이어서 생체내에서 대사되어 카복실산기를 제공한다. 일부 실시형태에서, 카복실기는 에스테르 또는 아미드(즉, 전구약물)를 제공하기 위해 사용되며, 이어서 이는 생체내에서 대사되어 카복실산기를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물은 알킬 에스테르 전구약물로서 제조된다.

[0323] 본원에서 제시되는 바와 같은, 본원에서 기술되는 화합물의 전구약물 형태 - 여기서, 전구약물은 생체내에서 대사되어 화학식 (I), (II), (III), (IV), (X), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA), 및/또는 (XIIIB)의 화합물을 생성함 - 는 청구범위의 범주 내에 포함된다. 일부 경우에, 본원에서 기술되는 화합물 중 일부는 또 다른 유도체 또는 활성 화합물에 대한 전구약물이다.

[0324] 일부 실시형태에서, 하이드록실기(들), 아미노기(들) 및/또는 카복실산기(들) 중 임의의 하나는 적합한 방식으로 작용화되어 전구약물 모이어티를 제공한다. 일부 실시형태에서, 전구약물 모이어티는 전술된 바와 같다.

[0325] 추가적인 또는 추가의 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물은 대사산물을 생성할 필요가 있는 유기체에 투여 시에 대사되고 이어서 원하는 치료 효과를 포함한 원하는 효과를 생성하기 위해 사용된다.

[0326] 본원에서 개시되는 화합물의 "대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 유도체이다. 용어 "활성 대사산물"은 화합물이 대사될 때 형성되는 화합물의 생물학적 활성 유도체를 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "대사된"은 특정 물질이 유기체에 의해 변화되는 과정(가수분해 반응 및 효소에 의해 촉매화되는 반응을 포함하지만, 이에 제한되지 않음)의 전체를 지칭한다. 따라서, 효소는 화합물에 대한 특정 구조 변경을 생성할 수 있다. 예를 들어, 시토크롬 P450은 다양한 산화 및 환원 반응을 촉매화하는 반면, 우리딘 디포스페이트 글루쿠로닐트랜스퍼라제는 활성화된 글루쿠론산 분자를 방향족 알코올, 지방족 알코올, 카복실산, 아민 및 유리 설프하이드릴기로 전달하는 것을 촉매화한다. 본원에서 개시되는 화합물의 대사산물은 숙주에 화합물을 투여하고 숙주로부터 조직 샘플을 분석하거나, 또는 화합물을 시험관내 간세포와 함께 인큐베이션하고 생성된 화합물을 분석함으로써 선택적으로 확인한다.

[0327] **화합물의 합성**

[0328] 본원에서 기술되는 화학식 (I), (II), (III), (IV), (X), (XI), (XIA), (XIB), (XII), (XIIA), (XIIB), (XIII), (XIIIA), 및/또는 (XIIIB)의 화합물은 표준 합성 기술을 사용하거나 당업계에 공지된 방법을 본원에서 기술되는 방법과 함께 사용하여 합성한다.

[0329] 달리 나타내지 않는 한, 질량 분광법, NMR, HPLC, 단백질 화학, 생화학, 재조합 DNA 기술 및 약리학에 대한 통상적인 방법이 사용된다.

[0330] 화합물은, 예를 들어, 문헌[March's Advanced Organic Chemistry, 6th Edition, John Wiley and Sons, Inc.]에 기술된 것과 같은 표준 유기 화학 기술을 사용하여 제조한다. 본원에서 기술되는 합성 변환을 위한 대안적인 반응 조건, 예를 들어, 용매, 반응 온도, 반응 시간의 변경뿐만 아니라 상이한 화학 시약 및 기타 다른 반응 조건이 사용될 수 있다.

[0331] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물은 반응 도식 및 실시예에 요약되어 있는 바와 같이 합성된다.

[0332] **특정 용어**

[0333] 달리 명시되지 않는 한, 본 출원에서 사용되는 다음 용어는 아래에 주어진 정의를 갖는다. 용어 "포함하는

(including)" 및 다른 형태, 예를 들어 "포함하다("include", "includes"), 및 "포함된(included)"의 사용은 제한되지 않는다. 본원에서 사용되는 섹션 제목은 구성 목적으로만 사용되며 설명된 주제를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0334] 본원에서 사용되는 바와 같이, C_1-C_x는 C_1-C_2, C_1-C_3 . . . C_1-C_x를 포함한다. 단지 예로서, "C_1-C_4"로 지정된 기는 모이어티에 1 내지 4개의 탄소 원자가 있는 기, 즉, 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 또는 4개의 탄소 원자를 함유하는 기를 나타낸다. 따라서, 단지 예로서, "C_1-C_4 알킬"은 알킬기 내에 1 내지 4개의 탄소 원자가 있음을 나타낸다, 즉, 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, *이*소-프로필, *n*-부틸, *이*소-부틸, *sec*-부틸, 및 *t*-부틸 중에서 선택된다.

[0335] "알킬" 기는 지방족 탄화수소 그룹을 지칭한다. 알킬기는 분지형 또는 직쇄이다. 일부 실시형태에서, "알킬" 기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는다, 즉 C_1-C_{10}알킬이다. 본원에서 나타날 때마다, "1 내지 10"과 같은 수치 범위는 주어진 범위의 각각의 정수를 지칭한다; *예를 들어*, "1 내지 10개의 탄소 원자"는 알킬기가 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 3개의 탄소 원자 등에서 최대 10개의 탄소 원자로 이루어진 것을 의미하지만, 본 정의는 또한 수치 범위가 지정되지 않은 용어 "알킬"의 발생을 포함한다. 일부 실시형태에서, 알킬은 C_1-C_6알킬이다. 일 양태에서, 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, 또는 t-부틸이다. 전형적인 알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, 3급 부틸, 펜틸, 네오펜틸, 또는 헥실을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0336] "알킬렌" 기는 2가 알킬 라디칼을 지칭한다. 상기 언급된 1가 알킬기 중 임의의 것은 알킬로부터 제2 수소 원자의 추출에 의한 알킬렌일 수 있다. 일부 실시형태에서, 알킬렌은 C_1-C_6알킬렌이다. 다른 실시형태에서, 알킬렌은 C_1-C_4알킬렌이다. 전형적인 알킬렌기는 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0337] 용어 "알케닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 이중 결합이 존재하는 알킬기의 유형을 지칭한다. 일 실시형태에서, 알케닐기는 화학식 $-C(R)=CR_2$를 가지며, 여기서 R은 동일하거나 상이할 수 있는 알케닐기의 나머지 부분을 지칭한다. 일부 실시형태에서, R은 H 또는 알킬이다. 알케닐기의 비제한적 예는 $-CH=CH_2$, $-C(CH_3)=CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-C(CH_3)=CHCH_3$, 및 $-CH_2CH=CH_2$를 포함한다.

[0338] 용어 "알키닐"은 적어도 하나의 탄소-탄소 삼중 결합이 존재하는 알킬기의 유형을 지칭한다. 일 실시형태에서, 알키닐기는 화학식 $-C\equiv C-R$를 가지며, 여기서 R은 동일하거나 상이할 수 있는 알키닐기의 나머지 부분을 지칭한다. 일부 실시형태에서, R은 H 또는 알킬이다. 알키닐기의 비제한적 예는 $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$ $-C\equiv CCH_2CH_3$, $-CH_2C\equiv CH$를 포함한다.

[0339] "알콕시" 기는 (알킬)O- 기를 지칭하며, 여기서 알킬은 본원에서 정의되는 바와 같다.

[0340] 용어 "알킬아민"은 -NH(알킬), 또는 $-N(\text{알킬})_2$를 지칭한다.

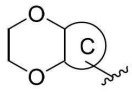
[0341] 용어 "방향족"은 4n+2 π 전자를 함유하는 비편재화된 π-전자 시스템을 갖는 평면 고리를 지칭하며, 여기서 n은 정수이다. 용어 "방향족"은 카보사이클릭 아릴("아릴", *예를 들어*, 페닐) 및 헤테로사이클릭 아릴(또는 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족") 기(*예를 들어*, 피리딘)를 모두 포함한다. 이러한 용어는 모노사이클릭 또는 융합-고리 폴리사이클릭(*즉*, 인접한 탄소 원자 쌍을 공유하는 고리) 기를 포함한다.

[0342] 용어 "카보사이클릭" 또는 "카보사이클"은 고리의 골격을 형성하는 원자가 모두 탄소 원자인 고리 또는 고리 시스템을 지칭한다. 따라서, 이러한 용어는 카보사이클릭을 고리 골격이 탄소와 다른 적어도 하나의 원자를 함유하는 "헤테로사이클릭" 고리 또는 "헤테로사이클"과 구별한다. 일부 실시형태에서, 비사이클릭 카보사이클의 2개의 고리 중 적어도 하나는 방향족이다. 일부 실시형태에서, 비사이클릭 카보사이클의 2개의 고리는 모두 방향족이다.

[0343] 본원에서 사용되는 용어 "아릴"은 고리를 형성하는 각각의 원자가 탄소 원자인 방향족 고리를 지칭한다. 일 양태에서, 아릴은 페닐 또는 나프틸이다. 일부 실시형태에서, 아릴은 페닐이다. 일부 실시형태에서, 아릴은 C_6-C_{10} 아릴이다. 구조에 따라, 아릴기는 모노라디칼 또는 디라디칼(즉, 아릴렌기)이다.

[0344] 용어 "사이클로알킬"은 고리를 형성하는 각각의 원자(즉, 골격 원자)가 탄소 원자인 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 지방족, 비-방향족 라디칼을 지칭한다. 사이클로알킬은 포화되거나 부분적으로 포화될 수 있다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은 스피로사이클릭 또는 가교된 화합물이다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은 선택적으로 방향족 고리와 융합되고, 부착 지점은 방향족 고리 탄소 원자가 아닌 탄소에 있다. 사이클로알킬기는 3 내지 10개의 고리 원자를 갖는 기를 포함한다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬기는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 스피로[2.2]펜틸, 노르보르닐 및 비사이클[1.1.1]펜틸, 비사이클로[3.3.0]옥탄, 비사이클로[4.3.0]노난, 시스-데칼린, 트랜스-데칼린, 비사이클로[2.1.1]헥산, 비사이클로[2.2.1]헵탄, 비사이클로[2.2.2]옥탄, 비사이클로[3.2.2]노난, 및 비사이클로[3.3.2]데칸, 아다만틸, 노르보르닐, 및 데칼리닐 중에서 선택된다. 일부 실시형태에서, 사이클로알킬은 C_3-C_6사이클로알킬이다.

[0345] "사이클로알킬렌"은 -사이클로알킬-, 즉, 2개의 기에 결합된 본원에서 정의되는 바와 같은 사이클로알킬 고리를 지칭한다.

[0346] "고리 C에 융합된 1,4-디옥사닐 고리"는  를 지칭한다.

[0347] "듀테로알킬"은 적어도 하나의 H가 수소의 동위원소, 즉 중수소(^{2}H) 또는 삼중수소(^{3}H)로 대체된 본원에서 정의되는 바와 같은 알킬기를 지칭한다.

[0348] "듀테로알콕시"는 적어도 하나의 H가 수소의 동위원소, 즉 중수소(^{2}H) 또는 삼중수소(^{3}H)로 대체된 본원에서 정의되는 바와 같은 알콕시기를 지칭한다.

[0349] 용어 "할로", 또는 대안적으로, "할로겐" 또는 "할라이드"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 일부 실시형태에서, 할로는 플루오로, 클로로, 또는 브로모이다.

[0350] 용어 "플루오로알킬"은 하나 이상의 수소 원자가 불소 원자로 대체된 알킬을 지칭한다. 일 양태에서, 플루오로알킬은 C_1-C_6플루오로알킬이다.

[0351] "플루오로알콕시"는 적어도 하나의 H가 불소 원자로 대체된 본원에서 정의되는 바와 같은 알콕시기를 지칭한다.

[0352] 용어 "헤테로알킬"은 알킬의 하나 이상의 골격 원자가 탄소 이외의 원자, *예를 들어*, 산소, 질소(예를 들어 -NH-, -N(알킬)-, 황, 또는 이들의 조합 중에서 선택되는 알킬기를 지칭한다. 헤테로알킬은 헤테로알킬의 탄소 원자에서 분자의 나머지 부분에 부착된다. 일 양태에서, 헤테로알킬은 C_1-C_6헤테로알킬이다.

[0353] 이러한 헤테로알킬의 예는, 예를 들어, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, 및 $-CH_2SCH_3$이다.

[0354] 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 고리(들)에 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 헤테로방향족 고리(헤테로아릴로도 알려짐) 및 헤테로사이클로알킬 고리(헤테로지환족기로도 알려짐)를 지칭하며, 여기서 고리(들)의 각각의 헤테로원자는 O, S 및 N으로부터 선택되고, 각각의 헤테로사이클릭 기는 그의 고리 시스템에 3 내지 10개의 원자를 가지나, 단 임의의 고리는 2개의 인접한 O 또는 S 원자를 함유하지 않는다. 비-방향족 헤테로사이클릭 기(헤테로사이클로알킬로도 알려짐)는 그의 고리 시스템에 3 내지 10개의 원자를 갖는 고리를 포함하며, 방향족 헤테로사이클릭 기는 그의 고리 시스템에 5 내지 10개의 원자를 갖는 고리를 포함한다. 헤테로사이클릭 기는 벤조-융합된 고리 시스템을 포함한다. 비-방향족 헤테로사이클릭 기의 예는 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 디하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 옥사졸리디노닐, 테트라하이드로피라닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 티오크사닐, 피페라지닐, 아지리디닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 호모피페리디닐, 옥세파닐, 티에파닐, 옥사제피닐, 디아제피닐, 티아제피닐, 1,2,3,6-테트라하이드로피리디닐, 피롤린-2-일, 피롤린-3-일, 인돌리닐, 2H-피라닐, 4H-피라닐, 디옥사닐, 1,3-디옥솔라닐, 피라졸리닐, 디티아닐, 디티올라닐, 디하이드로피라닐, 디하이드로티에닐, 디하이드로푸라닐, 피라졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 3-아자비사이클로[3.1.0]헥사닐, 3-아자비사이클로[4.1.0]헵타닐, 3H-인돌릴, 인돌린-2-오닐, 이소인돌린-1-오닐, 이소인돌린-1,3-디오닐, 3,4-디하이드로이소퀴놀린-1(2H)-오닐, 3,4-디하이드로퀴놀린-2(1H)-오닐, 이소인돌린-1,3-디티오닐, 벤조[d]옥사졸

-2(3H)-오닐, 1H-벤조[d]이미다졸-2(3H)-오닐, 벤조[d]티아졸-2(3H)-오닐, 및 퀴놀리지닐이다. 방향족 헤테로사이클릭 기의 예는 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 인돌릴, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 신놀리닐, 인다졸릴, 인돌리지닐, 프탈라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 이소인돌릴, 프테리디닐, 퓨리닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 푸라자닐, 벤조푸라자닐, 벤조티오페닐, 벤조티아졸릴, 벤즈옥사졸릴, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 및 푸로피리디닐이다. 전술한 기들은 가능한 경우 C-부착(또는 C-연결)되거나 또는 *N*-부착된다. 예를 들어, 피롤로부터 유도되는 기는 피롤-1-일(*N*-부착) 또는 피롤-3-일(C-부착)을 모두 포함한다. 또한, 이미다졸로부터 유도되는 기는 이미다졸-1-일 또는 이미다졸-3-일(모두 *N*-부착됨) 또는 이미다졸-2-일, 이미다졸-4-일 또는 이미다졸-5-일(모두 C-부착됨)을 포함한다. 헤테로사이클릭 기는 벤조-융합된 고리 시스템을 포함한다. 비-방향족 헤테로사이클은 피롤리딘-2-온과 같은 1개 또는 2개의 옥소(=O) 모이어티로 선택적으로 치환된다. 일부 실시형태에서, 비사이클릭 헤테로사이클의 2개의 고리 중 적어도 하나는 방향족이다. 일부 실시형태에서, 비사이클릭 헤테로사이클의 2개의 고리는 모두 방향족이다. 용어 "헤테로아릴" 또는, 대안적으로, "헤테로방향족"은 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 하나 이상의 고리 헤테로원자를 포함하는 아릴기를 지칭한다. 헤테로아릴기의 예시적인 예는 모노사이클릭 헤테로아릴 및 비사이클릭 헤테로아릴을 포함한다. 모노사이클릭 헤테로아릴은 피리디닐, 이미다졸릴, 피리미디닐, 피라졸릴, 트리아졸릴, 피라지닐, 테트라졸릴, 푸릴, 티에닐, 이속사졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이소티아졸릴, 피롤릴, 피리다지닐, 트리아지닐, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 및 푸라자닐을 포함한다. 비사이클릭 헤테로아릴은 인돌리진, 인돌, 벤조푸란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 퓨린, 퀴놀리진, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘, 및 프테리딘을 포함한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 고리에 0 내지 4개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 고리에 1 내지 4개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 고리에 0 내지 4개의 N 원자, 0 내지 1개의 O 원자 및 0 내지 1개의 S 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 고리에 1 내지 4개의 N 원자, 0 내지 1개의 O 원자 및 0 내지 1개의 S 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 헤테로아릴은 C_1-C_9헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 모노사이클릭 헤테로아릴은 C_1-C_5헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 모노사이클릭 헤테로아릴은 5-원 또는 6-원 헤테로아릴이다. 일부 실시형태에서, 비사이클릭 헤테로아릴은 C_6-C_9헤테로아릴이다.

[0355] "헤테로사이클로알킬" 또는 "헤테로지환족" 기는 질소, 산소 및 황으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자를 포함하는 사이클로알킬기를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 아릴 또는 헤테로아릴과 융합된다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 옥사졸리디노닐, 피롤리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 피페리디닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 피페라지닐, 피페리딘-2-오닐, 피롤리딘-2,5-디티오닐, 피롤리딘-2,5-디오닐, 피롤리디노닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리딘-2-오닐, 또는 티아졸리딘-2-오닐이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬의 황 원자는 산화되지 않는다. 용어 헤테로지환족은 또한 단당류, 이당류 및 올리고당류를 포함하지만 이에 제한되지 않는 탄수화물의 모든 고리 형태를 포함한다. 일 양태에서, 헤테로사이클로알킬은 C_2-C_{10}헤테로사이클로알킬이다. 다른 양태에서, 헤테로사이클로알킬은 C_4-C_{10}헤테로사이클로알킬이다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리에 0 내지 2개의 N 원자를 함유한다. 일부 실시형태에서, 헤테로사이클로알킬은 고리에 0 내지 2개의 N 원자, 0 내지 2개의 O 원자 및 0 내지 1개의 S 원자를 함유한다.

[0356] 용어 "결합" 또는 "단일 결합"은 2개의 원자, 또는 결합에 의해 연결된 원자가 더 큰 하위 구조의 일부로 간주될 때 2개의 모이어티 사이의 화학 결합을 지칭한다. 일 양태에서, 본원에서 기술되는 기가 결합인 경우, 언급된 기가 존재하지 않음으로써 나머지 확인된 기들 사이에서 결합이 형성될 수 있다.

[0357] 용어 "모이어티"는 분자의 특정 분절 또는 작용기를 지칭한다. 화학적 모이어티는 종종 분자 내에 매립되거나 분자에 부착된 인식되는 화학적 엔티티이다.

[0358] 용어 "선택적으로 치환된" 또는 "치환된"은 언급된 기가 할로겐, -CN, $-NH_2$, -NH(알킬), $-N(\text{알킬})_2$, -OH, $-CO_2H$, $-CO_2$알킬, $-C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(알킬), $-C(=O)N(\text{알킬})_2$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NH(\text{알킬})$, $-S(=O)_2N(\text{알킬})_2$, 알킬, 사이클로알킬, 플루오로알킬, 헤테로알킬, 알콕시, 플루오로알콕시, 헤테로사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아릴옥시, 알킬티오, 아릴티오, 알킬설폭사이드, 아릴설폭사이드, 알킬설폰, 및 아릴설폰으로부터 개별적으로 및 독립적으로 선택되는 하나 이상의 부수적인 기(들)로 선택적으로 치환되는 것을 의미한다. 일부 다른 실시형태에서, 선택적 치환기는 할로겐, -CN, $-NH_2$, $-NH(CH_3)$, $-N(CH_3)_2$, -OH, $-CO_2H$, $-CO_2(C_1$-C_4알킬), $-C(=O)NH_2$,

-C(=O)NH(C_1-C_4알킬), -C(=O)N(C_1-C_4알킬)$_2$, -S(=O)$_2$NH$_2$, -S(=O)$_2$NH(C_1-C_4알킬), -S(=O)$_2$N(C_1-C_4알킬)$_2$, C_1-C_4알킬, C_3-C_6사이클로알킬, C_1-C_4플루오로알킬, C_1-C_4헤테로알킬, C_1-C_4알콕시, C_1-C_4플루오로알콕시, -SC_1-C_4알킬, -S(=O)C_1-C_4알킬, 및 -S(=O)$_2C_1$-C_4알킬로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시형태에서, 선택적 치환기는 할로겐, -CN, -NH$_2$, -OH, -NH(CH_3), -N(CH_3)$_2$, -CH_3, -CH_2CH_3, -CF_3, -OCH_3, 및 -OCF_3로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시형태에서, 치환된 기는 전술한 기들 중 1개 또는 2개로 치환된다. 일부 실시형태에서, 지방족 탄소 원자(아사이클릭 또는 사이클릭) 상의 선택적 치환기는 옥소(=O)를 포함한다.

[0359] 본원에서 사용되는, 제형, 조성물 또는 성분과 관련한 용어 "허용되는(acceptable)"은 치료받는 대상체의 전반적인 건강에 지속적으로 유해한 영향을 미치지 않는다는 것을 의미한다.

[0360] 본원에서 사용되는 용어 "조절하다"는 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하여 표적의 활성을 변경하는, 예를 들어 표적의 활성을 향상시키거나, 표적의 활성을 억제하거나, 표적의 활성을 제한하거나, 또는 표적의 활성을 확장하는 것을 의미한다. 일부 실시형태에서, "조절하다"는 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하여 수용체 활성을 감소시키거나 억제하는 것을 의미한다.

[0361] 본원에서 사용되는 용어 "조절제"는 표적과 직접적으로 또는 간접적으로 상호작용하는 분자를 지칭한다. 상호작용은 작용제, 부분 작용제, 역작용제, 길항제, 또는 이들의 조합의 상호작용을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 조절제는 길항제이다. 수용체 길항제는 수용체 활성의 억제제이다. 길항제는 수용체에 결합하는 리간드를 모방하고 천연 리간드에 의한 수용체 활성화를 방지한다. 활성화를 방지하면 많은 영향을 미칠 수 있다. 수용체에 결합하는 천연 작용제가 세포 기능을 증가시키는 경우, 이러한 수용체에 결합하여 차단하는 길항제는 기능을 감소시킨다.

[0362] 본원에서 사용되는 용어 "투여하다", "투여하는", "투여" 등은 원하는 생물학적 작용 부위에 화합물 또는 조성물을 전달하기 위해 사용될 수 있는 방법을 지칭한다. 이러한 방법은 경구 경로, 십이지장내 경로, 비경구 주사(정맥내, 피하, 복강내, 근육내, 혈관내 또는 주입을 포함함), 국소 투여 및 직장 투여를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 당업자는 본원에서 기술되는 화합물 및 방법과 함께 사용될 수 있는 투여 기술에 익숙하다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물 및 조성물은 경우 투여된다.

[0363] 본원에서 사용되는 용어 "공동-투여" 등은 선택된 치료제를 단독 환자에게 투여하는 것을 포함하는 것을 의미하고, 약제가 동일하거나 상이한 투여 경로에 의해 또는 동일하거나 상이한 시간에 투여되는 치료 요법을 포함하는 것으로 의도된다.

[0364] 본원에서 사용되는 용어 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은, 치료중인 질병 또는 상태의 증상 중 하나 이상을 어느 정도 범위까지 경감시킬 수 있는, 투여되는 약제 또는 화합물의 충분한 양을 지칭한다. 결과는 질병의 징후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 완화, 또는 생물학적 시스템의 다른 원하는 변경을 포함한다. 예를 들어, 치료 용도를 위한 "유효량"은 질병 증상의 임상적으로 유의미한 감소를 제공하는 데 필요한 본원에서 개시되는 바와 같은 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별 사례에서 적절한 "유효한" 양은 용량 증량 연구와 같은 기술을 사용하여 선택적으로 결정된다.

[0365] 본원에서 사용되는 용어 "향상시키다" 또는 "향상시키는"은 원하는 효과의 효능 또는 지속 기간을 증가시키거나 연장시키는 것을 의미한다. 따라서, 치료제의 효과를 향상시키는 것과 관련하여, 용어 "향상"은 시스템에 대한 다른 치료제의 효과를 효능 또는 지속 기간 면에서 증가시키거나 연장시키는 능력을 지칭한다. 본원에서 사용되는 "향상-유효량"은 원하는 시스템에서 또 다른 치료제의 효과를 증진시키기에 적합한 양을 의미한다.

[0366] 용어 "키트" 및 "제조 물품"은 동의어로 사용된다.

[0367] 용어 "대상" 또는 "환자"는 포유동물을 포함한다. 포유동물의 예는 포유동물 부류의 임의의 구성원: 인간, 침팬지와 같은 비-인간 영장류, 및 기타 유인원 및 원숭이 종; 소, 말, 양, 염소, 돼지와 같은 농장 동물; 토끼, 개, 및 고양이와 같은 애완용 동물; 쥐, 마우스 및 기니아 피그 등과 같은 설치류를 포함하는 실험용 동물을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일 양태에서, 포유동물은 인간이다.

[0368] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 질병 또는 상태의 적어도 하나의 증상을 경감, 약화 또는 완화하거나, 추가적인 증상을 예방하거나, 질병 또는 상태를 억제하는, 예를 들어, 질병 또는 상태의 발달을 정지시키거나, 질병 또는 상태를 완화하거나, 질병 또는 상태의 퇴행을 유발하거나, 질병 또는 상태로 인해 유발되는 상태를 완화하거나, 또는 질병 또는 상태의 증상을 예방적으로 및/또는 치료적으로 중단시키는

것을 포함한다.

[0369] **약학 조성물**

[0370] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물은 약학 조성물로 제형화된다. 약학 조성물은 활성 화합물을 약학적으로 사용되는 제제로 가공하는 것을 용이하게 하는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 불활성 성분을 사용하여 통상적인 방식으로 제형화된다. 적절한 제형은 선택된 투여 경로에 따라 달라진다. 본원에서 기술되는 약학 조성물의 개요는, 예를 들어, 이러한 개시내용을 위해 본원에서 참고로 포함되는 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)]; 문헌[Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975]; 문헌[Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980]; 및 문헌[Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999)]에서 발견된다.

[0371] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물은 단독으로 또는 약학 조성물에서 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 또는 희석제와 조합하여 투여된다. 본원에서 기술되는 화합물 및 조성물의 투여는 화합물을 작용 부위로 전달할 수 있는 임의의 방법에 의해 달성될 수 있다. 이러한 방법은 장관 경로(경구, 위 또는 십이지장 공급관, 직장 좌약 및 직장 관장을 포함함)를 통한 전달, 비경구 경로(동맥내, 심장내, 피내, 십이지장내, 골수내, 근육내, 골내, 복강내, 척수강내, 혈관내, 정맥내, 유리체강내, 경막외 및 피하 주사 또는 주입을 포함한 주사 또는 주입), 흡입, 경피, 경점막, 설하, 협측 및 국소(표피, 진피, 관장, 점안액, 점이액, 비강내, 질을 포함함) 투여를 포함하지만, 이에 제한되지 않으며, 가장 적합한 경로는 예를 들어 수용자의 상태 및 장애에 따라 달라질 수 있다. 단지 예로서, 본원에서 기술되는 화합물은, 예를 들어, 수술 중 국소 주입, 크림 또는 연고와 같은 국소 적용, 주사, 카테터 또는 임플란트에 의해 치료를 필요로 하는 부위에 국소적으로 투여될 수 있다. 투여는 또한 병든 조직 또는 기관의 부위에 직접 주사에 의해 실시될 수 있다.

[0372] 일부 실시형태에서, 경구 투여에 적합한 약학 조성물은 각각 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유하는 캡슐, 카세제 또는 정제와 같은 개별 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액으로서; 또는 수중유 액체 에멀젼 또는 유중수 액체 에멀젼으로서 제공된다. 일부 실시형태에서, 활성 성분은 볼루스(bolus), 연질약 또는 페이스트로 제공된다.

[0373] 경구적으로 사용될 수 있는 약학 조성물은 정제, 젤라틴으로 만든 푸시-핏(push-fit) 캡슐, 뿐만 아니라 젤라틴 및 가소제, 예를 들어 글리세롤 또는 소르비톨로 만든 연질 밀봉 캡슐을 포함한다. 정제는 선택적으로는 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형하여 제조할 수 있다. 압축 정제는 선택적으로는 결합제, 불활성 희석제, 또는 윤활제, 계면 활성제 또는 분산제와 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동성 형태의 활성 성분을 적절한 기계에서 압축함으로써 제조할 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화된 화합물의 혼합물을 적절한 기계에서 성형함으로써 제조할 수 있다. 일부 실시형태에서, 정제는 코팅되거나 스코어링되고 그 안의 활성 성분의 느린 방출 또는 제어 방출을 제공하도록 제형화된다. 경구 투여를 위한 모든 제형은 이러한 투여에 적합한 투여형이어야 한다. 푸시-핏 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 예를 들어, 활석 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 선택적으로는 안정화제와 혼합된 활성 성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 지방 오일, 액체 파라핀, 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁된다. 일부 실시형태에서, 안정화제가 첨가된다. 당의정 코어에는 적절한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위해, 아라비아 검, 활석, 폴리비닐 피롤리돈, 카보폴 겔, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 함유할 수 있는 농축된 당 용액이 사용될 수 있다. 활성 화합물 투여량의 다양한 조합을 식별하거나 특성화하기 위해 염료 또는 안료를 정제 또는 당의정 코팅에 첨가할 수 있다.

[0374] 일부 실시형태에서, 약학 조성물은 주사, 예를 들어, 볼루스 주사 또는 연속 주입에 의해 비경구 투여용으로 제형화된다. 주사용 제형은 첨가된 보존제와 함께 단위 투여형, 예를 들어, 앰플 또는 다회-용량 용기로 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀젼과 같은 형태를 취할 수 있으며, 현탁제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 조성물은 단위 용량 또는 다중 용량 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알로 제공될 수 있으며, 분말 형태로 또는 사용 직전에 단지 멸균 액체 담체, 예를 들어, 식염수 또는 멸균 발열 물질이 없는 물의 첨가만을 필요로 하는 동결 건조된(냉동 건조된) 상태로 보관할 수 있다. 즉석 주사 용액 및 현탁액은 전술된 종류의 멸균 분말, 과립 및 정제로부터 제조될 수 있다.

[0375] 비경구 투여용 약학 조성물은 항산화제, 완충제, 세균발육저지제 및 제형이 의도된 수용자의 혈액과 등장성이

되도록 만드는 용질을 함유할 수 있는 활성 화합물의 수성 및 비수성(유성) 멸균 주사 용액; 및 현탁제 및 증점제를 포함할 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액을 포함한다. 적합한 친유성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예를 들어, 참기름 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들어, 에틸올레이트 또는 트리글리세리드 또는 리포솜을 포함한다. 수성 주사 현탁액은 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 또는 덱스트란과 같이 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 고농축 용액의 제조를 가능하게 하기 위해 화합물의 용해도를 증가시키는 적합한 안정화제 또는 제제를 함유할 수 있다.

[0376] 특히 전술된 성분 이외에, 본원에서 기술되는 화합물 및 조성물은 해당 제형의 유형을 고려하여 당업계에 통상적인 다른 제제를 포함할 수 있으며, 예를 들어 경구 투여에 적합한 것들은 향미제를 포함할 수 있음을 이해해야 한다.

[0377] **치료 방법**

[0378] 본원에서 개시되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체는 칸나비노이드 수용체의 조절에 유용하다. 일부 실시형태에서, 화합물 및 방법에 의해 조절되는 칸나비노이드 수용체는 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R)이다.

[0379] CB_2R 활성의 조절과 관련되거나 이로부터 이익을 얻게될 하나 이상의 질병 또는 장애를 치료하는 데 유용한 CB_2R 조절제가 본원에서 제공된다.

[0380] 일부 실시형태에서, 질병 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에서 기술되며, 여기서 질병 또는 장애는 암, 과증식성 장애, 자가면역 장애, 또는 염증성 장애이다.

[0381] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물, 또는 그의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R)의 활성을 조절하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0382] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물, 또는 그의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R)의 작용에 의해 매개되는 포유동물의 질병 또는 장애를 치료하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0383] 일부 실시형태에서, 선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 조절제를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 암을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시형태에서, 선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 조절제는 선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 길항제이다. 일부 실시형태에서, 선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 조절제는 선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 역작용제이다.

[0384] 일부 실시형태에서, 선택적 칸나비노이드 2 수용체(CB_2R) 조절제는 본원에서 기술되는 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체이다.

[0385] 일부 실시형태에서, CB_2R 길항제 또는 CB_2R 역작용제를 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 암을 치료하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 실시형태에서, CB_2R 길항제 또는 CB_2R 역작용제는 본원에서 기술되는 화합물, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체이다.

[0386] 일부 실시형태에서, CB_2R 길항제 또는 CB_2R 역작용제는 5-(4-클로로-3-메틸페닐)-1-[(4-메틸페닐)메틸]-N-[(1S,2S,4R)-1,3,3-트리메틸비사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-1H-피라졸-3-카복스아미드(SR144528), [6-요오도-2-메틸-1-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-1H-인돌-3-일](4-메톡시페닐)-메탄온(AM630), 또는 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-1,2-디하이드로-7-메톡시-2-옥소-8-(펜틸옥시)-3-퀴놀린카복사미드(JTE 907), 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체이다.

[0387] 전술한 실시형태 중 일부 또는 임의의 실시형태에서, 암은 고형 종양이다.

[0388] 전술한 실시형태 중 일부 또는 임의의 실시형태에서, 암은 방광암, 결장암, 뇌암, 유방암, 자궁내막암, 심장암, 신장암, 폐암, 간암, 자궁암, 혈액 및 림프암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 갑상선암, 또는 피부암이다.

[0389] 전술한 실시형태 중 일부 또는 임의의 실시형태에서, 암은 전립선암, 유방암, 결장암, 또는 폐암이다.

[0390] 전술한 실시형태 중 일부 또는 임의의 실시형태에서, 암은 육종, 암종 또는 림프종이다.

[0391] 전술한 실시형태 중 일부 또는 임의의 실시형태에서, 방법은 적어도 하나의 추가 요법을 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[0392] 전술한 실시형태 중 일부 또는 임의의 실시형태에서, 방법은 적어도 하나의 면역 체크포인트 억제제를 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다. 전술한 실시형태 중 일부 또는 임의의 실시형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-PD-1 제제 또는 항-PD-L1 제제이다. 전술한 실시형태 중 일부 또는 임의의 실시형태에서, 항-PD-1 제제 또는 항-PD-L1 제제는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 세미플리맙, 라브롤리주맙, 아벨루맙, 두르발루맙 또는 아테졸리주맙이다.

[0393] 일부 실시형태에서, 포유동물은 인간이다.

[0394] **항-PD-1/항-PD-L1 제제**

[0395] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물(즉, CB_2R 길항제 또는 역작용제), 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 면역 체크포인트 억제제와 조합하여 투여된다. 면역 체크포인트 억제제는 항-PD-1, 항-PD-L1, 또는 프로그램된 세포사 단백질 1의 항-리간드 2(anti-ligand 2 of programmed cell death protein 1(PD-L2)) 제제/억제제를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에서, 면역 체크포인트 억제제는 항-PD-1, 항-PD-L1, 또는 프로그램된 세포사 단백질 1(PD-L2)의 항-리간드 2 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0396] 본원에서 사용되는 "PD-1" 또는 "PD1"은 프로그램된 사멸(Programmed Death) 1(PD-1) 수용체를 지칭한다. 다른 이름으로는 프로그램된 세포사 단백질 1 및 CD279(분화 클러스터 279)를 포함한다. PD-1은 2개의 리간드 PD-L1 및 PD-L2를 갖는다. 일부 실시형태에서, PD-1을 약물 표적화(targeting)하면 종양 미세환경에서 면역 기능을 회복한다.

[0397] 본원에서 사용되는 "PD-L1" 또는 "PDL1"은 프로그램된 사멸 리간드 1(PD-L1)을 지칭한다.

[0398] 본원에서 사용되는 "PD-L2" 또는 "PDL2"는 프로그램된 사멸 리간드 2(PD-L2)를 지칭한다.

[0399] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 또는 항-PDL-1 제제는 항체, 펩티드, 소분자 또는 핵산이다.

[0400] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물(즉, CB_2R 길항제 또는 역작용제), 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 항-PD-1 또는 항-PD-L1 제제와 조합하여 투여된다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 제제는 항-PD-1 항체이다. 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 제제는 항-PD-L1 항체이다.

[0401] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물(즉, CB_2R 길항제 또는 역작용제), 또는 그의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용하기 위한 항 PD-1 제제는 니볼루맙, 펨브롤리주맙, 아테졸리주맙, 더발루맙, 피딜리주맙, 아벨루맙, TSR-042, PDR-001, 티스렐리주맙(BGB-A317), 세미플리맙(REGN2810), LY-3300054, JNJ-63723283, MGA012, BI-754091, IBI-308, 캄렐리주맙(HR-301210), BCD-100, JS-001, CX-072, BGB-A333, AMP-514 (MEDI-0680), AGEN-2034, CSIOOI, Sym-021, SHR-1316, PF-06801591, LZM009, KN-035, AB122, 제놀림주맙(CBT-501), FAZ-053, CK-301, AK 104, 또는 GLS-010, BGB-108, SHR-1210, PDR-001, PF-06801591, STI-1110, mDX-400, 스파르탈리주맙(PDR001), 캄렐리주맙 (SHR1210), 신틸리맙(IBI308), 티스렐리주맙(BGB-A317), 토리팔리맙(JS 001), 도스타리맙(TSR-042, WBP-285), INCMGA00012(MGA012), AMP-224, 또는 AMP-514(MEDI0680).

[0402] 일부 실시형태에서, 항 PD-1 제제는 항 PD-1 항체이다.

[0403] "항-PD-1 항체"는 프로그램된 사멸 단백질 1(PD1)에 대한 항체를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 그의 추정 리간드 중 임의의 하나 이상에 대한 PD-1의 결합을 차단하는 PD-1의 에피토프(epitope)에 결합한다. 일부 실시형태에서, 항-PD1 항체는 PD-L1 및/또는 PD-L2에 대한 PD-1의 결합을 차단하는 PD-1 단백질의 에피토프에 결합한다.

[0404] 예시적인 항-PD-1 항체는 완전 인간 IgG4 항-PD-1 모노클로날 항체인 니볼루맙/MDX-1106/BMS-9300/ONO1152; 인간화된 IgG1 모노클로날 항체인 피딜리주맙(MDV9300/CT-011); 인간화된 모노클로날 IgG4 항체인 펨브롤리주맙(MK-3475/펨브롤리주맙/람브롤리주맙); 더발루맙(MEDI-4736) 및 아테졸리주맙을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0405] 일부 실시형태에서, 항-PD-1 항체는 니볼루맙(OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb), 펨브롤리주맙(KEYTRUDA®,

Merck), 세미플리맙(Libtayo), 라브롤리주맙(Merck), 또는 BGB-A317이다.

[0406] 일부 실시형태에서, 항-PD1 항체는 미국 특허 제7,029,674호, 제7,488,802호, 제7,521,051호, 제8,008,449호, 제8,354,509호, 제8,617,546호, 제8,709,417호, 또는 국제공개 WO2014/179664호에 제시된 항체이다.

[0407] 본원에서 사용되는 용어 "항체" 및 "항체들"은 본원에서 개시되는 의학적 용도에 적합할 수 있는 IgG, IgM, IgA, IgD, 및 IgE, 또는 그의 분절을 포함하는 모든 유형의 면역글로불린을 포함한다. 항체는 모노클로날 또는 폴리클로날일 수 있으며, 예를 들어, 마우스, 래트, 토끼, 말, 또는 인간을 포함하는 임의의 종의 기원(origin)일 수 있다. 본 개시내용에서 사용되는 항체에 의해 결합된 단백질 또는 에피토프, 예를 들어 PD-L1 또는 PD-1에 대한 특이적 결합을 유지하는 항체 분절은 용어 "항체"의 범위 내에 포함된다. 항체는 특히 치료 목적으로 사용되는 경우 키메라 또는 인간화될 수 있다. 항체 및 항체 분절은 다양한 방법을 사용하여 얻거나 제조할 수 있다.

[0408] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물(즉, CB_2R 길항제 또는 역작용제), 또는 그의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용하기 위한 항 PD-1 제제는 아테졸리주맙, 아벨루맙, AMP-224, MEDI-0680, RG-7446, GX-P2, 더발루맙, KY-1003, KD-033, MSB-0010718C, TSR-042, ALN-PDL, STI-A1014, CX-072, BMS-936559, KN035, CK-301(Checkpoint Therapeutics), AUNP12, CA-170(Aurigene/Curis), MEDI4736, MSB0010718C, MDX 1105-01 및 BMS-986189이다.

[0409] 일부 실시형태에서, 항 PD-L1 제제는 항 PD-L1 항체이다.

[0410] "항-PD-L1 항체"는 프로그램된 사멸 리간드 1(PD-L1)에 대한 항체를 지칭한다.

[0411] 본원에서 기술되는 화합물(즉, CB_2R 길항제 또는 역작용제), 또는 그의 약학적으로 허용되는 염과 조합하여 사용하기 위한 항-PD-L1 항체는 아벨루맙; 완전 인간 IgG4 항체인 BMS-936559; 인간 모노클로날 항체인 아테졸리주맙(MPDL3280A/RG-7446); MEDI4736; MSB0010718C, 및 MDX 1105-01을 포함한다.

[0412] 일부 실시형태에서, 항-PD-L1 항체는 아벨루맙(Bavencio®, Merck KGA/Pfizer), 더발루맙(AstraZeneca) 및 아테졸리주맙(TECENTRIQ®, Roche)이다.

[0413] 추가의 예시적인 항체는 미국 특허 제8,217,149호, 제8,383,796호, 제8,552,154호 및 제8,617,546호에 제시된 항체를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0414] 펩티드 항-PD-1/PD-L1 제제는 AUNP12(Aurigene and Laboratoires Pierre Fabre의 29량체 펩티드), CA-170(Aurigene/Curis), BMS-986189(BMS의 거대고리 펩티드)를 포함한다.

[0415] 소분자 항-PD-1/PD-L1 제제는 국제공개 WO/2020/086556호, 국제공개 WO/2020/014643호, 국제공개 WO/2019/204609호, 국제공개 WO/2019/160882호, 국제공개 WO/2018/195321호, 국제공개 WO2018026971호, 미국 특허출원공개 US20180044329호, 미국 특허출원공개 US20180044305호, 미국 특허출원공개 US20180044304호, 미국 특허출원공개 US20180044303호, 미국 특허출원공개 US20180044350호, 미국 특허출원공개 US20180057455호, 미국 특허출원공개 US20180057486호, 미국 특허출원공개 US20180045142호, 국제공개 WO20180044963호, 국제공개 WO2018044783호, 국제공개 WO2018009505호, 국제공개 WO20180044329호, 국제공개 WO2017066227호, 국제공개 WO2017087777호, 미국 특허출원공개 US20170145025호, 국제공개 WO2017079669호, 국제공개 WO2017070089호, 미국 특허출원공개 US2017107216호, 국제공개 WO2017222976호, 미국 특허출원공개 US20170262253호, 국제공개 WO2017205464호, 미국 특허출원공개 US20170320875호, 국제공개 WO2017192961호, 국제공개 WO2017112730호, 미국 특허출원공개 US20170174679호, 국제공개 WO2017106634호, 국제공개 WO2017202744호, 국제공개 WO2017202275호, 국제공개 WO2017202273호, 국제공개 WO2017202274호, 국제공개 WO2017202276호, 국제공개 WO2017180769호, 국제공개 WO2017118762호, 국제공개 WO2016041511호, 국제공개 WO2016039749호, 국제공개 WO2016142835호, 국제공개 WO2016142852호, 국제공개 WO2016142886호, 국제공개 WO2016142894호, 및 국제공개 WO2016142833호에 기술된 것들을 포함한다. 일부 실시형태에서, 소분자 항-PD-1/PD-L1 제제는 GS-4224이다. 일부 실시형태에서, GS-4224는 약 400 mg 내지 약 1000 mg으로 투여된다.

[0416] **투약 및 치료 요법**

[0417] 일 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 CB_2R 활성의 억제 또는 감소로부터 이익을 얻을 포유동물의 질병 또는 상태를 치료하기 위한 약제의 제조에 사용된다. 이러한 치료를 필요로 하는 포유동물에서 본원에서 기술되는 임의의 질병 또는 상태를 치료하는 방법은 본원에서 기술되는 적어도

하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 활성 대사산물, 전구약물, 또는 약학적으로 허용되는 용매화물을 포함하는 약학 조성물을 상기 포유동물에게 치료학적 유효량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0418] 특정 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물(들)을 함유하는 조성물은 예방 및/또는 치료적 치료를 위해 투여된다. 특정 치료학적 적용에서, 조성물은 질병 또는 상태의 적어도 하나의 증상을 치료하거나 적어도 부분적으로 정지시키기에 충분한 양으로 이미 질병 또는 상태를 앓고 있는 포유동물에게 투여된다. 이러한 사용에 효과적인 양은 질병 또는 상태의 중증도 및 과정, 이전 요법, 포유동물의 건강 상태, 체중 및 약물에 대한 반응, 및 담당 의사의 판단에 따라 달라진다. 치료학적 유효량은 용량 증량 및/또는 용량 범위 임상 시험을 포함하는 방법에 의해 선택적으로 결정되지만, 이에 제한되지 않는다.

[0419] 예방적 적용에서, 본원에서 기술되는 화합물을 함유하는 조성물은 특정 질병, 장애 또는 상태에 걸리기 쉽거나 달리는 걸릴 위험이 있는 포유동물에게 투여된다. 이러한 양은 "예방적 유효량 또는 용량"으로 정의된다. 이러한 용도에서, 정확한 양은 포유동물의 건강 상태, 체중 등에 따라 달라진다. 포유동물에서 사용되는 경우, 이러한 사용에 유효한 양은 질병, 장애 또는 상태의 중증도 및 과정, 이전 요법, 포유동물의 건강 상태 및 약물에 대한 반응, 및 담당 의사의 판단에 따라 달라질 것이다. 일 양태에서, 예방적 치료는 이전에 치료되는 질병의 적어도 하나의 증상을 경험했고 현재 차도가 있는 상태에 있는 포유동물에게 질병 또는 상태의 증상이 재발을 방지하기 위해 본원에서 기술되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0420] 포유동물의 상태가 호전되지 않는 특정 실시형태에서, 담당 의사의 재량에 따라, 화합물의 투여는 만성적으로, 즉, 포유동물의 수명 전체를 포함하는 장기간에 걸쳐, 포유동물의 질병 또는 상태의 증상을 개선하거나 그렇지 않으면 제어 또는 제한하기 위해 투여된다.

[0421] 포유동물의 상태가 호전되는 특정 실시형태에서, 투여되는 약물의 용량은 일시적으로 감소되거나 특정 기간 동안 일시적으로 중단된다(즉, "휴약기"). 특정 실시형태에서, 휴약기의 기간은 2일 내지 1년, 예를 들어 단지 예로서 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 10일, 12일, 15일, 20일, 28일, 또는 28일 초과이다. 휴약기 동안의 용량 감소는 단지 예로서 10% 내지 100%, 예를 들어 단지 예로서 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 및 100%이다.

[0422] 환자의 상태가 호전되면, 필요한 경우 유지 용량이 투여된다. 이어서, 특정 실시형태에서, 투여량 또는 투여 빈도 또는 둘 모두 증상의 함수로서, 개선된 질병, 장애 또는 상태가 유지되는 수준까지 감소된다. 그러나, 특정 실시형태에서, 포유동물은 임의의 증상 재발에 따라 장기적으로 간헐적 치료를 필요로 한다.

[0423] 이러한 양에 해당하는 소정의 제제의 양은 특정 화합물, 질병 상태 및 그의 중증도, 치료를 필요로 하는 대상체 또는 숙주의 아이덴티티(예를 들어, 체중, 성별)와 같은 인자에 따라 달라지지만, 그럼에도 불구하고, 예를 들어, 투여되는 특정 제제, 투여 경로, 치료할 상태, 및 치료할 대상체 또는 숙주를 포함하는 경우를 둘러싼 특정 상황에 따라 결정된다.

[0424] 그러나 일반적으로, 성인 인간의 치료에 사용되는 용량은 전형적으로 1일 0.01 mg 내지 5000 mg의 범위이다. 일 양태에서, 성인 인간의 치료에 사용되는 용량은 1일 약 1 mg 내지 약 1000 mg이다. 일 실시형태에서, 원하는 용량은 단일 용량으로 또는 동시에 또는 적절한 간격으로, 예를 들어 1 일 2, 3, 4개 또는 그 초과의 하위 용량으로 투여되는 분할 용량으로 편리하게 제공된다.

[0425] 일 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염에 적절한 1일 투여량은 체중당 약 0.01 내지 약 50 mg/kg이다. 일부 실시형태에서, 1일 투여량 또는 투여형의 활성제의 양은 개별 치료 요법에 관한 다수의 변수에 기초하여 본원에서 지시되는 범위보다 더 적거나 더 많다. 다양한 실시형태에서, 1일 및 단위 투여량은 사용되는 화합물의 활성, 치료하고자 하는 질병 또는 상태, 투여 방식, 개별 대상체의 요건, 치료하고자 하는 질병 또는 상태의 중증도 및 의사의 판단을 포함하는 다수의 변수에 따라 변경되지만, 이에 제한되지 않는다.

[0426] 이러한 치료 요법의 독성 및 치료 효능은 LD_{50} 및 ED_{50}의 결정을 포함하는 세포 배양 또는 실험 동물에서의 표준 약학적 절차에 의해 결정되지만, 이에 제한되지 않는다. 독성 효과와 치료 효과 사이의 용량 비는 치료 지수이며, 이는 LD_{50}과 ED_{50} 사이의 비율로 표시된다. 특정 실시형태에서, 세포 배양 검정 및 동물 연구로부터 얻은 데이터는 인간을 포함하는 포유동물에서 사용하기 위한 치료학적으로 유효한 1일 투여량 범위 및/또는 치료학적으로 유효한 단위 투여량을 제형화하는 데 사용된다. 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물의 1일 투여량

은 최소 독성을 갖는 ED_{50}을 포함하는 순환 농도 범위 내에 있다. 특정 실시형태에서, 1일 투여량 범위 및/또는 단위 투여량은 사용되는 투여 형태 및 사용되는 투여 경로에 따라 이 범위 내에서 다양하다.

[0427] 임의의 전술한 양태에서, 유효량의 본원에서 기술되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을: (a) 포유동물에게 전신 투여하고/하거나; (b) 포유동물에게 경구 투여하고/하거나; (c) 포유동물에게 정맥내 투여하고/하거나; (d) 포유동물에게 주사에 의해 투여하고/하거나; (e) 포유동물에게 국소 투여하고/하거나; (f) 포유동물에게 비-전신적으로 또는 국소적으로 투여하는 추가의 실시형태가 있다.

[0428] 임의의 전술한 양태에서, 유효량의 화합물을 단일 투여하는 것을 포함하는 추가의 실시형태, 예를 들어 (i) 화합물을 1일 1회 투여하거나; 또는 (ii) 화합물을 포유동물에게 1일에 걸쳐 여러 번 투여하는 추가의 실시형태가 있다.

[0429] 임의의 전술한 양태에서, 유효량의 화합물을 다중 투여하는 것을 포함하는 추가의 실시형태, 예를 들어 (i) 화합물을 단일 용량으로 연속적으로 또는 간헐적으로 투여하고; (ii) 다중 투여 사이의 시간은 매 6시간이고; (iii) 화합물을 매 8시간 포유동물에게 투여하고; (iv) 화합물을 매 12시간 포유동물에게 투여하고; (v) 화합물을 매 24시간 포유동물에게 투여하는 추가의 실시형태가 있다. 추가적인 또는 대안적인 실시형태에서, 방법은 휴약기를 포함하며, 여기서 화합물의 투여는 일시적으로 중단되거나 투여되는 화합물의 용량이 일시적으로 감소되고; 휴약기가 끝나면 화합물의 투여가 재개된다. 일 실시형태에서, 휴약기의 기간은 2일 내지 1년으로 다양하다.

[0430] 특정 경우에, 본원에서 기술되는 적어도 하나의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 하나 이상의 다른 치료제와 조합하여 투여하는 것이 적절하다. 특정 실시형태에서, 약학 조성물은 하나 이상의 항암제를 추가로 포함한다.

[0431] 일 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물 중 하나의 치료 효과는 보조 약물의 투여에 의해 강화된다(즉, 보조 약물 자체는 최소한의 치료적 이점을 갖지만, 다른 치료제와의 조합으로 환자의 전체적인 치료적 이점이 향상된다). 또는, 일부 실시형태에서, 환자가 경험하는 이점은 본원에서 기술되는 화합물 중 하나를 또한 치료학적 이점을 갖는 다른 제제(또한, 치료 요법도 포함함)와 함께 투여함으로써 증가된다.

[0432] 하나의 특정 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 제2 치료제와 함께 투여되며, 여기서 본원에서 기술되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 제2 치료제는 치료되는 질병, 장애 또는 상태의 상이한 양태를 조절함으로써 치료제를 단독으로 투여할 때보다 전반적으로 더 큰 이점을 제공한다.

[0433] 임의의 경우에, 치료되는 질병, 장애 또는 상태와 무관하게, 환자가 경험하는 전반적인 이점은 단순히 두 가지 치료제에 대해 부가적이거나 환자는 상승적 이점을 경험한다.

[0434] 특정 실시형태에서, 본원에서 개시되는 화합물이 하나 이상의 추가적인 제제, 예를 들어 치료학적으로 유효한 약물, 보조 약물 등과 조합하여 투여되는 경우, 본원에서 개시되는 화합물의 상이한 치료학적-유효 투여량이 약학 조성물의 제형화 및/또는 치료 요법에 사용될 것이다. 병용 치료 요법에 사용하기 위한 약물 및 기타 제제의 치료학적-유효 투여량은 임의로 활성제 자체에 대해 전술한 것과 유사한 수단에 의해 선택적으로 결정된다. 또한, 본원에서 기술되는 예방/치료 방법은 규칙적인 투여량의 사용, 즉 독성 부작용을 최소화하기 위해 더 빈번하고 더 적은 용량을 제공하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 병용 치료 요법은 본원에서 기술되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 투여가 본원에서 기술되는 제2 작용제로 치료하기 전, 치료 동안, 또는 치료 후에 개시되고, 제2 제제로 치료하는 도중 또는 제2 제제를 사용한 치료가 종결된 후 임의의 시간까지 지속되는 치료 요법을 포함한다. 이는 또한 본원에서 기술되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 조합하여 사용되는 제2 제제가 동시에 또는 상이한 시간에 및/또는 치료 기간 동안 감소하거나 또는 증가하는 간격으로 투여되는 치료를 포함한다. 병용 치료는 환자의 임상적 관리를 돕기 위해 다양한 시간에 시작하고 중단하는 주기적인 치료를 추가로 포함한다.

[0435] 경감을 원하는 질병(들)을 치료, 예방, 또는 개선하기 위한 투여 요법은 다양한 요인(예를 들어, 대상체가 앓고 있는 질병 또는 장애; 대상체의 연령, 체중, 성별, 식이, 및 의학적 상태)에 따라 변경되는 것으로 이해된다. 따라서, 일부 경우에, 실제로 사용되는 투여 요법이 다양하며, 일부 실시형태에서는, 본원에서 제시되는 투약 요법에서 벗어난다.

[0436] 본원에서 기술되는 병용 치료법의 경우, 공동-투여되는 화합물의 투여량은 사용되는 공동-약물의 유형, 사용되

는 특정 약물, 치료되는 질병 또는 상태 등에 따라 다양하다. 추가의 실시형태에서, 하나 이상의 다른 치료제와 함께 투여되는 경우, 본원에서 제공되는 화합물은 하나 이상의 다른 치료제와 동시에 또는 순차적으로 투여된다.

[0437] 병용 치료법에서, 다중 치료제(그 중 하나는 본원에서 기술되는 화합물 중 하나임)는 임의의 순서로 또는 심지어 동시에 투여된다. 동시에 투여하는 경우, 다중 치료제는, 단지 예로서, 단일의 통합된 형태 또는 다중 형태(예를 들어, 단일 알약으로서 또는 2개의 개별 알약으로서)로 제공된다.

[0438] 본원에서 기술되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 뿐만 아니라 병용 치료법은 질병 또는 상태의 발생 전, 발생 동안 또는 발생 후에 투여되며, 화합물을 함유하는 조성물의 투여하는 시기는 다양하다. 따라서, 일 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물은 예방제로서 사용되며, 질병 또는 상태의 발생을 예방하기 위해 질병 또는 상태를 발현하는 경향이 있는 대상체에게 지속적으로 투여된다. 다른 실시형태에서, 화합물 및 조성물은 증상의 개시 동안 또는 가능한 한 개시 직후에 대상체에게 투여된다. 특정 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물은 질병 또는 상태의 개시가 검출되거나 의심된 후 실행 가능한 한 빨리, 그리고 질병의 치료에 필요한 기간 동안 투여된다. 일부 실시형태에서, 치료에 필요한 기간은 다양하며, 치료 기간은 각각의 대상체의 특정 요건에 맞게 조정된다. 예를 들어, 특정 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물 또는 이러한 화합물을 함유하는 제형은 적어도 2주, 약 1개월 내지 약 5년 동안 투여된다.

[0439] 일부 실시형태에서, 본원에서 기술되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염은 화학요법, 방사선 요법, 모노클로날 항체, 또는 이들의 조합과 조합하여 투여된다.

[0440] 화학 요법은 항암제의 사용을 포함한다.

[0441] 전술된 CB_2R 길항제 또는 역작용제 이외에도, 하기 CB_2R 길항제 또는 역작용제가 암의 치료에 사용하기 위해 본원에서 기술되는 병용 치료법에서 고려된다: 5-(4-클로로-3-메틸페닐)-1-[(4-메틸페닐)메틸]-N-[(1S,2S,4R)-1,3,3-트리메틸비사이클로[2.2.1]헵트-2-일]-1H-피라졸-3-카복스아미드(SR144528), [6-요오도-2-메틸-1-[2-(4-모르폴리닐)에틸]-1H-인돌-3-일](4-메톡시페닐)-메탄온(AM630), 또는 N-(1,3-벤조디옥솔-5-일메틸)-1,2-디하이드로-7-메톡시-2-옥소-8-(펜틸옥시)-3-퀴놀린카복스아미드(JTE 907), 또는 문헌[V. Lucchesi et al., J. Med. Chem. 2014, 57, 8777-8791]에 기술된 CB_2R 길항제 또는 역작용제 중 임의의 하나.

[0442] **약어**

CAN	아세토니트릴
$CDCl_3$	클로로포름, 중수소화
DCM	디클로로메탄
DMSO	디메틸 설폭사이드
DMF	디메틸 포름아미드
DMA	디메틸아세트아미드
DIEA	디이소프로필 에틸 아민
EA 또는 EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
h	시간
HATU	1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄 3-옥시드 헥사플루오로포스페이트
MeOH	메탄올
NaOMe	나트륨 메톡사이드
PE	석유 에테르
$Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$	[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II), 디클로로메탄과의 착물
$Pd(PPh_3)_2Cl_2$	비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로라이드
$Pd(PPh_3)_4$	테트라키스(트리페닐포스핀)-팔라듐(0)
Rt	보유 시간
TFA	트리플루오로 아세트산
THF	테트라하이드로푸란
TLC	박층 크로마토그래피
T3P	프로판포스폰산 무수물,

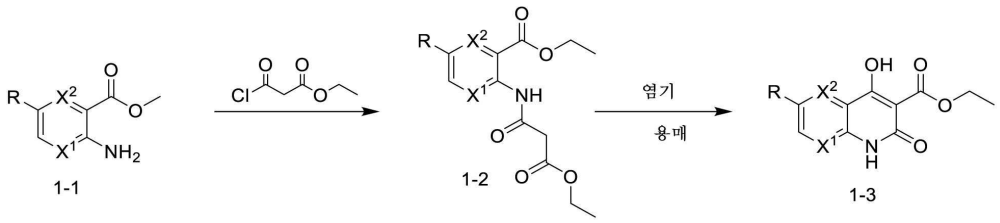
[0443]

[0444] **일반적인 합성 방법**

[0445] 화학식 (I) 및/또는 (X)의 화합물은 하기 반응식에 기술된 바와 같이 제조된다.

[0446] 하기 반응식 1은 화학식 (I) 및/또는 화학식 (X)의 화합물을 제조하기 위한 실시형태를 나타낸다.

[0447] **반응식 1**

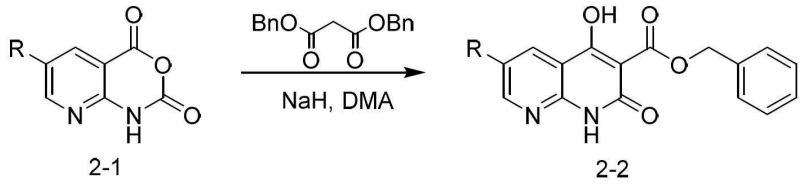


[0448]

[0449] 화합물 1-1(여기서, X^1 및 X^2는 본원에서 정의되는 바와 같고, R은 H, 할로 또는 트리플레이트기, 또는 임의의 다른 적합한 이탈기일 수 있음)에서 출발하여, 이는 에틸 3-클로로-3-옥소프로파노에이트와 반응하여 화합물 1-2를 제공하고, 이는 염기 및 양성자성 용매의 존재 하에 고리화하여 화학식 (I) 및/또는 화학식 (X)의 화합물로 전환될 수 있는 화합물 1-3을 제공할 수 있다. 고리화에 적합한 염기의 예는 나트륨 메톡사이드, 나트륨 에톡사이드 등을 포함한다. 적합한 용매는 메탄올, 에탄올 등을 포함한다.

[0450] 하기 반응식 2는 화학식 (I) 및/또는 화학식 (X)의 화합물의 제조를 위한 추가의 실시형태를 나타낸다.

[0451] **반응식 2**



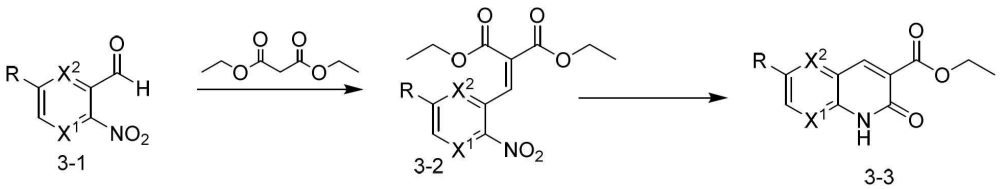
2-1 2-2

[0452]

[0453] 화합물 2-1(여기서, R은 H, 할로 또는 트리플레이트기, 또는 임의의 다른 적합한 이탈기일 수 있음)에서 출발하여, 이는 디벤질 말로네이트와 반응하여 화학식 (I) 및/또는 화학식 (X)의 화합물로 전환될 수 있는 화합물 2-2를 제공한다.

[0454] 하기 반응식 3은 화학식 (X)의 화합물의 제조를 위한 실시형태를 나타낸다.

[0455] **반응식 3**



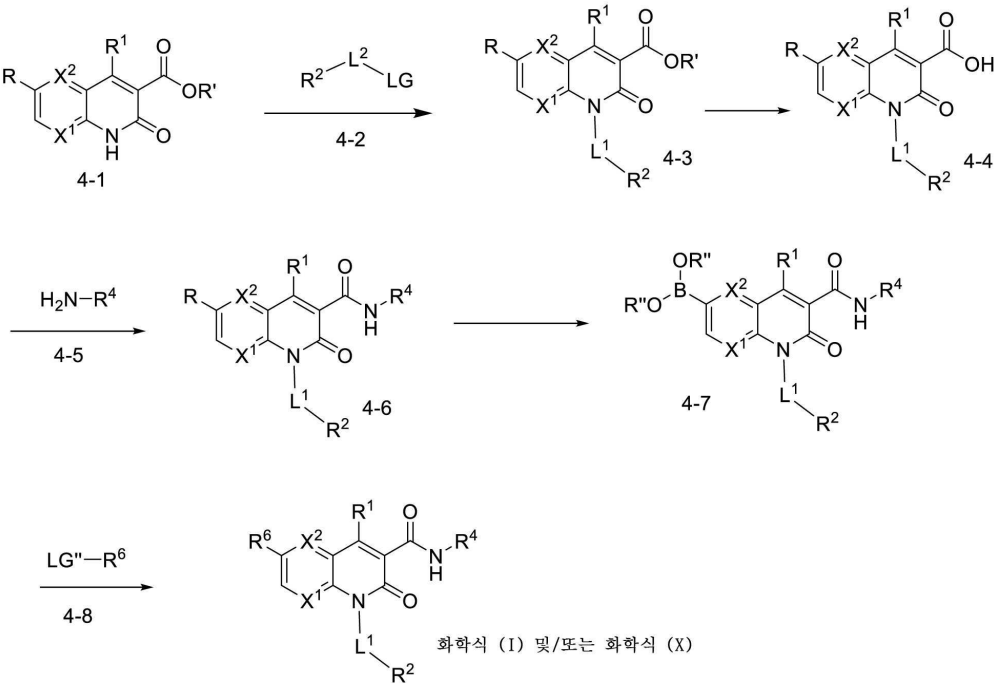
3-1 3-2 3-3

[0456]

[0457] 화합물 3-1(여기서, X^1 및 X^2는 본원에서 정의되는 바와 같고, R은 H, 할로 또는 트리플레이트기, 또는 임의의 다른 적합한 이탈기일 수 있음)에서 출발하여, 이는 염기(예를 들어, 피페리딘)의 존재 하에 디에틸 말로네이트와 반응하여 화합물 3-2를 제공하고, 이는 금속(예를 들어, Fe) 및 산(예를 들어, 아세트산)의 존재 하에 고리화하여 화학식 (X)의 화합물로 전환될 수 있는 화합물 3-3을 제공할 수 있다.

[0458] 하기 반응식 4는 R^1이 H 또는 OH이고, 상기에 도시된 화합물 1-3 및/또는 2-3 및/또는 3-3(집합적으로 화합물 4-1로 요약됨)을 화학식(I) 및/또는 화학식 (X)의 화합물로 전환할 수 있는 실시형태를 나타낸다.

[0459] **반응식 4**



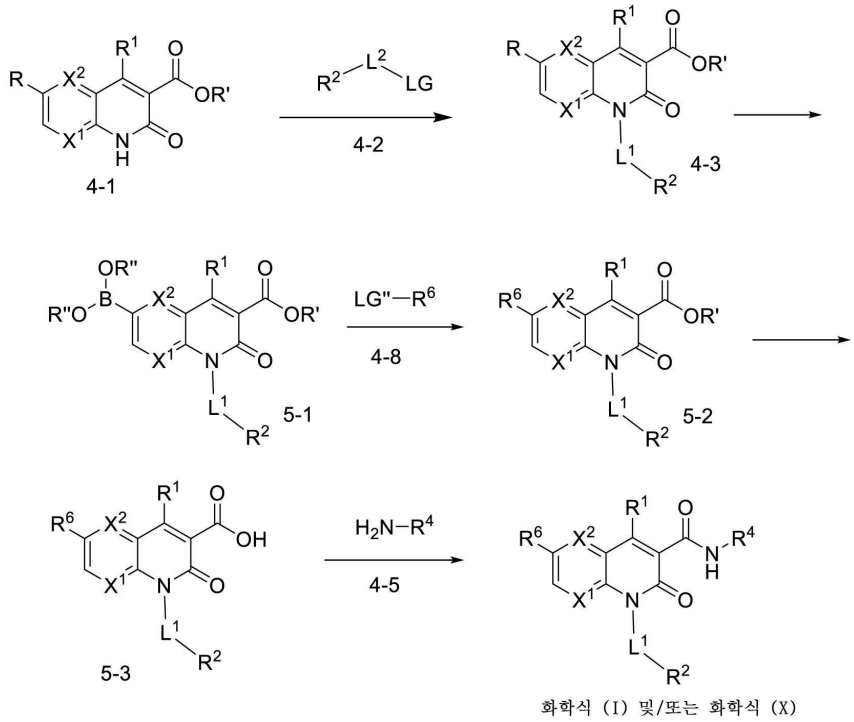
[0460]

[0461] 화합물 4-1(여기서, X^1 및 X^2는 본원에서 정의되는 바와 같고, R은 H, 할로 또는 트리플레이트기, 또는 임의의 다른 적합한 이탈기일 수 있으며, R'는 C_1-C_3 알킬 또는 벤질임)로 집합적으로 요약되는 화합물 1-3, 또는 2-3,

또는 3-3에서 출발하여, 화합물 4-1은 화합물 4-2와 반응하여 화합물 4-3을 제공한다. 임의의 적합한 염기가 이러한 반응에 사용될 수 있다(예를 들어, K_2CO_3, Cs_2CO_3). 화합물 4-2의 R^2는 본원에서 정의되는 바와 같으며, LG는 임의의 적합한 이탈기(예를 들어, 할로)일 수 있다. 화합물 4-3의 에스테르는 가수분해되어 화합물 4-4를 제공한다. 화합물 4-4는 임의의 적합한 아미드 커플링 조건(예를 들어, HATU, EDCI) 하에 화합물 4-5와 커플링되어 화합물 4-6을 제공한다. 화합물 4-5의 R^4는 본원에서 정의되는 바와 같다. 화합물 4-6은 임의의 적합한 보릴화제(borylating agent)를 사용하여 화합물 4-7로 전환시킨다. 화합물 4-7의 각각의 R"는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬 또는 페닐이거나, 2개의 R"는 이들이 부착되는 원자와 함께 디옥사보롤란 고리를 형성한다. 화합물 4-7은 적합한 화합물 4-8과 커플링되어 화학식 (I) 또는 화학식 (X)의 화합물을 제공한다. 화합물 4-8에서, R^6은 본원에서 정의되는 바와 같으며, LG"는 임의의 적합한 이탈기(예를 들어, 할로)이다. 화합물 4-7과 4-8 사이의 커플링 반응은 임의의 적합한 팔라듐 촉매 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 유사한 유기금속 커플링 방법에 의해 매개될 수 있다.

[0462] 하기 반응식 5는 R^1이 H 또는 OH이고, 상기에 도시된 화합물 1-3 및/또는 2-3 및/또는 3-3(집합적으로 화합물 4-1로 요약됨)을 화학식(I) 및/또는 화학식 (X)의 화합물로 전환할 수 있는 실시형태를 나타낸다.

[0463] **반응식 5**



화학식 (I) 및/또는 화학식 (X)

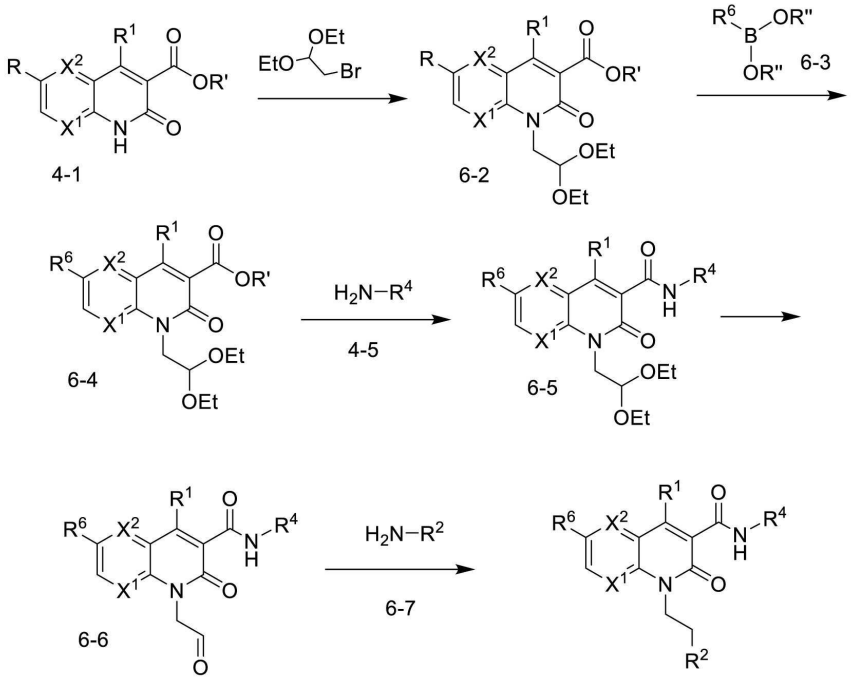
[0464]

[0465] 화합물 4-1(여기서, X^1 및 X^2는 본원에서 정의되는 바와 같고, R은 H, 할로 또는 트리플레이트기, 또는 임의의 다른 적합한 이탈기일 수 있으며, R'는 C_1-C_3 알킬 또는 벤질임)로 집합적으로 요약되는 화합물 1-3, 또는 2-3, 또는 3-3에서 출발하여, 화합물 4-1은 화합물 4-2와 반응하여 화합물 4-3을 제공한다. 임의의 적합한 염기가 이러한 반응에 사용될 수 있다(예를 들어, K_2CO_3, Cs_2CO_3). 화합물 4-2의 R^2는 본원에서 정의되는 바와 같으며, LG는 임의의 적합한 이탈기(예를 들어, 할로)일 수 있다. 화합물 4-3은 임의의 적합한 보릴화제를 사용하여 화합물 5-1로 전환시킨다. 화합물 5-1의 각각의 R"는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬 또는 페닐이거나, 2개의 R"는 이들이 부착되는 원자와 함께 디옥사보롤란 고리를 형성한다. 화합물 5-1은 적합한 화합물 4-8과 커플링되어 화합물 5-2를 제공한다. 화합물 5-1과 4-8 사이의 커플링 반응은 임의의 적합한 팔라듐 촉매 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 유사한 유기금속 커플링 방법에 의해 매개될 수 있다. 화합물 4-8에서, R^6은 본원에서 정의되는 바와 같으며, LG"는 임의의 적합한 이탈기(예를 들어, 할로)이다. 화합물 5-2의 에스테르는 가수분해되어 화합물 5-3을 제공한다. 화합물 5-3은 임의의 적합한 아미드 커플링 조건(예를 들어, HATU, EDCI) 하에 화합물 4-5와 커플

링되어 화학식 (I) 및/또는 화학식 (X)의 화합물을 제공한다.

[0466] 하기 반응식 6은 R^1이 H 또는 OH이고, 상기에 도시된 화합물 1-3 및/또는 2-3 및/또는 3-3(집합적으로 화합물 4-1로 요약됨)을 화학식(I) 및/또는 화학식 (X)의 화합물로 전환할 수 있는 실시형태를 나타낸다.

[0467] **반응식 6**



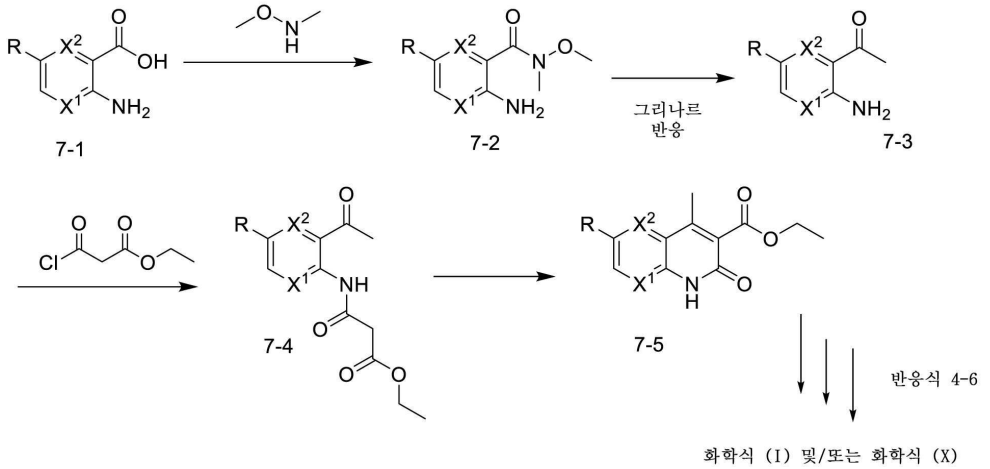
화학식 (I) 및/또는 화학식 (X)

[0468]

[0469] 화합물 4-1(여기서, X^1 및 X^2는 본원에서 정의되는 바와 같고, R은 H, 할로 또는 트리플레이트기, 또는 임의의 다른 적합한 이탈기일 수 있으며, R'는 C_1-C_3 알킬 또는 벤질임)로 집합적으로 요약되는 화합물 1-3, 또는 2-3, 또는 3-3에서 출발하여, 이는 2-브로모-1,1-디에톡시에탄과 반응하여 화합물 6-2를 제공한다. 화합물 6-2는 보로네이트 6-3과 커플링되어 화합물 6-4를 제공한다. 화합물 6-3에서, R^6은 본원에서 정의되는 바와 같다. 화합물 6-3에서, 각각의 R"는 독립적으로 H, C_1-C_3 알킬 또는 페닐이거나, 2개의 R"는 이들이 부착되는 원자와 함께 디옥사보롤란 고리를 형성한다. 화합물 6-2와 6-3 사이의 커플링 반응은 임의의 적합한 팔라듐 촉매 또는 당업자에게 공지된 임의의 다른 유사한 유기금속 커플링 방법에 의해 매개될 수 있다. 화합물 6-4는 화합물 4-5와의 반응을 통해 아미드 6-5로 전환되며, 여기서 R^4는 본원에서 정의되는 바와 같다. 화합물 6-5의 케탈은 산성 조건(예를 들어, HCl) 하에 가수분해되어 알데히드 6-6을 제공하고, 이는 화합물 6-7을 사용하여 아미노화되어 화학식 (I) 및/또는 (X)의 화합물을 제공한다. 화합물 6-7의 R^2는 본원에서 정의되는 바와 같다.

[0470] 하기 반응식 7은 화학식 (I) 및/또는 (X)의 화합물의 제조를 위한 실시형태를 나타내며, 여기서 R^1은 알킬이다.

[0471] **반응식 7**

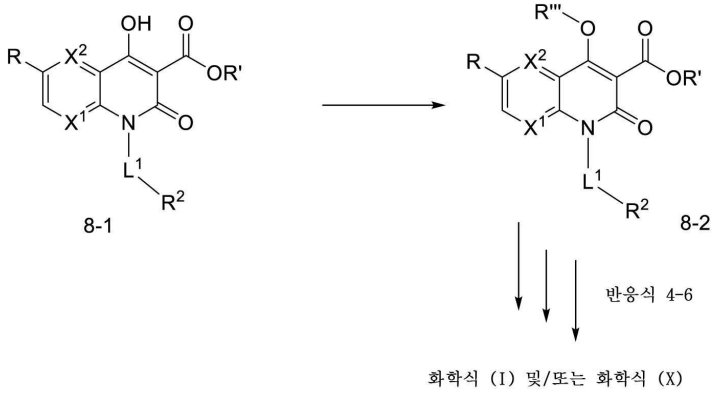


[0472]

[0473] 화합물 7-1(여기서, X1 및 X2는 본원에서 정의되는 바와 같으며, R은 H, 할로 또는 트리플레이트기, 또는 임의의 다른 적합한 이탈기일 수 있음)에서 출발하여, 이를 와인렙 아미드(Weinreb amide)로 전환하여 화합물 7-2를 제공한다. 적합한 그리냐르 시약과 반응하여 화합물 7-3을 제공하고, 이는 에틸 3-클로로-3-옥소프로파노에이트와 반응하여 화합물 7-4로 전환된다. 화합물 7-4는 염기의 존재 하에 고리화되어 반응식 4-6에 기술된 방법을 사용하여 화학식 (I) 및/또는 (X)의 화합물로 전환시킬 수 있는 화합물 7-5를 제공한다.

[0474] 하기 반응식 8은 화학식 (I) 및/또는 (X)의 화합물의 제조를 위한 실시형태를 나타내며, 여기서 R^1은 알콕시이다.

[0475] **반응식 8**



[0476]

[0477] 화합물 8-1(여기서, X^1 및 X^2는 본원에서 정의되는 바와 같고, R은 H, 할로 또는 트리플레이트기, 또는 임의의 다른 적합한 이탈기일 수 있으며, R'는 C_1-C_3 알킬 또는 벤질임)은 알킬화제와 반응하여 반응식 4-6에 기술된 방법을 사용하여 화학식 (I) 및/또는 (X)의 화합물로 전환시킬 수 있는 화합물 8-2(여기서, R'''는 C_1-C_6 알킬임)를 제공한다. 예로서, 화합물 8-1과 DMSO와의 반응은 R''' 메틸을 제공하고, 화합물 8-1과 프로필 요오다이드와의 반응은 R''' 이소프로필을 제공한다.

[0478] 실시예 섹션에 기술된 임의의 절차를 포함하여 전술된 단계의 임의의 조합이 본원에서 기술되는 화합물의 제조에 사용될 수 있다.

[0479] 본 개시내용의 화합물은, 예를 들어, 하기 일반적인 방법 및 절차를 사용하여 쉽게 입수 가능한 출발 물질로부터 제조될 수 있다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 주어진 경우, 달리 언급되지 않는 한 다른 공정 조건이 또한 사용될 수 있음을 알 수 있을 것이다. 최적의 반응 조건은 사용된 특정 반응물 또는 용매에 따라 달라질 수 있지만, 이러한 조건은 일상적인 최적화 절차에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0480] 또한, 당업자에게 명백한 바와 같이, 특정 작용기가 원하지 않는 반응을 일으키는 것을 방지하기 위해 통상적인 보호기가 필요할 수 있다. 다양한 작용기에 대한 적절한 보호기뿐만 아니라 특정 작용기를 보호 및 탈보호하기 위한 적절한 조건은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 다수의 보호기가 문헌[T. W. Greene and G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, Wiley, New York] 및 이 문헌에 인용된 참고문헌에 기술되어 있다.

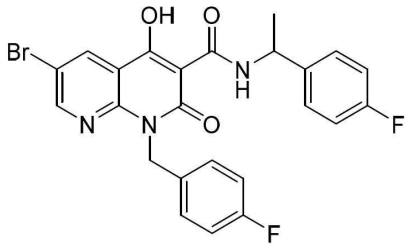
[0481] 또한, 본 개시내용의 화합물은 하나 이상의 키랄 중심을 함유할 수 있다. 따라서, 원하는 경우, 이러한 화합물은 순수한 입체 이성질체, 즉 개별 거울상 이성질체 또는 부분입체 이성질체 또는 입체 이성질체가 풍부한 혼합물로서 제조 또는 단리될 수 있다. 달리 표시되지 않는 한, 이러한 모든 입체 이성질체(및 풍부한 혼합물)는 본 개시내용의 범위 내에 포함된다. 순수한 입체 이성질체(또는 풍부한 혼합물)는, 예를 들어, 광학 활성 출발 물질 또는 당업자에게 잘 알려진 입체선택적 시약을 사용하여 제조될 수 있다. 대안적으로, 이러한 화합물의 라세미 혼합물은 예를 들어, 키랄 컬럼 크로마토그래피, 키랄 분해제 등을 사용하여 분리할 수 있다.

[0482] 하기 반응에 대한 출발 물질은 일반적으로 공지된 화합물이거나 공지된 절차 또는 이의 명백한 변형에 의해서 제조될 수 있다. 예를 들어, 다수의 출발 물질이 상업적인 공급원, 예를 들어, Aldrich Chemical Co.(미국 위스콘신주 밀워키 소재), Bachem(미국 캘리포니아주 토랜스 소재), Emka-Chemie 또는 Sigma(미국 미주리주 세인트루이스 소재)로부터 입수 가능하다. 다른 것은 문헌[Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 1991)], 문헌[Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5, and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989) organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 1991)], 문헌[March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley, and Sons, 5th Edition, 2001)], 및 문헌[Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)]와 같은 표준 참조 텍스트에 설명된 절차 또는 이의 자명한 변형에 의해 제조될 수 있다.

[0483] **실시예**

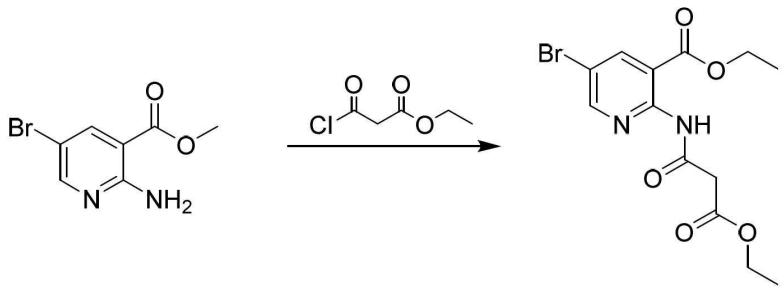
[0484] 하기 실시예는 단지 예시 목적으로만 제공되며, 본원에서 제공되는 특허청구범위의 범위를 제한하지 않는다. 달리 명시되지 않는 한, 모든 출발 물질은 상업적으로 입수 가능하다.

[0485] **실시예 1 - 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 1)의 합성**



[0486]

[0487] **단계 1: 에틸 5-브로모-2-(3-에톡시-3-옥소프로판아미도)니코티네이트의 제조**



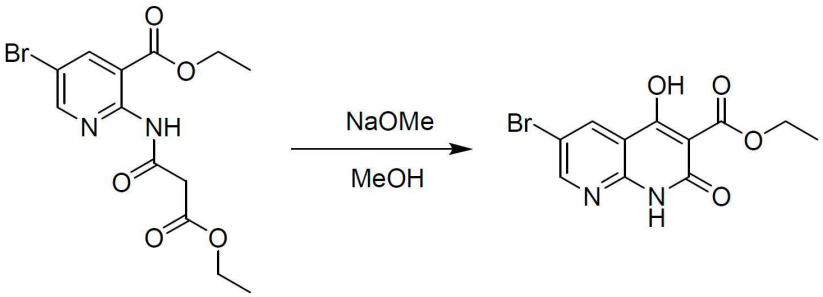
[0488]

[0489] DCM(10 mL) 중 메틸 2-아미노-5-브로모-피리딘-3-카복실레이트(0.5 g, 2.16 mmol, 1 당량)의 용액에 DCM(10 mL) 중 에틸 3-클로로-3-옥소-프로파노에이트(390.99 mg, 2.60 mmol, 325.82 μL, 1.2 당량)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 반점의 형성을 보여주었다. 혼합물을 물(100 mL)에 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축하였다.

[0490] 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(PE/EA=50:1 내지 5:1)로 정제하여 에틸 5-브로모-2-(3-에톡시-3-옥소프로판아미도)니코티네이트(1 g, 2.90 mmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0491] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.01 (br s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.31 - 4.20 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.29 - 1.26 (m, 3H).

[0492] 단계 2: 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조



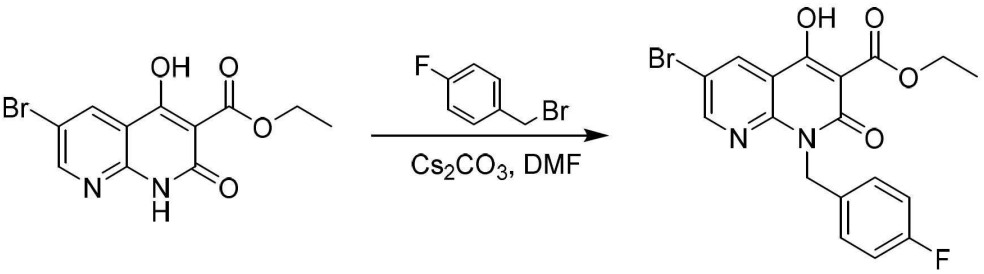
[0493]

[0494] MeOH(10 mL) 중 메틸 5-브로모-2-[(3-에톡시-3-옥소-프로파노일)아미노]피리딘-3-카복실레이트(0.5 g, 1.45 mmol, 1 당량)의 용액에 NaOMe(469.57 mg, 8.69 mmol, 6 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 반점의 형성을 보여주었다.

[0495] 0℃에서 2 N 염산을 적가하여 반응 혼합물을 pH = 5로 산성화하였다. 혼합물을 여과하고, 생성된 고체를 물(5 mL)로 세척하여 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(730 mg, 2.33 mmol)를 백색 고체로서(추가의 정제 없이 사용됨) 생성하였다.

[0496] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.25 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.05 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H).

[0497] **단계 3: 에틸 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**



[0498]

[0499] DMF(5 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(480 mg, 1.53 mmol, 1 당량) 및 1-(브로모메틸)-4-플루오로-벤젠(318.76 mg, 1.69 mmol, 208.34 μL, 1.1 당량)의 혼합물에 Cs_2CO_3(1.50 g, 4.60 mmol, 3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 TLC가 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 나타내었음을 보여주었다.

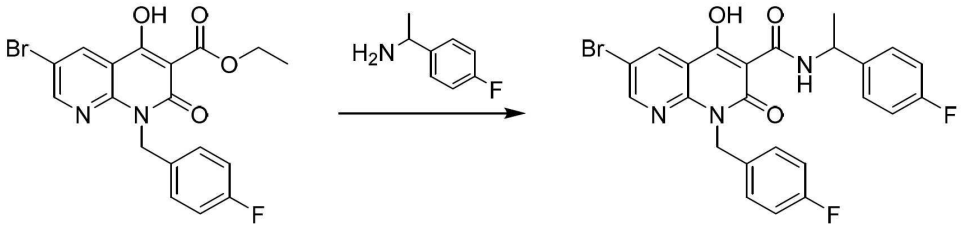
[0500] 혼합물을 물(50 mL)에 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하였다. 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=50:1 내지 10:1)로 정제하여 에틸 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(600 mg)를 황색 고체로서 생성하였다.

[0501] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.55 - 14.00 (m, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.08 - 7.07 (m, 2H), 4.52 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H), 1.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). LCMS (ESI+): m/z 421.1, 423.1 $[M+H]^+$, Rt: 2.315 분.

[0502] **LCMS 방법**

[0503] 5-95 AB-HPLC: LCMS(양성 전기분무 이온화(positive electrospray ionization))(구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 0.5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.40분 동안 5% B에서 유지하였다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30 mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다.

[0504] **단계 4: 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[0505] 

[0506] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(100 mg, 237.41 μmol, 1 당량) 및 1-(4-플루오로페닐)에탄아민(39.65 mg, 284.89 μmol, 37.40 μL, 1.2 당량)의 혼합물에 DIEA(92.05 mg, 712.22 μmol, 124.06 μL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

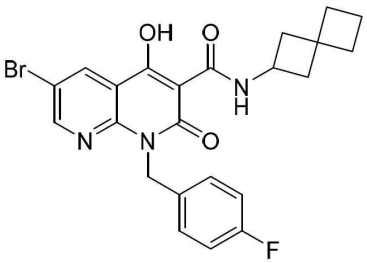
[0507] 혼합물을 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.04%HCl)-ACN];B%: 60%-85%, 10분)로 정제하여 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(2.2 mg, 4.28 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0508] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.51 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 5.4, 8.4, 17.0 Hz, 4H), 7.06 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.30 - 5.19 (m, 1H), 1.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 514.0, 516.0 $[M+H]^+$, Rt: 3.419 분.

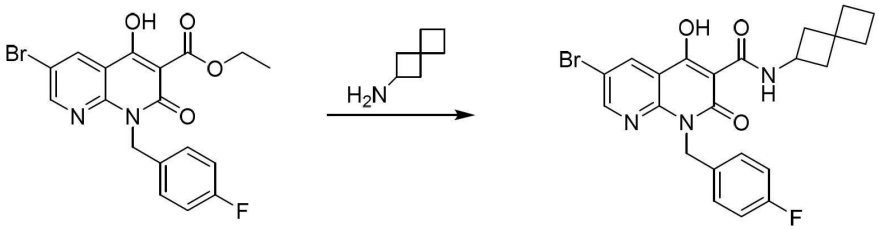
[0509] **LCMS 방법**

[0510] 5-95 AB-HPLC: LCMS(양성 전기분무 이온화)(구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD: evaporative light scattering) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0511] **실시예 2 - 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 2)의 합성**

[0512] 

[0513] **6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0514]

[0515] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(100 mg, 237.41 μmol, 1 당량) 및 스피로[3.3]헵탄-2-아민(42.06 mg, 284.89 μmol, 1.2 당량, HCl)의 혼합물에 DIEA(92.05 mg, 712.22 μmol, 124.06 μL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

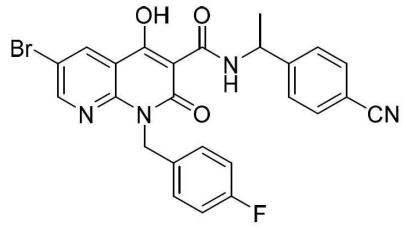
[0516] 형성된 고체를 여과에 의해 수집하고 공기 건조하여 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(21.9 mg, 45.03 μmol)를 백색 고체로 생성하였다.

[0517] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.31 - 10.14 (m, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.09 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 5.55 (s, 2H), 4.27 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.68 - 2.66 (m, 1H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.33 (td, *J* = 1.6, 3.8 Hz, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 4H), 1.97 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 486.0, 488.0 $[M+H]^+$, Rt: 2.989 분.

[0518] **LCMS 방법**

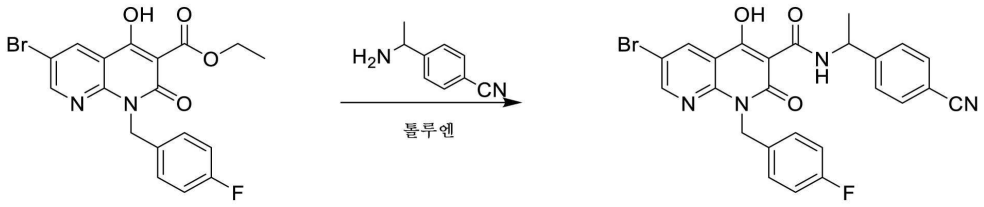
[0519] 50-50 AB-HPLC: LCMS(양성 전기분무 이온화)(구배는 0.40분간 50% B이고 0.40-3.00분에 50-100% B였고, 1.00분 동안 100% B로 유지한 다음, 0.01분간 100-50% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0520] **실시예 3 - 6-브로모-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 3)의 합성**



[0521]

[0522] **6-브로모-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0523]

[0524] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(100 mg, 237.41 μmol, 1 당량) 및 4-(1-아미노에틸)벤조니트릴(38.18 mg, 261.15 μmol, 1.1 당량)의 혼합물에 DIEA(92.05 mg, 712.22 μmol, 124.05 μL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[0525] 혼합물을 여과하였다. 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Luna Omega 5u Polar C18 100A; 이동상: [물(0.04%HCl)-

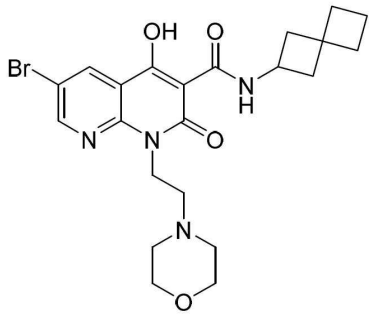
ACN];B%: 70%-98%, 7분)로 정제하여 6-브로모-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(8.5 mg, 14.69 μmol, HCl)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0526] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.61 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 5.64 (s, 2H), 5.26 (quin, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 521.1, 523.1 $[M+H]^+$, Rt: 3.259 분.

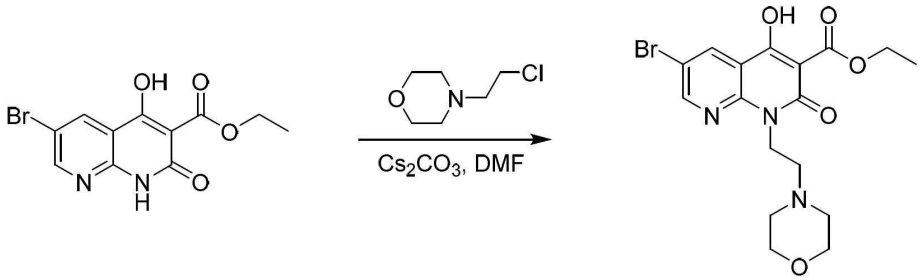
[0527] **LCMS 방법**

[0528] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다.

[0529] **실시예 4 - 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 4)의 합성**

[0530] 

[0531] **단계 1: 에틸 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**

[0532] 

[0533] *방법 A:* DMF(1 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(900 mg, 2.87 mmol, 1 당량) 및 4-(2-클로로에틸)모르폴린(516.08 mg, 3.45 mmol, 1.2 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(7.49 g, 23.00 mmol, 8 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[0534] 혼합물을 여과한 다음, 감압 하에 농축하였다. 잔류물을 역상 HPLC(0.1% HCl 조건)로 정제하여 에틸 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(400 mg)을 생성하였다.

[0535] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 426.1 $[M+H]^+$, Rt: 0.740 분.

[0536] 5-95AB-2 min: 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Luna-C 18 2.0*30mm, (3 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 2.00분간 5-95% B, 0.01분간 5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B

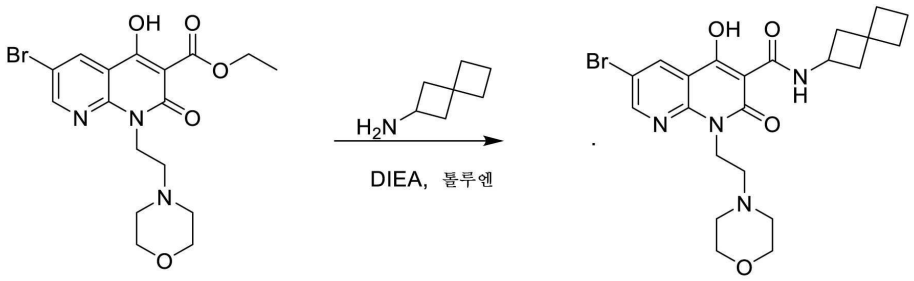
였으며, 0.19분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.00-1.80분) 및 1.2 mL/분(1.81-2.00분)이었다.

[0537] *방법 B:* DMF(20 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(1 g, 3.19 mmol, 1 당량) 및 4-(2-클로로에틸)모르폴린(653.74 mg, 3.51 mmol, 1.1 당량, HCl)의 혼합물에 Cs_2CO_3(8.32 g, 25.55 mmol, 8 당량)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 원하는 생성물(0.85 g)을 황색 고체로 생성하였다(추가 정제 없이 사용됨).

[0538] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 426.1, 428.1 $[M+H]^+$, Rt: 1.726 분.

[0539] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30 mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.40분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[0540] **단계 2: 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0541]

[0542] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(30 mg, 70.38 μmol, 1 당량) 및 스피로[3.3]헵탄-2-아민(7.83 mg, 70.38 μmol, 1 당량)의 용액에 DIEA(9.10 mg, 70.38 μmol, 12.26 μL, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

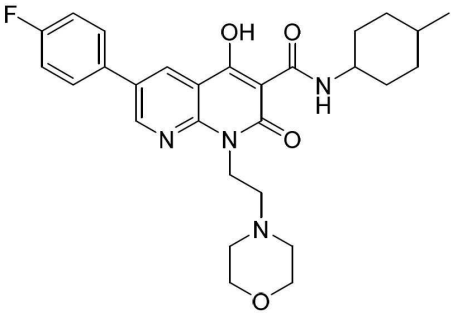
[0543] 혼합물을 여과한 다음, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC(HCl 조건)로 정제하여 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(6 mg, 12.21 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0544] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.54 - 13.39 (m, 1H), 9.88 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.51 (s, 1H), 4.89 (br s, 2H), 4.36 - 4.20 (m, 3H), 3.94 (br d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.64 (br s, 2H), 3.27 (br s, 2H), 2.93 (br d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 4H), 1.84 - 1.74 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 491.1, 493.1 $[M+H]^+$, Rt: 2.440 분.

[0545] **LCMS 방법**

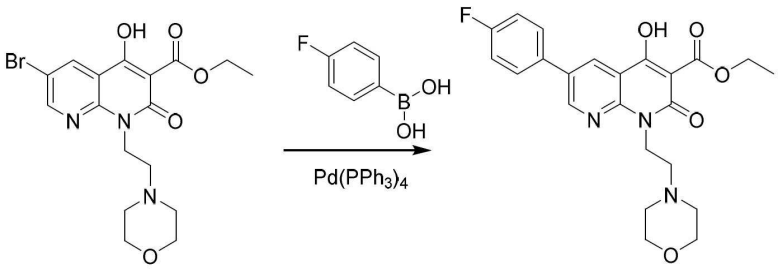
[0546] 5-95AB-6min-220-254-ELSD: 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0547] **실시예 5 - 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 5)의 합성**



[0548]

[0549] **단계 1: 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**



[0550]

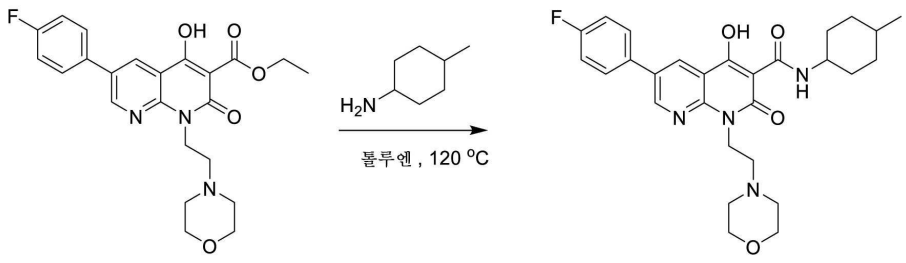
[0551] 디옥산(0.2 mL) 및 H_2O(0.02 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(200 mg, 469.20 μmol, 1 당량), K_2CO_3(194.54 mg, 1.41 mmol, 3 당량) 및 (4-플루오로페닐)보론산(78.78 mg, 563.04 μmol, 1.2 당량)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(54.22 mg, 46.92 μmol, 0.1 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[0552] 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Luna Omega 5u Polar C18 100A; 이동상: [물(0.04%HCl)-ACN];B%: 25%-55%, 7분)로 정제하여 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트 (110 mg, 249.18 μmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0553] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.37 - 13.13 (m, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 5.2, 8.6 Hz, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 5.07 - 4.98 (m, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 2H), 4.36 (br t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 4.07 - 3.94 (m, 2H), 3.76 (br d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.43 (br s, 2H), 3.11 - 2.95 (m, 2H), 1.50 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 442.3 $[M+H]^+$, Rt: 1.877 분.

[0554] 5-95AB: 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30 mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.40분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[0555] **단계 2: 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0556]

[0557] 톨루엔(0.5 mL) 중 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(20 mg, 45.31 μmol, 1 당량) 및 4-메틸사이클로헥산아민(6.15 mg, 54.37 μmol, 7.20 μL, 1.2 당량)의 혼합물에 DIEA(5.86 mg, 45.31 μmol, 7.89 μL, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

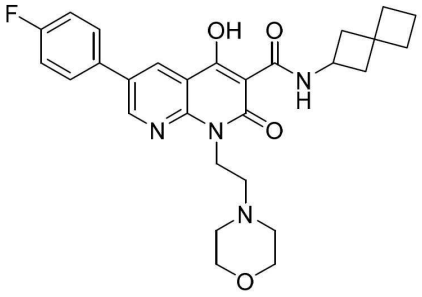
[0558] 혼합물을 여과한 다음, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 MeOH(0.3 mL) 중에서 연마한 다음 여과하여 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(11.1 mg, 21.83 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0559] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.57 - 10.10 (m, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.72 - 4.65 (m, 2H), 4.28 - 3.81 (m, 1H), 3.71 (br d, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.77 - 2.55 (m, 6H), 2.12 - 1.58 (m, 5H), 1.46 - 1.04 (m, 4H), 1.01 - 0.92 (m, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI-): m/z 509.3 $[M+H]^+$, Rt: 2.818 분.

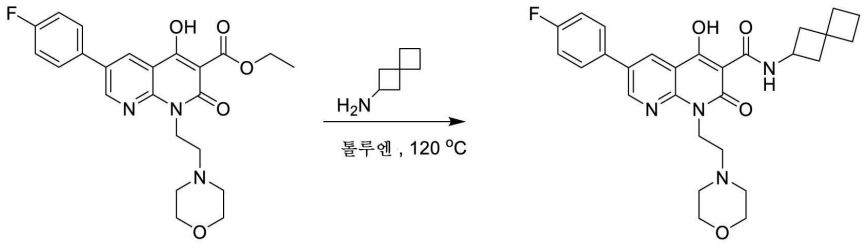
[0560] **LCMS 방법**

[0561] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다. MS 범위는 100 내지 1000이었다.

[0562] **실시예 6 - 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 6)의 합성**

[0563] 

[0564] **6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[0565] 

[0566] 톨루엔(0.5 mL) 중 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 113.26 μmol, 1 당량) 및 스피로[3.3]헵탄-2-아민(20.07 mg, 135.92 μmol, 1.2 당량, HCl)의 혼합물에 DIEA(14.64 mg, 113.26 μmol, 19.73 μL, 1 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[0567] 혼합물을 여과하고, 농축한 다음, 잔사를 MeOH(0.5 mL) 중에서 연마한 다음 여과하여 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(27.3 mg, 53.30 μmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

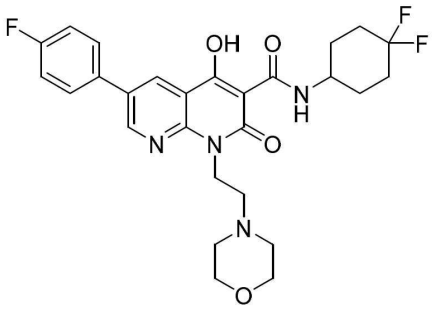
[0568] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.31 (br d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.0

Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 5.3, 8.8 Hz, 2H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 4.69 (br t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.46 - 4.34 (m, 1H), 3.71 (br s, 4H), 2.78 - 2.56 (m, 6H), 2.55 - 2.48 (m, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 6H), 1.92 - 1.82 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 507.3 $[M+H]^+$, Rt: 2.603 분.

[0569] **LCMS 방법**

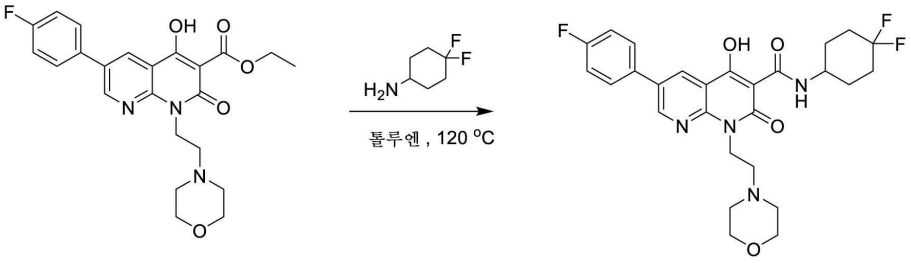
[0570] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0571] **실시예 7 - N-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 7)의 합성**



[0572]

[0573] **N-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0574]

[0575] 톨루엔(0.2 mL) 중 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(5 mg, 11.33 μmol, 1 당량) 및 4,4-디플루오로사이클로헥산아민(2.33 mg, 13.59 μmol, 1.2 당량, HCl)의 혼합물에 DIEA(1.46 mg, 11.33 μmol, 1.97 μL, 1 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[0576] 혼합물을 여과하고, 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC (컬럼: Kromasil C18 (250*50mm*10 μm);이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 60%-85%, 10분)로 정제하여 N-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드 (6.1 mg, 11.47 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

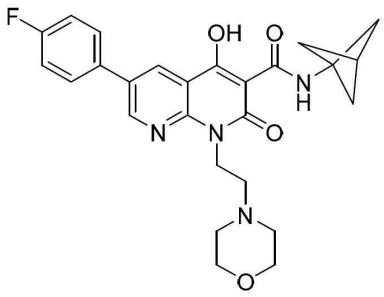
[0577] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.38 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 5.0, 8.5 Hz, 2H), 7.22 (br t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.68 (br t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 3.71 (br t, J = 4.3 Hz, 4H), 2.71 (br t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.63 (br s, 4H), 2.23 - 2.06 (m, 4H), 2.03 - 1.76 (m, 4H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 531.3 $[M+H]^+$, Rt: 2.429 분.

[0578] **LCMS 방법**

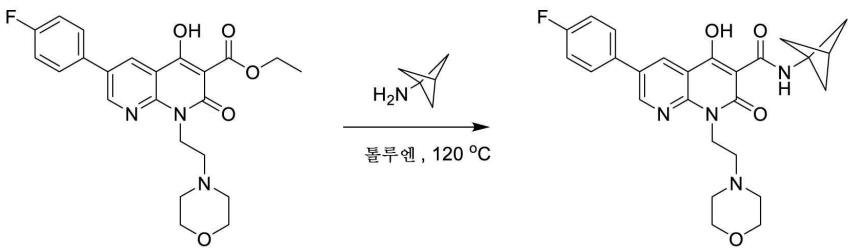
[0579] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um

입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0580] **실시예 8 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 8)의 합성**

[0581] 

[0582] **N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[0583] 

[0584] 톨루엔(0.3 mL) 중 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(5 mg, 11.33 μmol, 1 당량) 및 [1.1.1]펜탄-1-아민 HCl (1.63 mg, 13.59 μmol, 1.2 당량, HCl)의 혼합물에 DIEA(1.46 mg, 11.33 μmol, 1.97 μL, 1 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

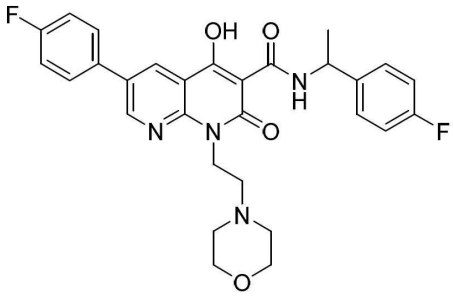
[0585] 혼합물을 여과하고, 농축한 다음, 잔사를 MeOH(0.5 mL) 중에서 연마한 다음 여과하여 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(7.2 mg, 14.99 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0586] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.51 (br s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 5.0, 8.5 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.68 (br t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.71 (br t, *J* = 4.3 Hz, 4H), 2.70 (br t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.63 (br s, 4H), 2.54 (s, 1H), 2.23 (s, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 479.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.444 분.

[0587] **LCMS 방법:**

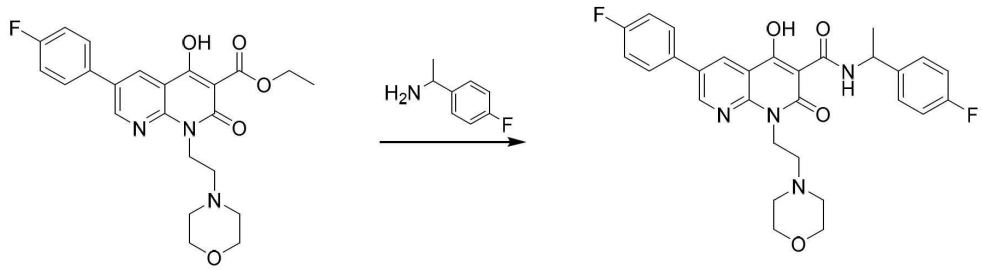
[0588] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0589] **실시예 9 - 6-(4-플루오로페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 9)의 합성**



[0590]

[0591] 6-(4-플루오로페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조



[0592]

[0593] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(39 mg, 88.34 μmol, 1 당량) 및 1-(4-플루오로페닐)에탄아민(14.75 mg, 106.01 μmol, 13.92 μL, 1.2 당량)의 혼합물에 DIEA(11.42 mg, 88.34 μmol, 15.39 μL, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

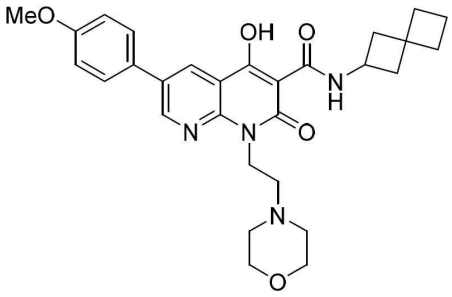
[0594] 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축한 다음, 잔사를 HPLC(중성 조건)로 정제하여 6-(4-플루오로페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(15.8 mg, 28.97 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0595] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.69 - 10.62 (m, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.67 - 7.58 (m, 2H), 7.39 (dd, *J* = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 7.23 - 7.19 (m, 2H), 7.06 (br t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.26 (quin, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.72 - 4.65 (m, 2H), 3.70 (br t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.76 - 2.68 (m, 2H), 2.63 (br s, 4H), 1.63 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 535.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.510 분.

[0596] **LCMS 방법**

[0597] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

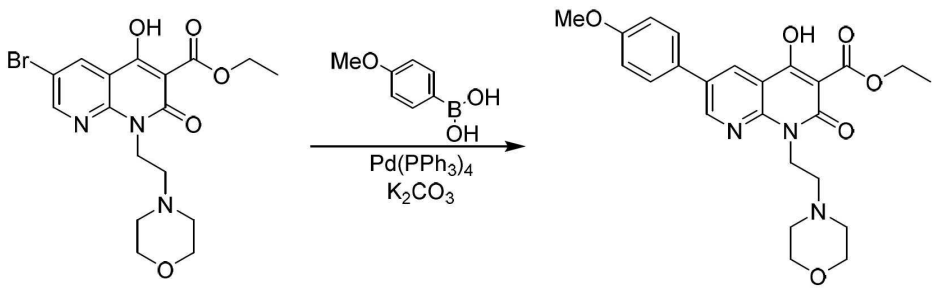
[0598] **실시예 10 - 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 10)의 합성**



[0599]

[0600] **단계 1: 에틸 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-**

3-카복실레이트의 제조



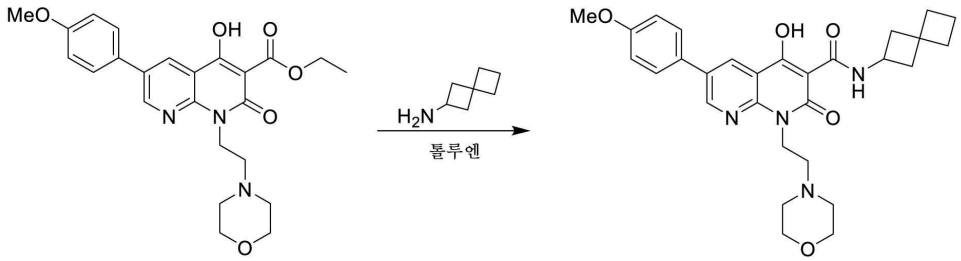
[0601]

[0602] 디옥산(10 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(100 mg, 234.60 μmol, 1 당량), K_2CO_3(97.27 mg, 703.79 μmol, 3 당량) 및 (4-메톡시페닐)보론산(53.47 mg, 351.90 μmol, 1.5 당량)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(27.11 mg, 23.46 μmol, 0.1 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[0603] 혼합물을 여과하고, 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.04%HCl)-ACN];B%: 15%-35%, 10분)로 정제하여 에틸 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(15 mg, 33.08 μmol)를 황색 고체로서 생성하였다.

[0604] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.45 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.02 (br t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.55 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.37 (br t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 4.00 (br d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (br d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.41 (br s, 2H), 3.05 (br d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 3H).

[0605] **단계 2: 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘- 3-카복스아미드의 제조**



[0606]

[0607] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(15 mg, 33.08 μmol, 1 당량) 및 스피로[3.3]헵탄-2-아민(5.86 mg, 39.69 μmol, 1.2 당량, HCl)의 혼합물에 DIEA(4.27 mg, 33.08 μmol, 5.76 μL, 1 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[0608] 혼합물을 여과하고, 농축한 다음, 잔사를 MeOH(0.5 mL) 중에서 연마한 다음 여과하여 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘- 3-카복스아미드(10.4 mg, 20.05 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

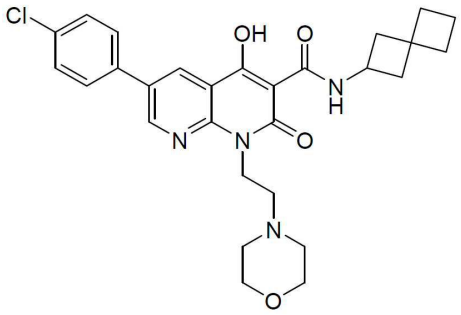
[0609] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.34 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.73 - 4.62 (m, 2H), 4.40 (sxt, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76 - 3.66 (m, 4H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 2.64 (br s, 4H), 2.56 - 2.48 (m, 2H), 2.14 - 1.95 (m, 6H), 1.91 - 1.82 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 519.3 $[M+H]^+$, Rt: 2.570 분.

[0610] **LCMS 방법**

[0611] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였

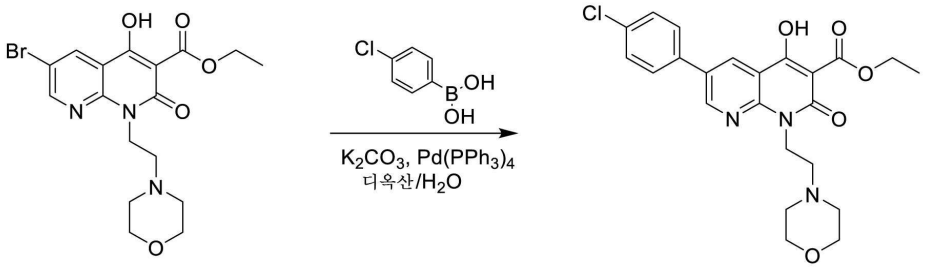
으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0612] **실시예 11 - 6-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 11)의 합성**



[0613]

[0614] **단계 1: 에틸 6-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**



[0615]

[0616] 디옥산(1 mL) 및 H_2O(0.1 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(100 mg, 234.60 μmol, 1 당량), K_2CO_3(97.27 mg, 703.79 μmol, 3 당량) 및 (4-클로로페닐)보론산(44.02 mg, 281.52 μmol, 1.2 당량)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(27.11 mg, 23.46 μmol, 0.1 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

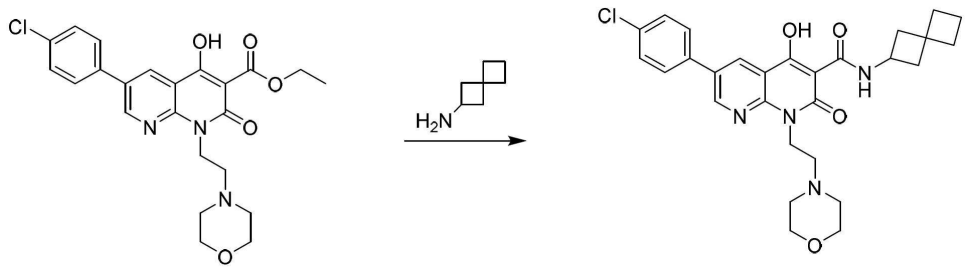
[0617] 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.04%HCl)-ACN];B%: 25%-45%, 10분)로 정제하여 원하는 생성물(33 mg)을 백색 고체로서 생성하였다(추가 정제 없이 사용됨).

[0618] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 458.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.583 분.

[0619] **LCMS 방법**

[0620] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30 mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.40분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[0621] **단계 2: 6-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0622]

[0623] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 6-(4-클로로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(32 mg, 69.88 μmol, 1 당량) 및 스피로[3.3]헵탄-2-아민(12.38 mg, 83.86 μmol, 1.2 당량, HCl)의 혼합물에 DIEA(9.03 mg, 69.88 μmol, 12.17 μL, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. TLC는 반응의 완결 및 새로운 반점의 형성을 보여주었다.

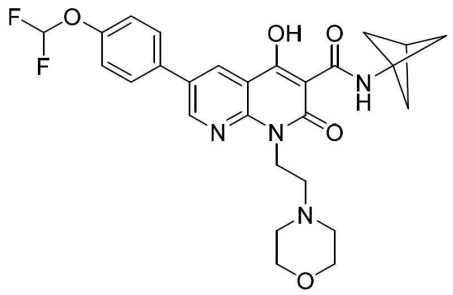
[0624] 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축한 다음, 잔사를 MeOH(0.5 mL) 중에서 연마한 다음 여과하여 원하는 생성물(10.4 mg, 19.49 μmol)을 백색 고체로서 생성하였다.

[0625] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.34 - 10.27 (m, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.49 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.70 - 4.65 (m, 2H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 3.75 - 3.67 (m, 4H), 2.75 - 2.68 (m, 2H), 2.63 (br s, 4H), 2.56 - 2.49 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 6H), 1.92 - 1.82 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 523.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.711 분.

[0626] **LCMS 방법**

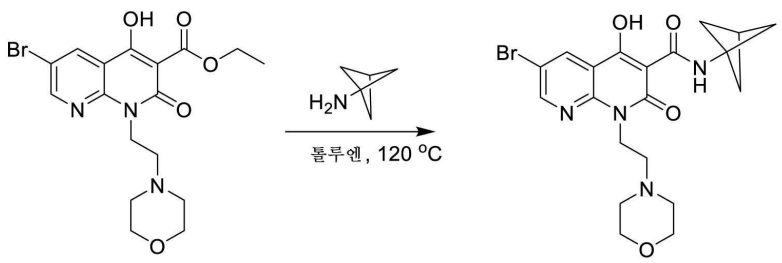
[0627] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0628] **실시예 12 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 12)의 합성**



[0629]

[0630] **단계 1: N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0631]

[0632] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(200 mg, 469.20 μmol, 1 당량) 및 비사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민(61.72 mg, 516.12 μmol, 1.1 당량, HCl)의 용액

에 DIEA(60.64 mg, 469.20 μmol, 81.73 μL, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

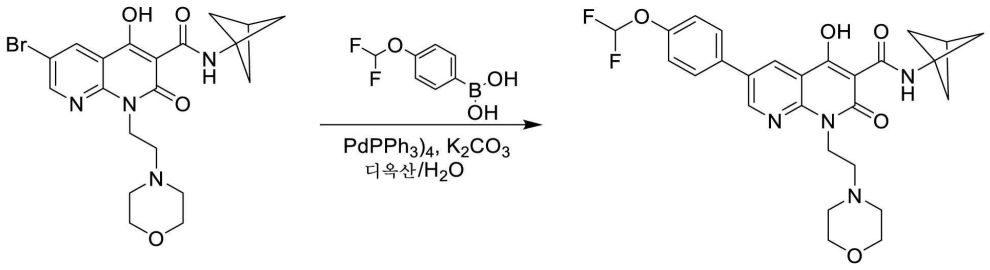
[0633] 혼합물을 농축하여 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(240 mg)를 갈색 고체로서 생성하였다(추가 정제 없이 사용됨).

[0634] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 465.3, 463.3 $[M+H]^+$, Rt: 0.687 분.

[0635] **LCMS 방법**

[0636] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[0637] **단계 2: N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0638]

[0639] 디옥산(1 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중 N-(3-비사이클로[1.1.1]펜타닐)-6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(120 mg, 259.00 μmol, 1 당량) 및 [4-(디플루오로메톡시)페닐]보론산(58.41 mg, 310.80 μmol, 1.2 당량)의 용액에 K_2CO_3(107.39 mg, 776.99 μmol, 3 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$(29.93 mg, 25.90 μmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

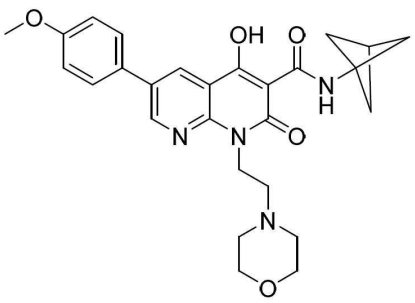
[0640] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(중성 조건; 컬럼: 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 75%-95%, 10분)로 정제하여 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(21.2 mg, 40.26 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0641] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.51 (br s, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (br d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.31 - 7.28 (m, 2H), 6.83 - 6.34 (m, 1H), 4.68 (br t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.72 (br d, *J* = 3.5 Hz, 4H), 2.73 - 2.52 (m, 7H), 2.23 (s, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 527.2 $[M+H]^+$, Rt: 3.692 분.

[0642] **LCMS 방법**

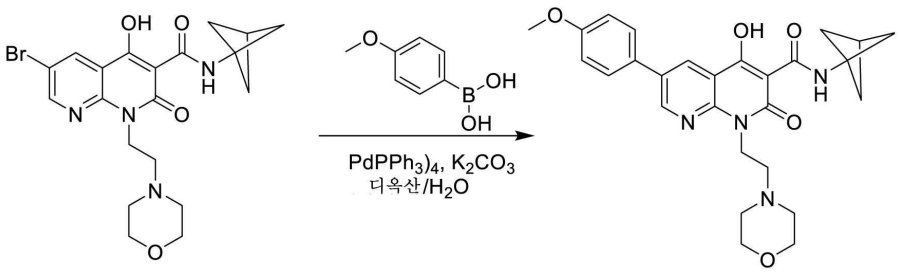
[0643] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0644] **실시예 13 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 13)의 합성**



[0645]

[0646] **N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0647]

[0648] 디옥산(1 mL) 및 H_2O(0.25 mL) 중 N-(3-비사이클로[1.1.1]펜타닐)-6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(60 mg, 129.50 μmol, 1 당량) 및 (4-메톡시페닐)보론산(23.61 mg, 155.40 μmol, 1.2 당량)의 용액에 K_2CO_3(53.69 mg, 388.50 μmol, 3 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$(14.96 mg, 12.95 μmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

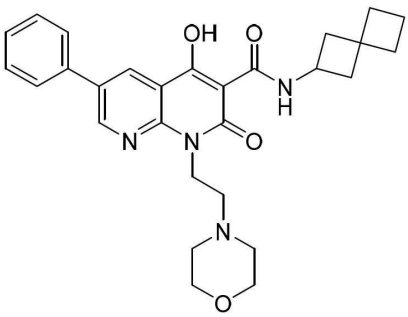
[0649] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 원하는 생성물(7 mg, 14.27 μmol)을 백색 고체로서 생성하였다.

[0650] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.53 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.59 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.04 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.68 (br t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.71 (br s, 4H), 2.86 - 2.48 (m, 7H), 2.23 (s, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 491.2 $[M+H]^+$, Rt: 3.746 분.

[0651] **LCMS 방법**

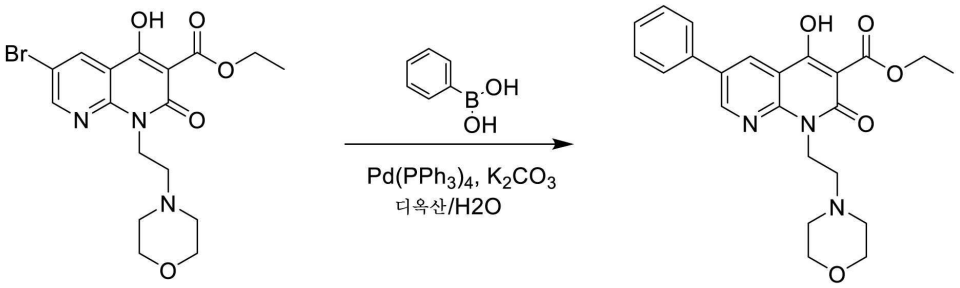
[0652] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0653] **실시예 14 - 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-페닐-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 14)의 합성**



[0654]

[0655] **단계 1: 에틸 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-페닐-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**



[0656]

[0657] 물(0.5 mL) 및 디옥산(2 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(200 mg, 469.20 μmol, 1 당량), 페닐보론산(57.21 mg, 469.20 μmol, 1 당량), K_2CO_3(194.54 mg, 1.41 mmol, 3 당량), $Pd(PPh_3)_4$(54.22 mg, 46.92 μmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

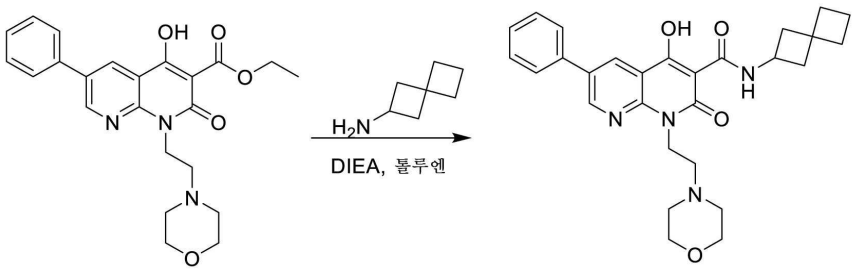
[0658] 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 에틸 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-페닐-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(100 mg, 236.15 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0659] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.89 - 8.82 (m, 1H), 8.54 - 8.48 (m, 1H), 8.02 (s, 3H), 7.53 (s, 2H), 4.54 - 4.44 (m, 2H), 4.21 - 4.12 (m, 2H), 3.64 (br s, 4H), 2.67 (br d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 2.54 (br s, 4H), 1.25 (s, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 426.1 $[M+H]^+$, Rt: 0.740 분.

[0660] **LCMS 방법**

[0661] 5-95AB_2min: 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Luna-C 18 2.0*30mm, (3 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 2.00분간 5-95% B, 0.01분간 5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.19분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.00-1.80분) 및 1.2 mL/분(1.81-2.00분)이었다.

[0662] **단계 2: 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-페닐-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0663]

[0664] 톨루엔(1 mL) 중 스피로[3.3]헵탄-2-아민(23.63 mg, 212.53 μmol, 1 당량) 및 에틸 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-페닐-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(90 mg, 212.53 μmol, 1 당량)의 용액에 DIEA(54.94 mg, 425.07 μmol, 74.04 μL, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[0665] 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(HCl 조건)로 정제하여 원하는 생성물(21 mg, 42.98 μmol)을 백색 고체로서 생성하였다.

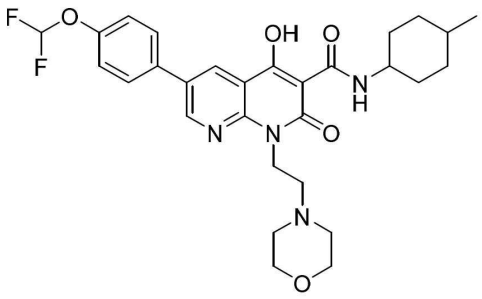
[0666] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.68 - 13.57 (m, 1H), 10.08 - 10.01 (m, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H),

8.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 1H), 5.10 - 5.02 (m, 2H), 4.45 - 4.35 (m, 3H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 3.13 - 3.00 (m, 2H), 2.57 - 2.50 (m, 2H), 2.11 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.07 - 1.99 (m, 4H), 1.91 - 1.85 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 489.3 $[M+H]^+$, Rt: 2.587 분.

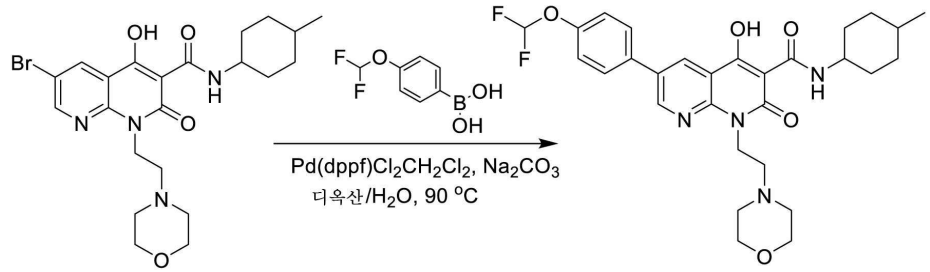
[0667] **LCMS 방법**

[0668] 5_95AB_6분-220-254-ELSD: 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0669] **실시예 15 - 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 15)의 합성**

[0670] 

[0671] **1-페닐에틸 2-[[4-(3-이소퀴놀릴메틸) 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카보닐]아미노]스피로[3.3]헵탄-6-카복실레이트의 제조**

[0672] 

[0673] 디옥산(2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 6-브로모-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(90 mg, 182.41 μmol, 1 당량), [4-(디플루오로메톡시)페닐]보론산(41.14 mg, 218.89 μmol, 1.2 당량), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(14.90 mg, 18.24 μmol, 0.1 당량), Na_2CO_3 (29.00 mg, 273.62 μmol, 1.5 당량)의 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

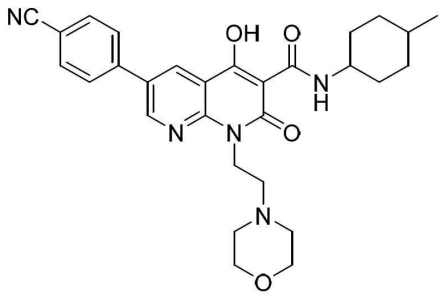
[0674] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 70%-90%, 6분)로 정제하여 1-페닐에틸 2-[[4-(3-이소퀴놀릴메틸) 피라졸로[1,5-a]피리딘-3-카보닐]아미노]스피로[3.3]헵탄-6-카복실레이트(31.2 mg, 55.21 μmol)를 황색 고체로서 생성하였다.

[0675] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.61 - 10.07 (m, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (s, 2H), 6.83 - 6.30 (m, 1H), 4.80 - 4.59 (m, 2H), 4.30 - 3.81 (m, 1H), 3.71 (br d, J = 3.9 Hz, 4H), 2.72 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (br s, 4H), 2.12 - 2.00 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.46 - 1.22 (m, 3H), 1.21 - 1.05 (m, 1H), 1.04 - 0.90 (m, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 557.3 [M+H]+, Rt: 3.903분.

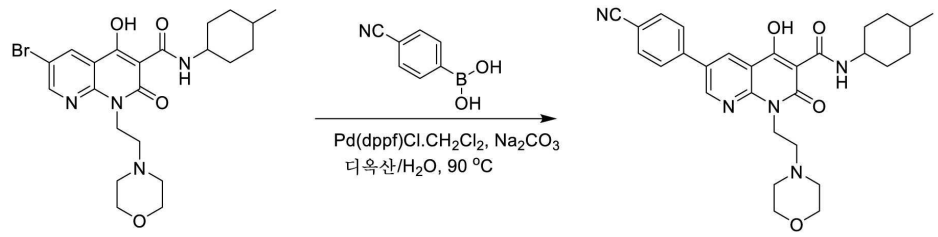
[0676] **LCMS 방법**

[0677] 구배는 3.4분간 0-80% B, 0.45분간 80-100% B, 0.01분간 100-0% B였고, 이어서 0.65분 동안 0% B에서 유지하였다(0.6 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 2.0 x 50 mm phenomenex Luna-C18 컬럼(5 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[0678] **실시예 16 - 6-(4-시아노페닐)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 16)의 합성**

[0679] 

[0680] **6-(4-시아노페닐)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[0681] 

[0682] 디옥산(2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 6-브로모-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(90 mg, 182.41 μmol, 1 당량), (4-시아노페닐)보론산(32.16 mg, 218.89 μmol, 1.2 당량), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(14.90 mg, 18.24 μmol, 0.1 당량), Na_2CO_3 (29.00 mg, 273.62 μmol, 1.5 당량)의 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

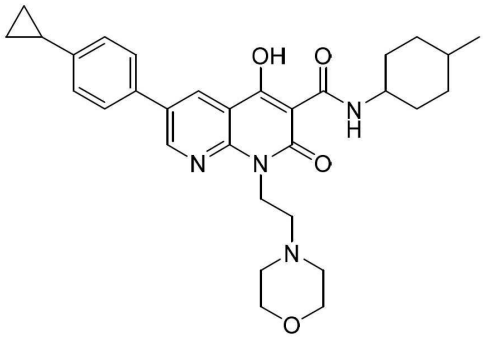
[0683] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 70%-98%, 8분)로 정제하여 6-(4-시아노페닐)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(26.6 mg, 51.02 μmol)를 황색 고체로서 생성하였다.

[0684] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.61 - 9.94 (m, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.94 - 7.69 (m, 4H), 4.77 - 4.59 (m, 2H), 4.34 - 3.79 (m, 1H), 3.69 (br s, 4H), 2.71 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.62 (br s, 4H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.93 - 1.74 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.43 - 1.25 (m, 3H), 1.19 - 1.04 (m, 1H), 1.01 - 0.91 (m, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 516.3 [M+H]+, Rt: 3.753분.

[0685] **LCMS 방법**

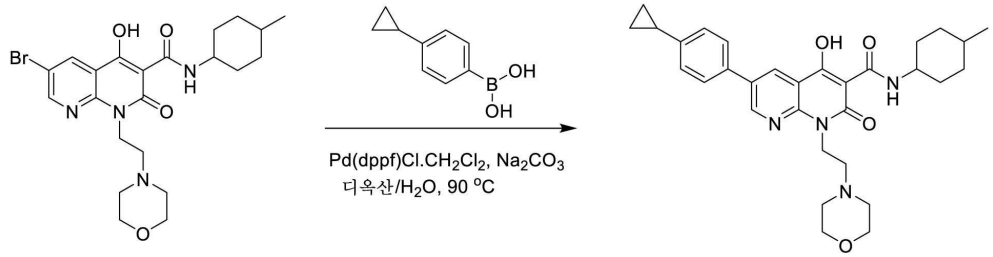
[0686] 구배는 3.4분간 0-80% B, 0.45분간 80-100% B, 0.01분간 100-0% B였고, 이어서 0.65분 동안 0% B에서 유지하였다(0.6 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 2.0 x 50 mm phenomenex Luna-C18 컬럼(5 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[0687] **실시예 17 - 6-(4-사이클로프로필페닐)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 17)의 합성**



[0688]

[0689] **6-(4-사이클로프로필페닐)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0690]

[0691] 디옥산(2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 6-브로모-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(90 mg, 182.41 μmol, 1 당량), (4-사이클로프로필페닐)보론산(35.46 mg, 218.89 μmol, 1.2 당량), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(14.90 mg, 18.24 μmol, 0.1 당량), Na_2CO_3(29.00 mg, 273.62 μmol, 1.5 당량)의 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

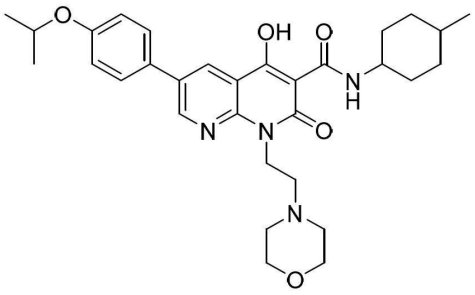
[0692] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 85%-98%, 10분)로 정제하여 6-(4-사이클로프로필페닐)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(11.3 mg, 21.29 μmol)를 황색 고체로서 생성하였다.

[0693] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.78 - 9.87 (m, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 7.55 (br d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.21 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.68 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.38 - 3.81 (m, 1H), 3.70 (br s, 4H), 2.94 - 2.45 (m, 6H), 2.16 - 1.94 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 2H), 1.69 (br s, 1H), 1.50 - 1.22 (m, 4H), 1.13 (br s, 1H), 1.02 (br dd, *J* = 5.9, 17.3 Hz, 3H), 0.94 (br d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 0.77 (br s, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 531.3 $[M+H]^+$, Rt: 4.174 분.

[0694] **LCMS 방법**

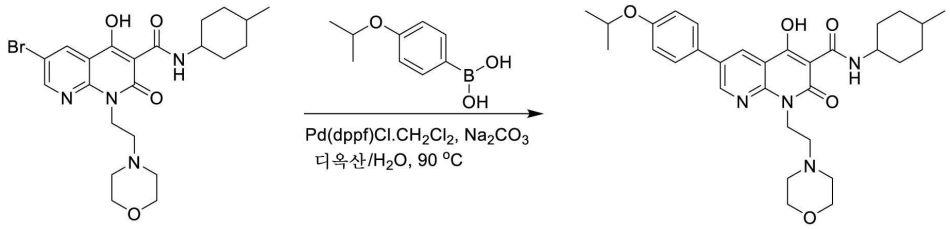
[0695] 구배는 3.4분간 0-80% B, 0.45분간 80-100% B, 0.01분간 100-0% B였고, 이어서 0.65분 동안 0% B에서 유지하였다(0.6 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 2.0 x 50 mm phenomenex Luna-C18 컬럼(5 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[0696] **실시예 18 - 4-하이드록시-6-(4-이소프로폭시페닐)-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 18)의 합성**



[0697]

[0698] **4-하이드록시-6-(4-이소프로폭시페닐)-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0699]

[0700] 디옥산(1 mL) 및 물(0.2 mL) 중 6-브로모-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(150 mg, 304.02 μmol, 1 당량), (4-이소프로폭시페닐)보론산(65.67 mg, 364.82 μmol, 1.2 당량), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(24.83 mg, 30.40 μmol, 0.1 당량), Na_2CO_3 (48.33 mg, 456.03 μmol, 1.5 당량)의 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

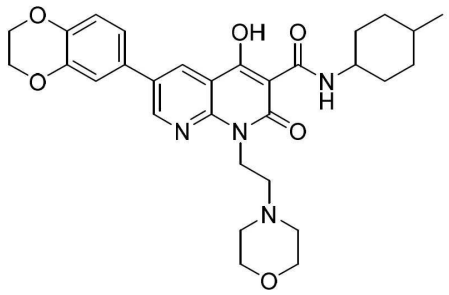
[0701] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 70%-95%, 10분)로 정제하여 4-하이드록시-6-(4-이소프로폭시페닐)-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(51.2 mg, 93.32 μmol)를 황색 고체로서 수득하였다.

[0702] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.63 - 10.10 (m, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.80 - 4.57 (m, 3H), 4.30 - 3.83 (m, 1H), 3.70 (br s, 4H), 2.80 - 2.52 (m, 6H), 2.08 (br dd, *J* = 1.9, 13.3 Hz, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 9H), 1.19 - 1.05 (m, 1H), 1.04 - 0.91 (m, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 549.3 $[M+H]^+$, Rt: 4.085 분.

[0703] **LCMS 방법**

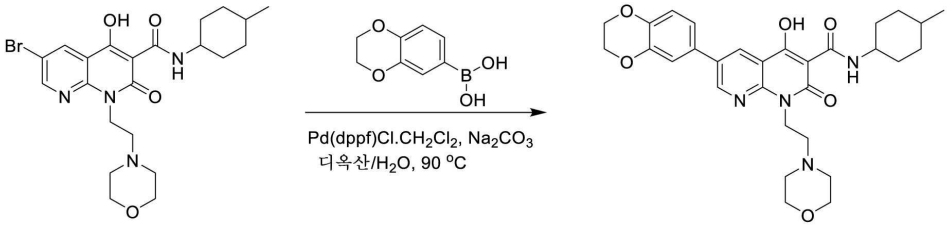
[0704] 구배는 3.4분간 0-80% B, 0.45분간 80-100% B, 0.01분간 100-0% B였고, 이어서 0.65분 동안 0% B에서 유지하였다(0.6 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 2.0 x 50 mm phenomenex Luna-C18 컬럼(5 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[0705] **실시예 19 - 6-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 19)의 합성**



[0706]

[0707] **6-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0708]

[0709] 디옥산(1 mL) 및 물(0.1 mL) 중 6-브로모-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(90 mg, 182.41 μmol, 1 당량), 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일보론산(39.39 mg, 218.89 μmol, 1.2 당량), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(14.90 mg, 18.24 μmol, 0.1 당량), Na_2CO_3(29.00 mg, 273.62 μmol, 1.5 당량)의 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

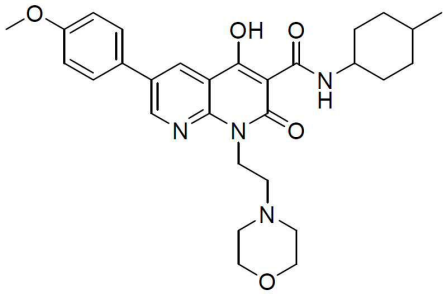
[0710] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 75%-99%, 6분)로 정제하여 6-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(8.3 mg, 14.64 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0711] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.64 - 10.05 (m, 1H), 8.86 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.77 - 4.54 (m, 2H), 4.33 (s, 4H), 4.27 - 3.84 (m, 1H), 3.70 (br s, 4H), 2.80 - 2.55 (m, 6H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 2H), 1.45 - 1.29 (m, 3H), 1.15 - 1.08 (m, 1H), 1.02 - 0.90 (m, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 549.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.898 분.

[0712] **LCMS 방법**

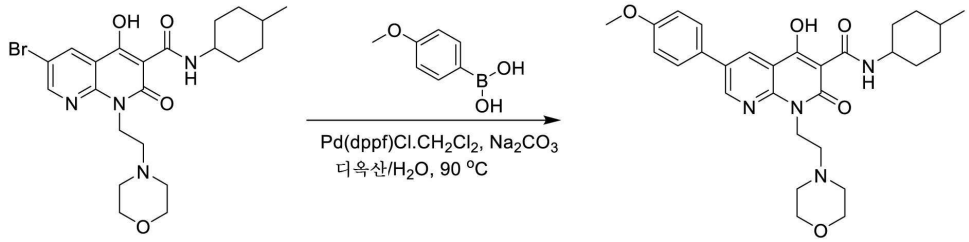
[0713] 구배는 3.4분간 0-80% B, 0.45분간 80-100% B, 0.01분간 100-0% B였고, 이어서 0.65분 동안 0% B에서 유지하였다(0.6 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 2.0 x 50 mm phenomenex Luna-C18 컬럼(5 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[0714] **실시예 20 - 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 20)의 합성**



[0715]

[0716] **4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0717]

[0718] 디옥산(2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 6-브로모-4-하이드록시-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(56 mg, 113.50 μmol, 1 당량), (4-메톡시페닐)보론산(20.70 mg, 136.20 μmol, 1.2 당량), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(9.27 mg, 11.35 μmol, 0.1 당량), Na_2CO_3(18.04 mg, 170.25 μmol, 1.5 당량)의 혼합물을 N_2 하에 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 소모되었음을 나타내었으며, 원하는 생성물이 검출되었다.

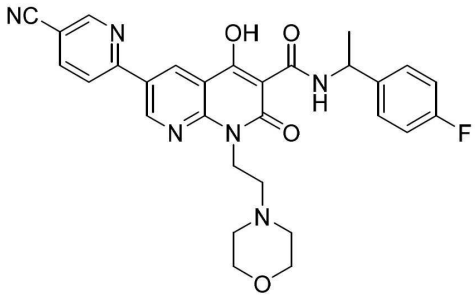
[0719] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 70%-95%, 10분)로 정제하여 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(11.1 mg, 21.24 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0720] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.71 - 9.86 (m, 1H), 8.89 (br s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 7.59 (br d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.68 (br d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.70 (br s, 4H), 2.98 - 2.42 (m, 6H), 2.08 (br d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.77 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.45 - 1.24 (m, 3H), 1.18 - 1.04 (m, 1H), 1.02 - 0.86 (m, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 521.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.948 분.

[0721] **LCMS 방법**

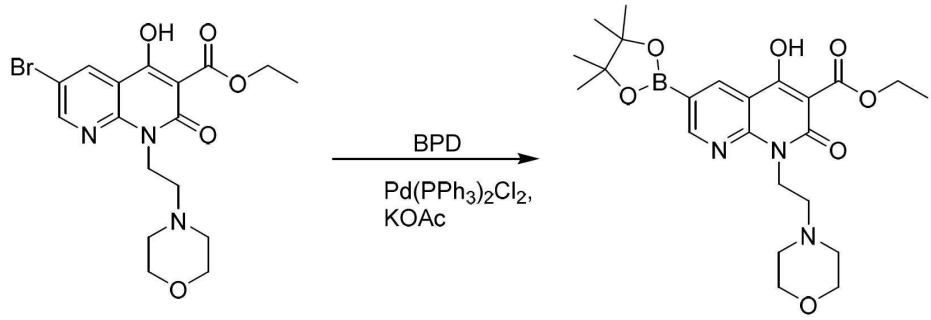
[0722] 구배는 3.4분간 0-80% B, 0.45분간 80-100% B, 0.01분간 100-0% B였고, 이어서 0.65분 동안 0% B에서 유지하였다(0.6 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 2.0 x 50 mm phenomenex Luna-C18 컬럼(5 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[0723] **실시예 21 - 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 21)의 합성**



[0724]

[0725] **단계 1: 에틸 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트**



[0726]

[0727] DMSO(20 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(800 mg, 1.88 mmol, 1 당량), KOAc(552.58 mg, 5.63 mmol, 3 당량) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(4.77 g, 18.77 mmol, 10 당량)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(131.73 mg, 187.68 μmol, 0.1 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

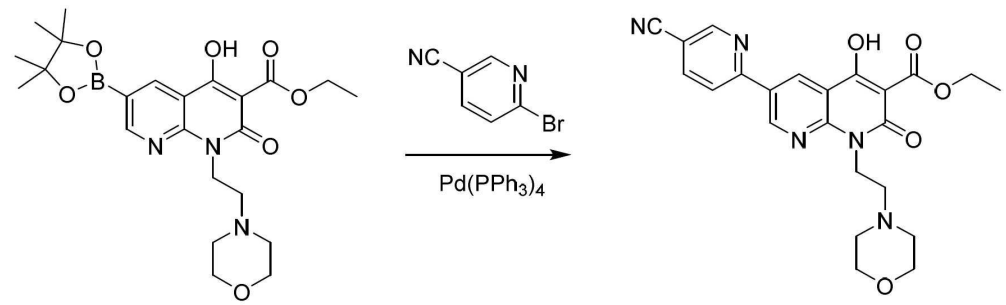
[0728] 혼합물을 여과한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μm; 이동상: [물(0.05%HCl)-ACN];B%: 0%-30%,20분)로 정제하여 에틸 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(400 mg)를 황색 오일로서 수득하였다(추가 정제 없이 다음 단계에 사용됨).

[0729] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 474.3 $[M+H]^+$, Rt: 1.453 분.

[0730] **LCMS 방법**

[0731] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30 mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.40분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[0732] **단계 2: 에틸 6-(5-시아노피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트**



[0733]

[0734] 디옥산(4 mL) 및 H_2O(0.4 mL) 중 에틸 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(270 mg, 570.43 μmol, 1 당량), K_2CO_3(473.02 mg, 3.42 mmol, 6 당량) 및 6-브로모피리딘-3-카보니트릴(125.27 mg, 684.52 μmol, 1.2 당량)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(65.92 mg, 57.04 μmol, 0.1 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

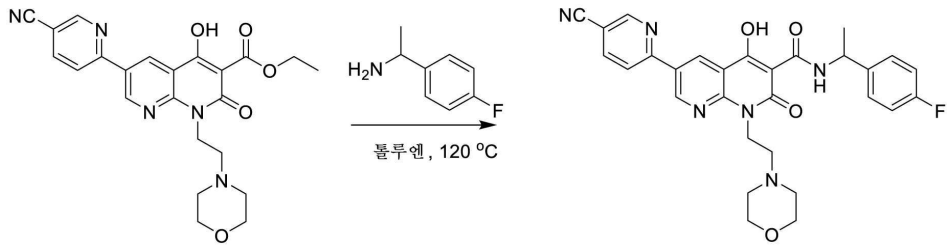
[0735] 혼합물을 여과한 다음, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μm; 이동상: [물(0.05%HCl)-ACN];B%: 5%-35%, 10분)로 정제하여 6-(5-시아노피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(120 mg, 266.99 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0736] ^{1}H NMR (ET26059-546-P1C, 400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.39 - 8.35 (m, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 4H), 4.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 4.04 - 4.00 (m, 2H), 3.52 (br s, 4H), 1.31 (s, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 450.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.213 분.

[0737] **LCMS 방법**

[0738] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30 mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.40분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[0739] **단계 3: 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[0740] 

[0741] 톨루엔(0.5 mL) 중 에틸 6-(5-시아노-2-피리딜)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(30 mg, 66.75 μmol, 1 당량) 및 1-(4-플루오로페닐)에탄아민(11.15 mg, 80.10 μmol, 10.52 μL, 1.2 당량)의 혼합물에 DIEA(8.63 mg, 66.75 μmol, 11.63 μL, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[0742] 혼합물을 여과한 다음, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-80%, 10분)로 정제하여 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(11.5 mg, 20.77 μmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

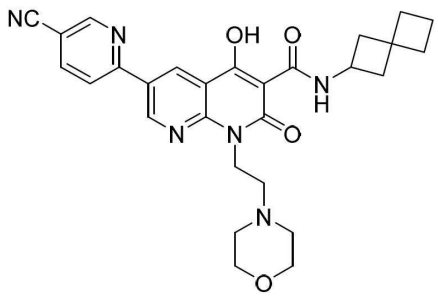
[0743] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.23 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.40 (sxt, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 4H), 2.71 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.63 (br s, 4H), 2.56 - 2.49 (m, 2H), 2.02 (br s, 6H), 1.91 - 1.83 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 543.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.366 분.

[0744] **LCMS 방법**

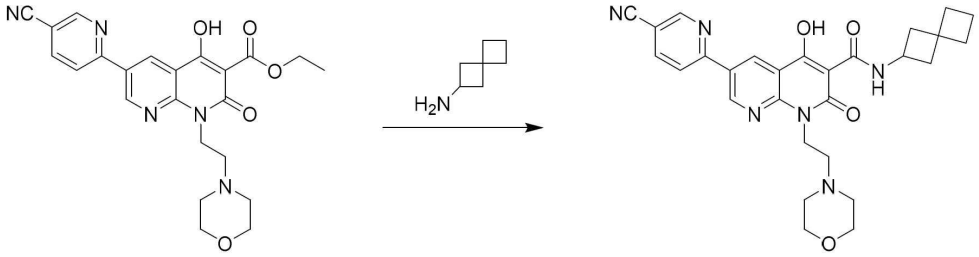
[0745] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트

릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0746] **실시예 22 - 6-(5-시아노피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 22)의 합성**

[0747] 

[0748] **6-(5-시아노피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[0749] 

[0750] 톨루엔(0.5 mL) 중 에틸 6-(5-시아노-2-피리딜)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(30 mg, 66.75 μmol, 1 당량) 및 스피로[3.3]헵탄-2-아민(8.91 mg, 80.10 μmol, 1.2 당량)의 혼합물에 DIEA(8.63 mg, 66.75 μmol, 11.63 μL, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

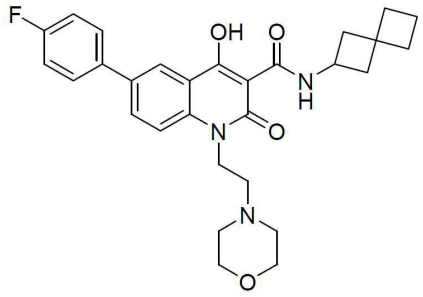
[0751] 혼합물을 여과한 다음, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3 μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 55%-85%, 10분)로 정제하여 6-(5-시아노피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(8.1 mg, 15.43 μmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0752] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.23 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.99 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.09 (dd, *J* = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.40 (sxt, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 4H), 2.71 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.63 (br s, 4H), 2.56 - 2.49 (m, 2H), 2.02 (br s, 6H), 1.91 - 1.83 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 515.3 $[M+H]^+$, Rt: 2.436 분.

[0753] **LCMS 방법**

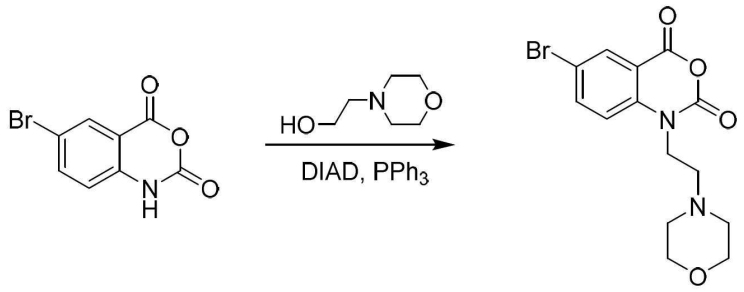
[0754] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0755] **실시예 23 - 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드(화합물 23)의 합성**



[0756]

[0757] **단계 1: 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4(1H)-디온**

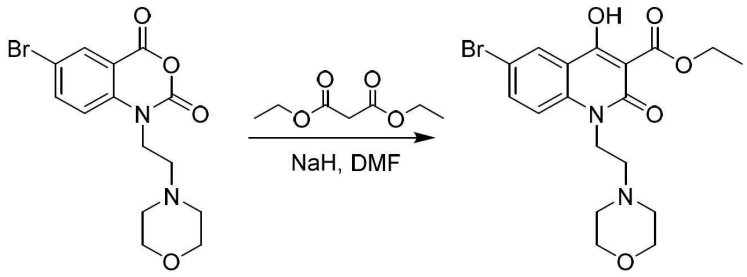


[0758]

[0759] DCM(3 mL) 중 6-브로모-1H-3,1-벤즈옥사진-2,4-디온(300 mg, 1.24 mmol, 1 당량)의 용액에 2-모르폴리노에탄올(195.11 mg, 1.49 mmol, 182.35 μL, 1.2 당량), PPh_3(487.67 mg, 1.86 mmol, 1.5 당량) 및 DIAD(375.97 mg, 1.86 mmol, 361.51 μL, 1.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[0760] 혼합물을 물(2 x 5 mL)로 세척하고, 유기 층을 염수(5 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 혼합물을 농축하여 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2H-벤조[d][1,3]옥사진-2,4(1H)-디온(350 mg, 985.41 μmol)를 갈색 고체로서 생성하였다(추가 정제 없이 사용됨).

[0761] 단계 2: 에틸 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트



[0762]

[0763] DMF(3 mL) 중 NaH(78.82 mg, 1.97 mmol, 60% 순도, 2 당량)의 혼합물에 디에틸 프로판디오에이트(789.15 mg, 4.93 mmol, 744.48 μL, 5 당량) 및 DMF(2 mL) 중 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-3,1-벤즈옥사진-2,4-디온(350 mg, 985.41 μmol, 1 당량)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 물(20 mL)에 붓고, 수성 층을 EtOAc(2 × 20 mL)로 추출하였다.

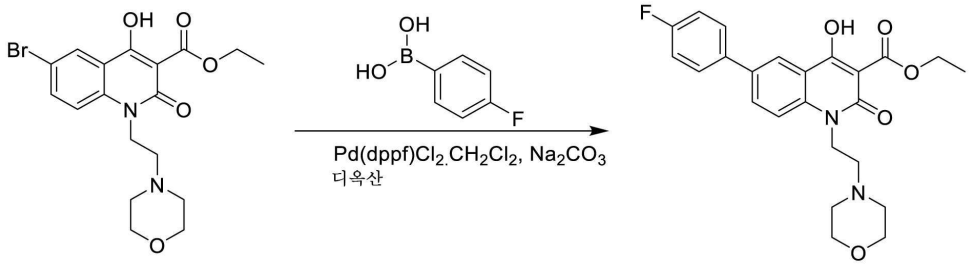
[0764] 2 N 염산을 적가하여 수성 상을 pH 3으로 산성화하였다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 에틸 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트(280 mg, 658.40 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0765] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.19 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.56 (br t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.32 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.97 - 3.74 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 425.0, 427.0 [M+H]+, Rt: 0.902 분.

[0766] **LCMS 방법**

[0767] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[0768] 단계 3: 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트



[0769]

[0770] 디옥산(2.5 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 (4-플루오로페닐)보론산(151.35 mg, 1.08 mmol, 2 당량), 에틸 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-퀴놀린-3-카복실레이트(230 mg, 540.83 μmol, 1 당량), Na_2CO_3(114.64 mg, 1.08 mmol, 2 당량), $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(44.17 mg, 54.08 μmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 물(10 mL)에 붓고, 수성 층을 EtOAc(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수(10 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하였다.

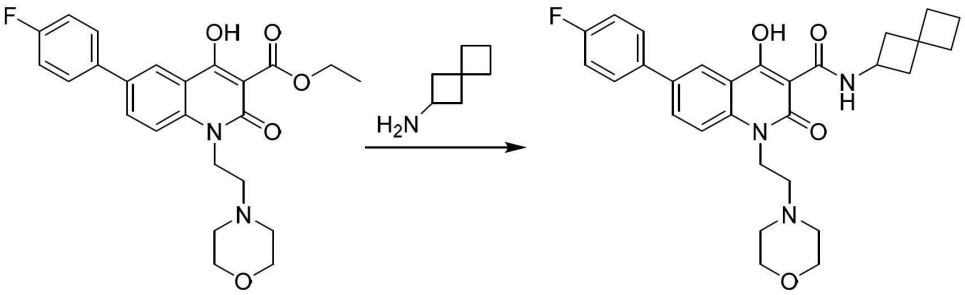
[0771] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO2, 석유 에테르/에틸 아세테이트=1:2 내지 0:1)로 정제하여 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트(130 mg, 295.14 μmol)를 황색 고체로서 생성하였다.

[0772] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 441.1 $[M+H]^+$, Rt: 1.00 분.

[0773] **LCMS 방법**

[0774] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[0775] 단계 4: 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드의 제조



[0776]

[0777] 톨루엔(2 mL) 중 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-퀴놀린-3-카복실레이트(99.78 mg, 226.53 μmol, 1 당량)의 용액에 스피로[3.3]헵탄-2-아민(40.13 mg, 271.83 μmol, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 6시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[0778] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드(22 mg, 42.82 μmol)를 백

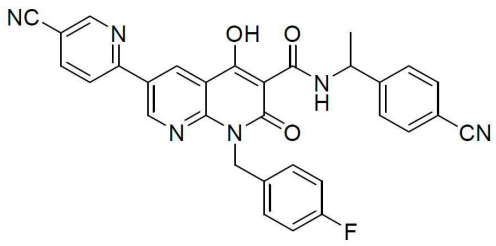
색 고체로서 수득하였다.

[0779] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.35 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 2.1, 8.9 Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.47 - 4.36 (m, 3H), 3.78 - 3.72 (m, 4H), 2.72 - 2.59 (m, 6H), 2.55 - 2.46 (m, 2H), 2.13 - 1.93 (m, 6H), 1.91 - 1.81 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 506.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.906 분.

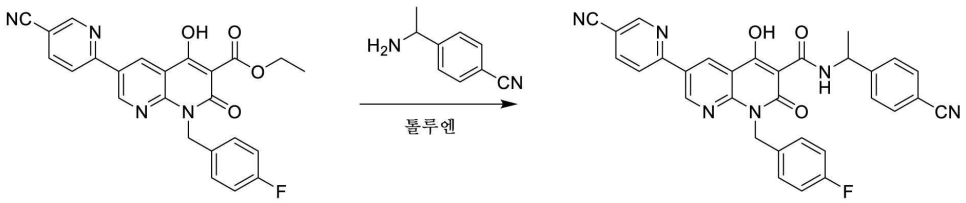
[0780] **LCMS 방법**

[0781] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0782] **실시예 24 - N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 24)의 합성**

[0783] 

[0784] **N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[0785] 

[0786] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-6-(5-이소시아노-2-피리딜)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(100 mg, 225.02 μmol, 1 당량) 및 4-(1-아미노에틸)벤조니트릴(36.18 mg, 247.52 μmol, 1.1 당량)의 혼합물에 DIEA(87.24 mg, 675.05 μmol, 117.58 μL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[0787] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Luna Omega 5u Polar C18 100A; 이동상: [물(0.04%HCl)-ACN];B%: 70%-90%, 7분)로 정제하여 N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(4.2 mg, 7.09 μmol, HCl)를 백색 고체로서 생성하였다.

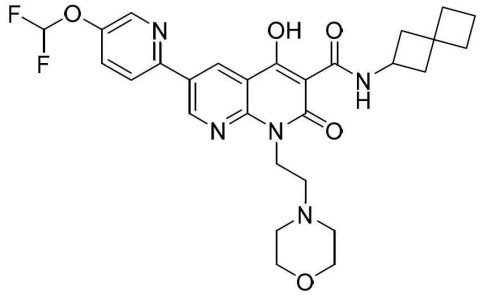
[0788] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.62 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 9.48 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 9.01 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 4H), 7.01 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.80 - 5.70 (m, 2H), 5.30 (quin, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 545.2 $[M+H]^+$, Rt: 3.138 분.

[0789] **LCMS 방법**

[0790] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um

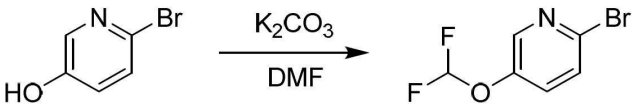
입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0791] **실시예 25 - 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 25)의 합성**



[0792]

[0793] **단계 1: 2-브로모-5-(디플루오로메톡시)피리딘**



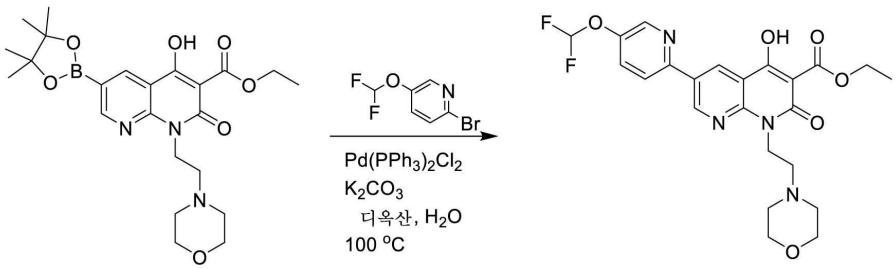
[0794]

[0795] DMF(4 mL) 중 6-브로모피리딘-3-올(400 mg, 2.30 mmol, 1 당량) 및 (2-클로로-2,2-디플루오로-아세틸)옥시나트륨(700.98 mg, 4.60 mmol, 2 당량)의 혼합물에 탄산칼륨(476.59 mg, 3.45 mmol, 1.5 당량)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 물(40 mL)에 부은 다음 5분 동안 교반하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 다음, 농축하였다.

[0796] 잔사를 플래시 실리카겔 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=20:1 내지 1:1)로 정제하여 2-브로모-5-(디플루오로메톡시)피리딘(300 mg, 1.34 mmol)을 무색 오일로서 생성하였다.

[0797] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.28 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz, 1H), 6.80 - 6.25 (m, 1H).

[0798] **단계 2: 에틸 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트**



[0799]

[0800] 디옥산(1 mL) 및 H_2O(0.1 mL) 중 에틸 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(100 mg, 211.27 μmol, 1 당량), K_2CO_3(175.20 mg, 1.27 mmol, 6 당량) 및 2-브로모-5-(디플루오로메톡시)피리딘(70.99 mg, 316.91 μmol, 1.5 당량)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(24.41 mg, 21.13 μmol, 0.1 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

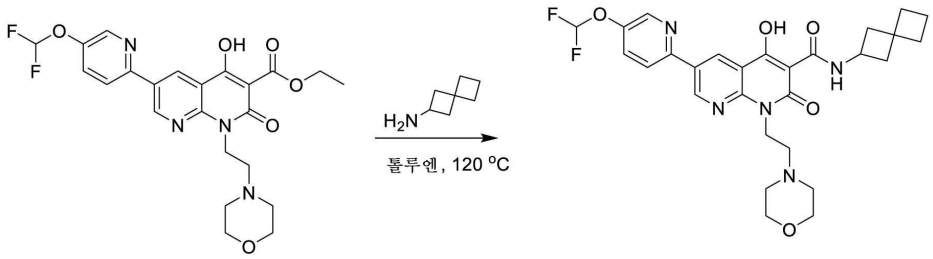
[0801] 혼합물을 여과한 다음, 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 250*50mm*10 μm; 이동상: [물(0.05%HCl)-ACN];B%: 10%-40%, 10분)로 정제하여 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(68 mg, 138.65 μmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0802] ^{1}H NMR (ET26059-548-P1C, 400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.39 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 9.08 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 3.0, 8.5 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.71 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.34 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.53 - 2.52 (m, 4H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 491.3 $[M+H]^+$, Rt: 1.370 분.

[0803] **LCMS 방법**

[0804] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30 mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.40분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[0805] **단계 3: 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[0806] 

[0807] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 6-[5-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(39 mg, 79.52 μmol, 1 당량) 및 스피로[3.3]헵탄-2-아민(10.61 mg, 95.42 μmol, 1.2 당량)의 혼합물에 DIEA(10.28 mg, 79.52 μmol, 13.85 μL, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

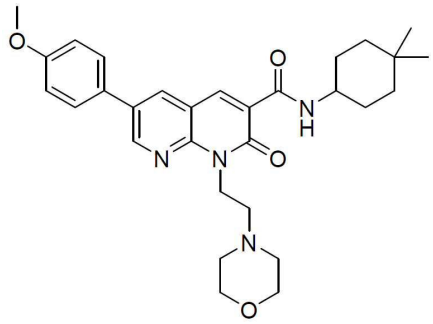
[0808] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 MeOH(0.5 mL) 중에서 연마하여 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(20.1 mg, 35.46 μmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0809] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.31 (td, *J* = 1.6, 3.8 Hz, 1H), 9.48 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.02 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 2.9, 8.6 Hz, 1H), 7.62 - 7.21 (m, 1H), 4.57 (br t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 3.54 (br d, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.59 (br t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.55 - 2.51 (m, 4H), 2.42 (br d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 4H), 1.99 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 556.3 $[M+H]^+$, Rt: 2.535 분.

[0810] **LCMS 방법**

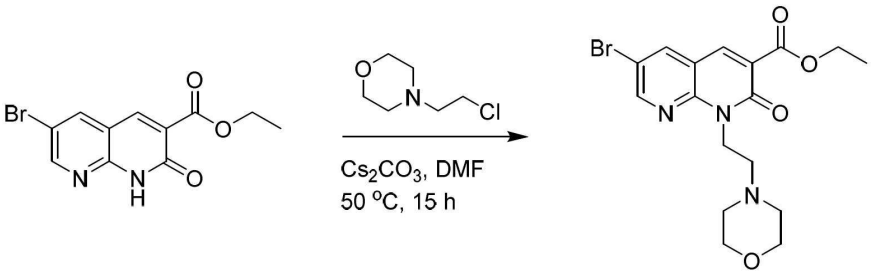
[0811] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다. MS 범위는 100 내지 1000이었다.

[0812] **실시예 26 - N-(4,4-디메틸사이클로헥실)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 26)의 합성**



[0813]

[0814] **단계 1: 에틸 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트**

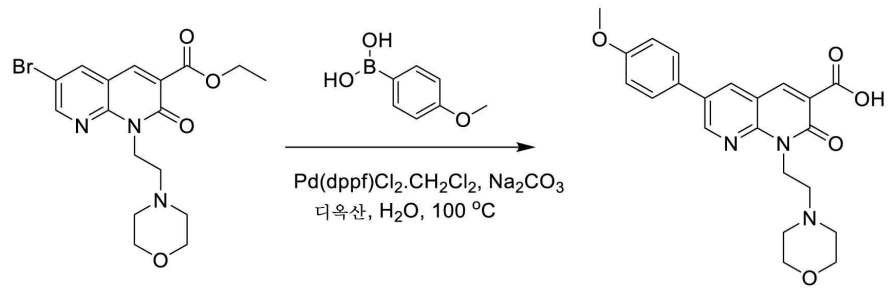


[0815]

[0816] DMF(15 mL) 중 에틸 6-브로모-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(2 g, 6.73 mmol, 1 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(6.14 g, 18.85 mmol, 2.8 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 4-(2-클로로에틸)모르폴린(2.51 g, 13.46 mmol, 2 당량, HCl) 20℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 50℃에서 14시간 동안 교반하였다. TLC는 모든 출발 물질이 소모되었고 주요 반점이 형성되었음을 보여주었다. 잔사를 물(200 mL)에 붓고, 수성 상을 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출하였다.

[0817] 합한 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르 : 에틸 아세테이트= 0:1)로 정제하여 에틸 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트 및 에틸 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(2 g, 4.87 mmol)를 황색 고체로서 생성하였다.

[0818] **단계 2: 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산**



[0819]

[0820] H_2O(5 mL) 및 디옥산(20 mL) 중 (4-메톡시페닐)보론산(1.26 g, 8.29 mmol, 2 당량), 에틸 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-(1.7 g, 4.14 mmol, 1 당량)의 용액에 Na_2CO_3(878.38 mg, 8.29 mmol, 2 당량), Pd (dppf) $Cl_2.CH_2Cl_2$(338.39 mg, 414.37 μmol, 0.1 당량)를 N_2 하에 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 15시간 동안 교반하였다. LCMS는 모든 출발 물질이 소모되었고 주요 피크가 형성되었음을 보여주었다.

[0821] 혼합물을 여과하였다. 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 150*30mm*5μm; 이동상: [물(0.04%HCl)-ACN];B%: 20%-32%, 10분)로 정제하여 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(1.3 g, 2.98 mmol)을 담황색 고체로 생성하였다.

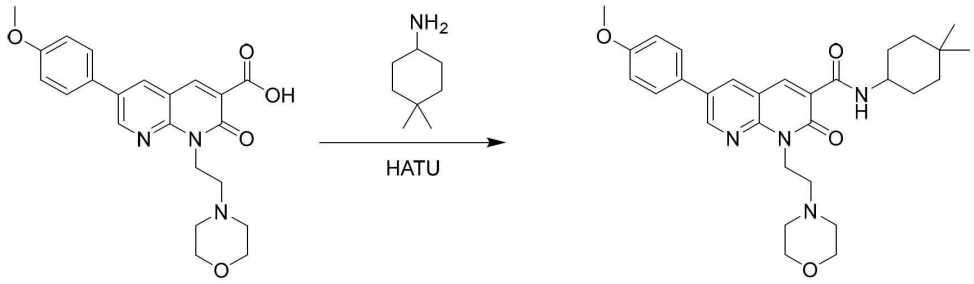
[0822] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.15 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.77 (br d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.12 (br d, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.80 (br s, 2H), 3.86 - 3.57 (m, 7H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 410.3

$[M+H]^+$, Rt: 0.739 분.

[0823] **LCMS 방법**

[0824] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[0825] **단계 3: N-(4,4-디메틸사이클로헥실)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[0826] 

[0827] DMF(1 mL) 중 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(70 mg, 170.97 μmol, 1 당량)의 용액에 HATU(130.01 mg, 341.94 μmol, 2 당량), DIEA(66.29 mg, 512.90 μmol, 89.34 μL, 3 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 4,4-디메틸사이클로헥산아민(26.10 mg, 205.16 μmol, 1.2 당량)을 20℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

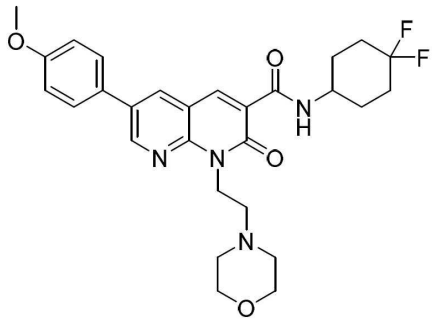
[0828] 혼합물을 여과한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-85%, 8분)로 정제하여 N-(4,4-디메틸사이클로헥실)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(38.7 mg, 72.60 μmol)를 담황색 고체로서 생성하였다.

[0829] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.95 - 9.60 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.85 - 4.77 (m, 2H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 - 3.62 (m, 4H), 2.84 - 2.57 (m, 6H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.57 - 1.26 (m, 6H), 0.97 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 519.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.341 분.

[0830] **LCMS 방법**

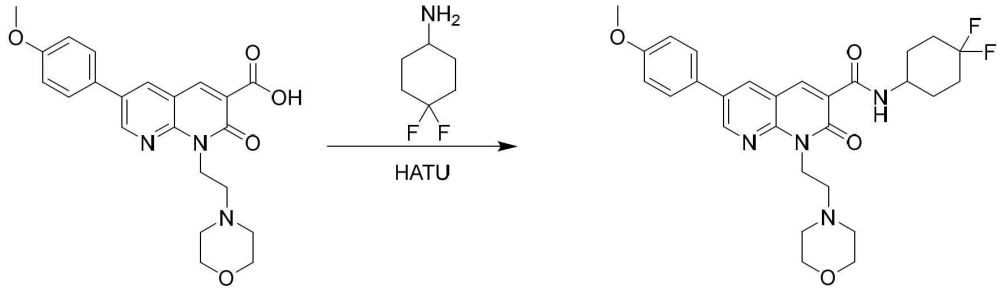
[0831] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.4-3.0분간 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0832] **실시예 27 - N-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 27)의 합성**



[0833]

[0834] **N-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0835]

[0836] DMF(1 mL) 중 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(70 mg, 170.97 μmol, 1 당량)의 용액에 HATU(130.01 mg, 341.94 μmol, 2 당량), DIEA(66.29 mg, 512.90 μmol, 89.34 μL, 3 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 4,4-디플루오로사이클로헥산아민(35.21 mg, 205.16 μmol, 1.2 당량, HCl)을 20℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

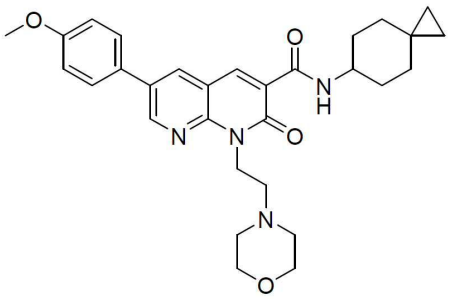
[0837] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-85%, 8분)로 정제하여 N-(4,4-디플루오로사이클로헥실)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(26.5 mg, 49.67 μmol)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0838] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ = 9.91 (br d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.93 - 8.87 (m, 2H), 8.17 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.56 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.05 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 4.78 (br t, *J*=7.1 Hz, 2H), 4.14 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (br d, *J*=4.0 Hz, 4H), 2.74 (br t, *J*=6.9 Hz, 2H), 2.63 (br s, 4H), 2.12 (br s, 4H), 1.93 (br s, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 527.1 $[M+H]^+$, Rt: 2.141 분.

[0839] **LCMS 방법**

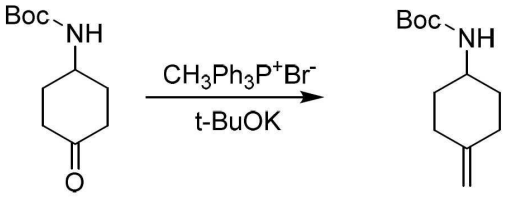
[0840] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.4-3.0분간 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0841] **실시예 28 - 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[2.5]옥탄-6-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 28)의 합성**



[0842]

[0843] **단계 1: tert-부틸 (4-메틸렌사이클로헥실)카바메이트(F2)**

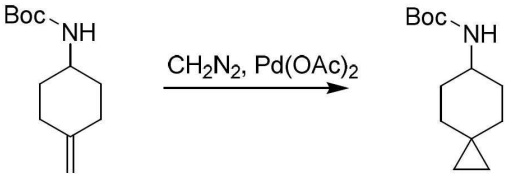


[0844]

[0845] THF(40 mL) 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드(16.75 g, 46.89 mmol, 2 당량)의 용액에 칼륨, 2-메틸프로판-2-올레이트(1 M, 47.0 mL, 2 당량)을 N_2 하에 -20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 -20℃에서 0.5시간 동안 교반한 다음, tert-부틸 N-(4-옥소사이클로헥실)카바메이트(5 g, 23.44 mmol, 5.00 mL, 1 당량)를 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 14.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. TLC는 모든 출발 물질이 소모되었고 새로운 주요 반점이 원하는 생성물이었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(500 mL)에 붓고, 수성 상을 에틸 아세테이트(3 × 100 mL)로 추출하였다.

[0846] 합한 유기 상을 염수(100 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(컬럼 높이: 250 mm, 직경: 100 mm, 100 내지 200 메쉬 실리카겔, 석유 에테르:에틸 아세테이트=10:1 내지 0:1)로 정제하여 tert-부틸 (4-메틸렌사이클로헥실)카바메이트(4 g, 18.93 mmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0847] **단계 2: tert-부틸 스피로[2.5]옥탄-6-일카바메이트(F3)**



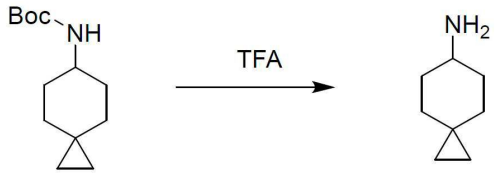
[0848]

[0849] DCM(30 mL) 중 tert-부틸 N-(4-메틸렌사이클로헥실)카바메이트(200 mg, 946.52 μmol, 1 단량)의 용액에 디아조메탄(39.79 mg, 946.52 μmol, 1 당량), $Pd(OAc)_2$(21.25 mg, 94.65 μmol, 0.1 당량)를 -78℃에서 첨가하고, 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 20℃로 가온한 다음, 혼합물을 20℃에서 15시간 동안 교반하였다.

[0850] LCMS는 원하는 생성물이 원하는 질량으로 형성되었음을 보여주었다. 혼합물을 농축하고, DMF(1 mL)에 용해시키고, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 100*30mm*5μm; 이동상: [물(0.1%TFA)-ACN]; B%: 45%- 75%,12분)로 정제하여 tert-부틸 스피로[2.5]옥탄-6-일카바메이트(6 mg, 26.63 μmol, 2.81% 수율)를 백색 고체로 수득하였다.

[0851] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 4.54 - 4.36 (m, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 1H), 1.95 - 1.86 (m, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.37 - 1.26 (m, 2H), 1.03 - 0.94 (m, 2H), 0.34 - 0.26 (m, 2H), 0.23 - 0.17 (m, 2H).

[0852] **단계 3: 스피로[2.5]옥탄-6-아민(F)**



[0853]

[0854] DCM(0.2 mL) 중 tert-부틸 N-스피로[2.5]옥탄-6-일카바메이트(5 mg, 22.19 μmol, 1 당량)의 용액에 TFA(77.00 mg, 675.30 μmol, 0.05 mL, 30.43 당량)를 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다.

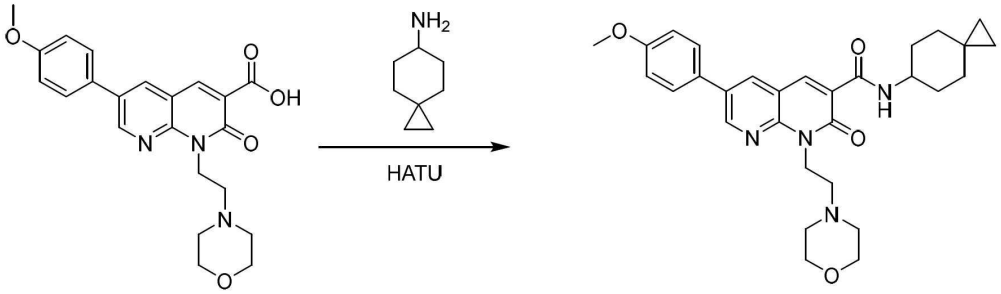
[0855] LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 농축하여 스피로[2.5]옥탄-6-아민(2.5 mg)을 황색 오일로서 생성하였다(추가 정제 없이 사용됨).

[0856] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 126.4 [M+1]+, Rt: 0.161 분.

[0857] **LCMS 방법**

[0858] 구배는 1.15분간 10-90% B였고, 0.4분 동안 90% B에서 유지하였고, 0.01분간 90-10% B였고, 이어서 0.54분 동안 10% B에서 유지하였다(1.0 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 2.1 x 30 mm phenomenex Luna-C18 컬럼(5 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[0859] **단계 4: 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[2.5]옥탄-6-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0860]

[0861] DMF(0.5 mL) 중 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(8 mg, 19.54 μmol, 1 당량)의 용액에 HATU(14.86 mg, 39.08 μmol, 2 당량), DIEA(7.58 mg, 58.62 μmol, 89.34 μL, 3 당량)를 20℃에서 첨가하였다. (4-플루오로페닐)메탄아민(25.67 mg, 205.16 μmol, 10.21 μL, 3 당량)을 20℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[0862] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-85%, 8분)로 정제하여 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[2.5]옥탄-6-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(2.3 mg, 4.43 μmol)를 담황색 고체로서 생성하였다.

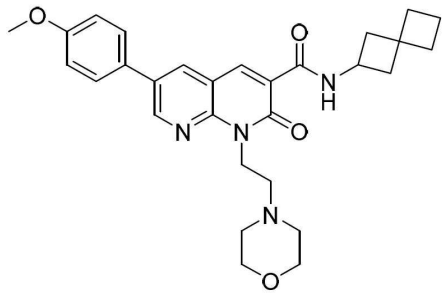
[0863] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.82 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.83 - 4.77 (m, 2H), 4.12 (br s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.76 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.02 (br d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.65 - 1.62 (m, 2H), 1.13 (br d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 0.36 - 0.31 (m, 2H), 0.30 - 0.24 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 517.3 $[M+H]^+$, Rt: 2.282 분.

[0864] **LCMS 방법**

[0865] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.4-3.0분간 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um

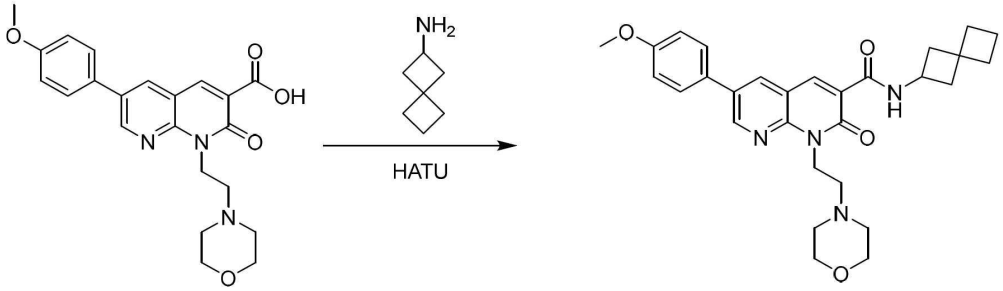
입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0866] **실시예 29 - 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 29)의 합성**



[0867]

[0868] **6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0869]

[0870] DMF(1 mL) 중 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(75 mg, 183.18 μmol, 1 당량)의 용액에 HATU(139.30 mg, 366.36 μmol, 2 당량), DIEA(71.02 mg, 549.54 μmol, 95.72 μL, 3 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 스피로[3.3]헵탄-2-아민(24.44 mg, 219.82 μmol, 1.2 당량)을 20℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

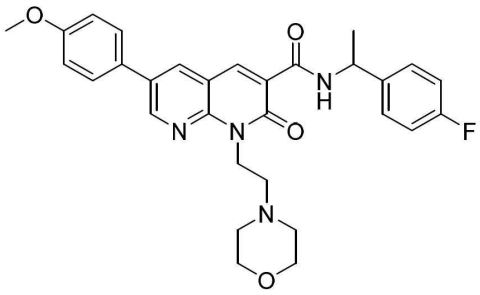
[0871] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-85%, 8분)로 정제하여 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(37.3 mg, 73.69 μmol)를 담황색 고체로서 생성하였다.

[0872] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.87 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.95 - 8.86 (m, 2H), 8.17 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.65 - 7.47 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.87 - 4.69 (m, 2H), 4.57 - 4.40 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.71 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.83 - 2.71 (m, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.58 - 2.46 (m, 2H), 2.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 4H), 1.90 - 1.81 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 503.3 $[M+H]^+$, Rt: 2.236 분.

[0873] **LCMS 방법**

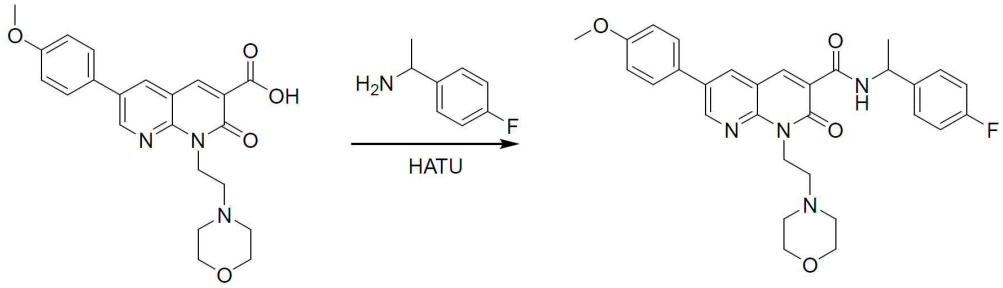
[0874] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.4-3.0분간 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0875] **실시예 30 - N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 30)의 합성**



[0876]

[0877] **N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0878]

[0879] DMF(1 mL) 중 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(70 mg, 170.97 μmol, 1 당량)의 용액에 HATU(130.01 mg, 341.94 μmol, 2 당량), DIEA(66.29 mg, 512.90 μmol, 89.34 μL, 3 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 1-(4-플루오로페닐)에탄아민(26.17 mg, 188.06 μmol, 24.69 μL, 1.1 당량)을 20℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

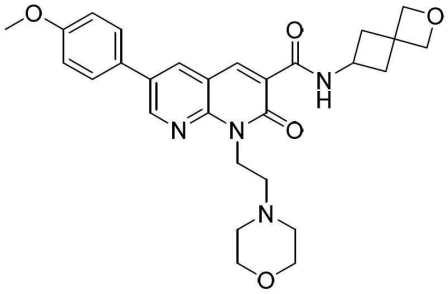
[0880] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-85%, 8분)로 정제하여 N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(12.1 mg, 22.35 μmol)를 담황색 고체로서 생성하였다.

[0881] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.20 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 9.07 - 8.72 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (br d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.15 - 6.94 (m, 4H), 5.42 - 5.23 (m, 1H), 4.92 - 4.66 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (br t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.76 (br t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (br s, 4H), 1.61 (br s, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 531.3 $[M+H]^+$, Rt: 2.226 분.

[0882] **LCMS 방법**

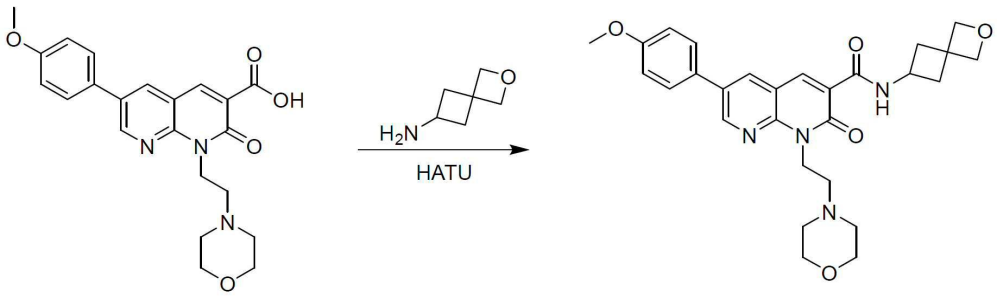
[0883] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.4-3.0분간 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0884] **실시예 31 - 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 31)의 합성**



[0885]

[0886] **6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0887]

[0888] DMF(1 mL) 중 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(70 mg, 170.97 μmol, 1 당량)의 용액에 HATU(130.01 mg, 341.94 μmol, 2 당량), DIEA(66.29 mg, 512.90 μmol, 89.34 μL, 3 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-아민(28.14 mg, 188.06 μmol, 1.1 당량, HCl)을 20℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

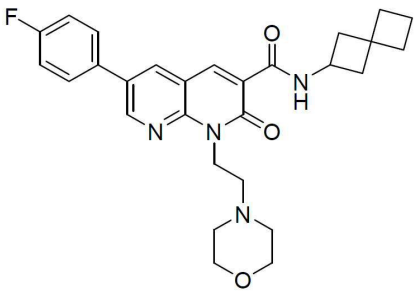
[0889] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-85%, 8분)로 정제하여 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(2-옥사스피로[3.3]헵탄-6-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드(21.2 mg, 41.76 μmol)를 담황색 고체로서 생성하였다.

[0890] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.03 - 9.90 (m, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.86 - 4.74 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 4.47 - 4.31 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.87 - 2.71 (m, 4H), 2.64 (br s, 4H), 2.37 - 2.21 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 505.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.912 분.

[0891] **LCMS 방법**

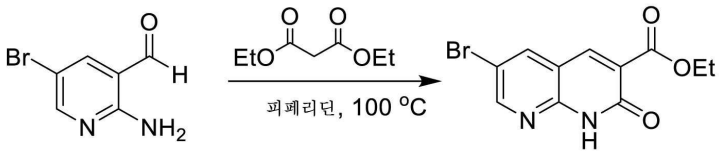
[0892] 5_95AB_6분-220: 구배는 0.40분간 5% B이고 0.4-3.0분간 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0893] **실시예 32 - 6-(4-플루오로페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 32)의 합성**



[0894]

[0895] **단계 1: tert-부틸 (4-메틸렌사이클로헥실)카바메이트**



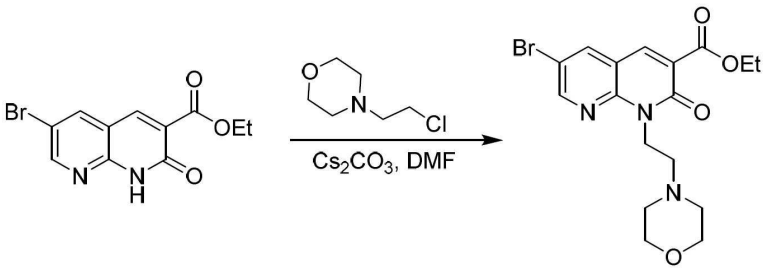
[0896]

[0897] 2-아미노-5-브로모-피리딘-3-카브알데하이드(6 g, 29.9 mmol, 1 당량), 디에틸 프로판디오에이트(47.8 g, 298 mmol, 45 mL, 10 당량) 및 피페리딘(12.7 g, 149 mmol, 14.7 mL, 5.0 당량)의 용액을 12시간 동안 100℃로 가열하였다.

[0898] TLC(석유 에테르/에틸 아세테이트 = 1/1)는 출발 물질이 소모되었고 새로운 반점이 검출되었음을 보여주었다. 반응 혼합물을 0℃로 냉각하였다. 혼합물을 여과하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집한 다음, 메틸 tert-부틸 에테르(30 mL)로 세척하여 tert-부틸(4-메틸렌사이클로헥실)카바메이트(6 g, 20.2 mmol)를 백색 고체로서 생성하였다(추가의 정제 없이 다음 단계에 사용됨).

[0899] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 12.61 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 4.28 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

[0900] **단계 2: 에틸 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트**



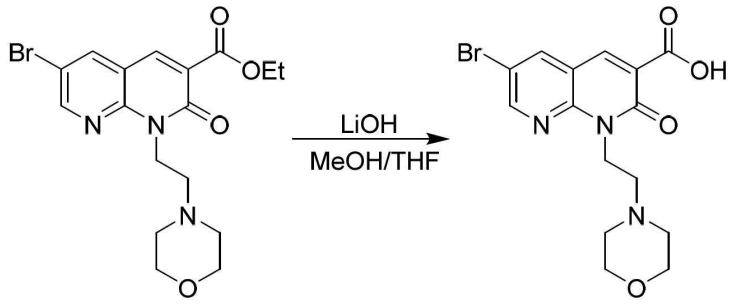
[0901]

[0902] 에틸6-브로모-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(3 g, 10.1 mmol, 1 당량) 및 4-(2-클로로에틸)모르폴린(3.76 g, 20.2 mmol, 2.0 당량)을 DMF(50 mL) 중에 용해시켰다. Cs_2CO_3(9.87 g, 30.3 mmol, 3.0 당량)을 반응 용액에 첨가하였다. 용액을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 물(100 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 2개의 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하였다.

[0903] 합한 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 메틸 tert-부틸 에테르(30 mL)로 세척하여 에틸 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(3 g, 7.31 mmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0904] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.72 - 4.62 (m, 2H), 4.43 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.67 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 2.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.61 (br d, *J* = 3.9 Hz, 4H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[0905] **단계 3: 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산**



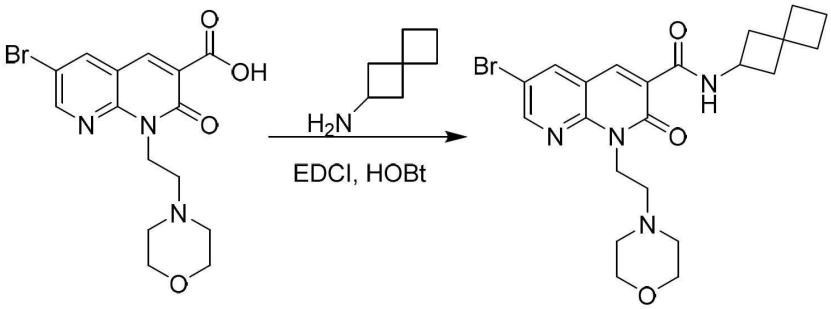
[0906]

[0907] 에틸 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(1 g, 2.44 mmol, 1 당량)를 THF(5 mL), MeOH(5 mL) 및 H_2O(5 mL)에 용해시켰다. LiOH.H_2O (409 mg, 9.75 mmol, 4.0 당량)을 반응 용액에 첨가하였다. 용액을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 반응 혼합물에 6 N HCl을 적가하여 pH를 4 내지 5로 조정하였다. 반응 용액을 30℃에서 5분 동안 교반하였다.

[0908] 생성된 고체를 여과에 의해 수집한 다음 감압 하에 건조시켜 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(0.8 g, 2.09 mmol)을 백색 고체로서 생성하였다.

[0909] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.92 (s, 1H), 8.91-8.80 (m, 2H), 4.80 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.94 (br s, 2H), 3.76 (br s, 2H), 3.64 (br s, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.16 (br s, 2H).

[0910] **단계 4: 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드**



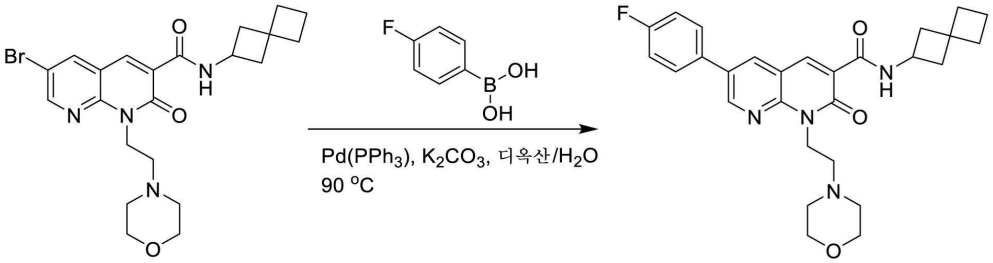
[0911]

[0912] 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(700 mg, 1.83 mmol, 1 당량), 스피로[3.3]헵탄-2-아민(270 mg, 1.83 mmol, 1.0 당량, HCl), EDCI(702 mg, 3.66 mmol, 2.0 당량) 및 HOBt(495 mg, 3.66 mmol, 2.0 당량)를 DMF(10 mL)에 용해시켰다. 용액을 30℃에서 5분 동안 교반하였다. 이어서, TEA (927 mg, 9.16 mmol, 1.27 mL, 5.0 당량)를 반응 용액에 첨가하였다. 용액을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 반응 용액에 메틸 tert-부틸 에테르(20 mL)를 첨가하였다.

[0913] 현탁액을 30℃에서 5분 동안 교반하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, H_2O(10 mL)로 세척한 다음 감압 하에 건조시켜 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소- N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(500 mg, 1.05 mmol)를 백색 고체로서 생성하였다(정제 없이 다음 단계에서 사용됨).

[0914] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.67 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.59 (br t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.53 (br t, *J* = 4.2 Hz, 4H), 2.59 (br s, 2H), 2.42 (ddd, *J* = 2.4, 7.2, 9.4 Hz, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.99 - 1.90 (m, 4H), 1.85 - 1.76 (m, 2H).

[0915] **단계 5: 6-(4-플루오로페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0916]

[0917] 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(10 mg, 21.0 μmol, 1 당량), (4 -플루오로페닐)보론산(4.42 mg, 31.6 μmol, 1.5 당량), $Pd(PPh_3)_4$(2.43 mg, 2.10 μmol, 0.1 eq) 및 K_2CO_3(7.27 mg, 52.6 μmol, 2.5 eq)를 디옥산(0.5 mL) 및 H_2O(0.1 mL)에 용해시켰다. 현탁액을 90 ℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 하나의 추가 바이알을 전술된 바와 같이 설정하고 반응 혼합물을 합하였다.

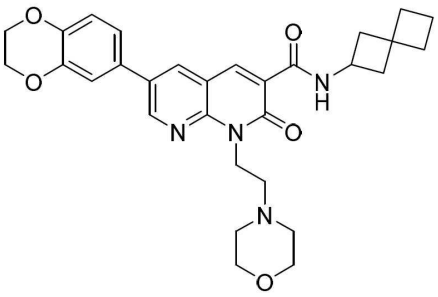
[0918] 용매를 감압 하에 제거한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*30mm*5 μm; 이동상: [물(0.04%HCl)-CH_3CN];B%: 35%-63%, 10분)로 정제하여 6-(4-플루오로페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(10 mg, 17.8 μmol, HCl)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0919] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.05 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.34 - 7.20 (m, 2H), 5.01 (br t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.37 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.06 - 3.47 (m, 10H), 2.59 - 2.46 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 4H), 1.92 - 1.83 (m, 2H). LCMS (ESI+): m/z 491.2 $(M+H)^+$, Rt: 2.28 분.

[0920] **LCMS 방법**

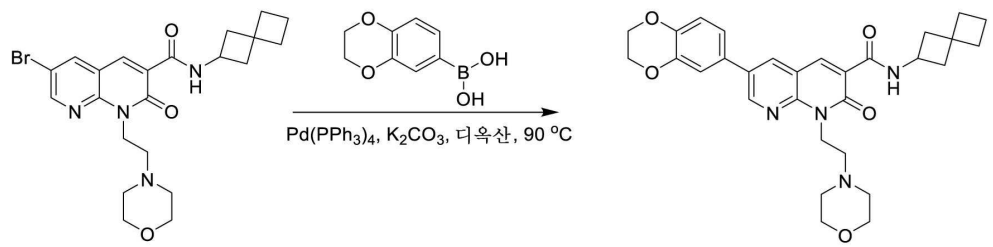
[0921] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0922] **실시예 33 - 6-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 33)의 합성**



[0923]

[0924] **6-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0925]

[0926] 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(30 mg, 63.1 μmol, 1 당량), 2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-6-일보론산(11.4 mg, 63.1 μmol, 1 당량), $Pd(PPh_3)_4$ (7.29 mg, 6.31 μmol, 0.1 당량) 및 K_2CO_3 (21.8 mg, 158 μmol, 2.5 당량)를 디옥산(1 mL) 및 H_2O(0.5 mL)에 용해시켰다. 현탁액을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 하나의 추가 바이알을 전술된 바와 같이 설정하고 반응 혼합물을 합하였다.

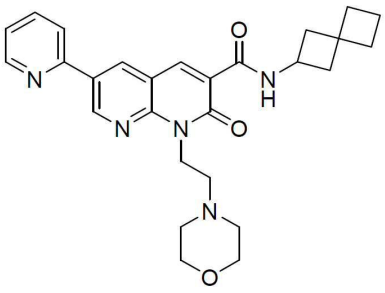
[0927] 용매를 감압 하에 제거한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*30mm*5 μm; 이동상: [물(0.04%HCl)-CH_3CN];B%: 35%-65%, 10분)로 정제하여 6-(2,3-디하이드로벤조[b][1,4]디옥신-6-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(14 mg, 24.5 μmol, HCl)를 황색 고체로서 생성하였다.

[0928] ^1H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.93 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 6.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.11 - 3.37 (m, 10 H), 2.55 - 2.47 (m, 2H), 2.15 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 4H), 1.93 - 1.84 (m, 2H). LCMS (ESI+): m/z 531.3 $(M+H)^+$, Rt: 2.264 분.

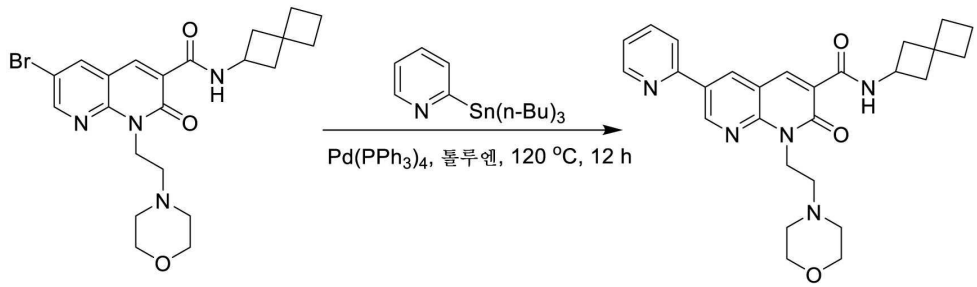
[0929] **LCMS 방법**

[0930] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0931] **실시예 34 - 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리딘-2-일)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 34)의 합성**

[0932] 

[0933] **1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리딘-2-일)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[0934] 

[0935] 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(10 mg, 21.0 μmol, 1 당량), 트리부틸(2-피리딜)스탄난(11.6 mg, 31.6 μmol, 1.5 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$(2.43 mg, 2.10 μmol, 0.1 당량)를 톨루엔(0.5 mL)에 용해시켰다. 현탁액을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 하나의 추가 바이알을 전술된 바와 같이 설정하고 2개의 반응 혼합물을 모두 합하였다. 하나의 추가 바이알을 전술된 바와 같이 설정하고 2개의 반응 혼합물을 모두 합하였다.

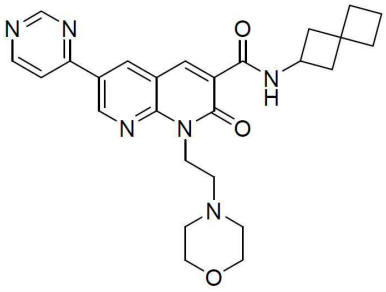
[0936] 용매를 감압 하에 제거한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 150*30mm*5 μm; 이동상: [물(0.04%HCl)-CH_3CN];B%: 25%-55%, 10분)로 정제하여 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리딘-2-일)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드(4.5 mg, 8.82 μmol, HCl)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0937] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.96 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.85 (br d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.39 - 8.34 (m, 1H), 8.31 - 8.27 (m, 1H), 7.79 (br t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.06 (br t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (br d, *J* = 11.7 Hz, 2H), 3.91 - 3.77 (m, 4H), 3.73 (br t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 2.57 - 2.45 (m, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 4H), 1.90 (q, *J* = 7.8 Hz, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 474.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.003 분.

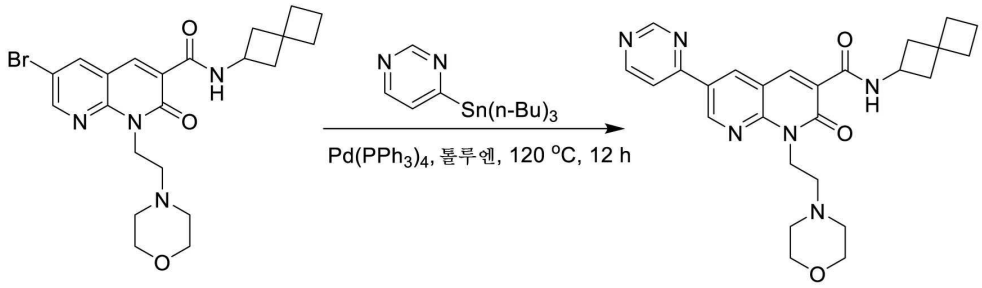
[0938] **LCMS 방법**

[0939] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0940] **실시예 35 - 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리미딘-4-일)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 35)의 합성**

[0941] 

[0942] **1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리미딘-4-일)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[0943] 

[0944] 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(10 mg, 21.04 μmol, 1 당량), 트리부틸(피리미딘-4-일)스탄난(11.7 mg, 31.6 μmol, 1.5 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$(2.43 mg, 2.10 μmol, 0.1 당량)를 톨루엔(0.5 mL)에 용해시켰다. 현탁액을 120℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 하나의 추가 바이알을 전술된 바와 같이 설정하고 반응 혼합물을 합하였다.

[0945] 용매를 감압 하에 제거한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.04%HCl)-CH_3CN];B%: 15%-40%, 10분)로 정제하여 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리미딘-4-일)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드(6.5 mg, 12.7 μmol, HCl)를 백색 고체로서 생성하였다.

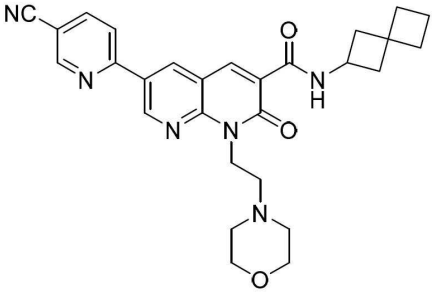
[0946] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.29 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 9.17 (d, *J* = 2.4

Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.91 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.19 (dd, *J* = 1.5, 5.4 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.38 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 3.91 - 3.70 (m, 6H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 2.57 - 2.50 (m, 2H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.98 (m, 4H), 1.94 - 1.86 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 475.3 $[M+H]^+$, Rt: 1.915 분.

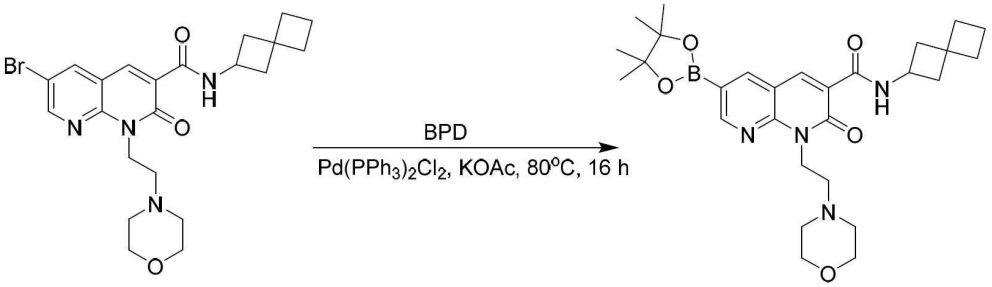
[0947] **LCMS 방법**

[0948] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0949] **실시예 36 - 6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 36)의 합성**

[0950] 

[0951] **단계 1: 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드**

[0952] 

[0953] 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(250 mg, 526 μmol, 1 당량), 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(200 mg, 789 μmol, 1.5 당량), KOAc(155 mg, 1.58 mmol, 3 당량) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(36.9 mg, 52.6 μmol, 0.1 당량)를 디옥산(10 mL)에 용해시켰다. 현탁액을 12시간 동안 80℃로 가열하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 물(20 mL) 및 에틸 아세테이트(30 mL)를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다. 2개의 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다.

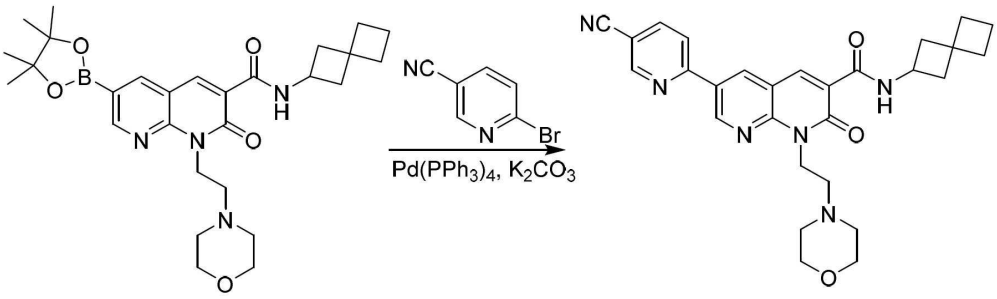
[0954] 합한 유기 상을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 다음 농축하여 1-(2-모폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(300 mg)를 흑색 고체로 생성하였다(추가 정제 없이 다음 단계에서 사용됨).

[0955] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 441.2 $(M-82)^+$, Rt: 1.024 분.

[0956] **LCMS 방법**

[0957] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[0958] **단계 2: 6-(5-이소시아노피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[0959] 

[0960] 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(50 mg, 95.7 μmol, 1 당량), 6-브로모피리딘-3-카보니트릴(26.3 mg, 144 μmol, 1.5 당량), $Pd(PPh_3)_4$(11.1 mg, 9.57 μmol, 0.1 당량) 및 K_2CO_3(26.5 mg, 191 μmol, 2.0 당량)를 디옥산(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL)에 용해시켰다. 현탁액을 3시간 동안 80℃로 가열하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

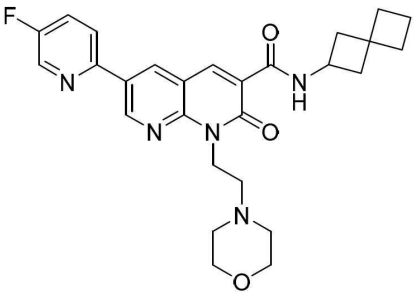
[0961] 용매를 감압 하에 제거한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(Gilson Auto-Purification System)로 정제하여 6-(5-이소시아노피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(2.0 mg, 3.74 μmol, HCl)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0962] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.12 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.35 - 8.23 (m, 2H), 5.05 (br t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.38 (br t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.20 - 3.62 (m, 8H), 3.31 (s, 2H), 2.53 (br s, 2H), 2.16 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 4H), 1.93 - 1.84 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 499.3 $[M+H]^+$, Rt: 2.095 분.

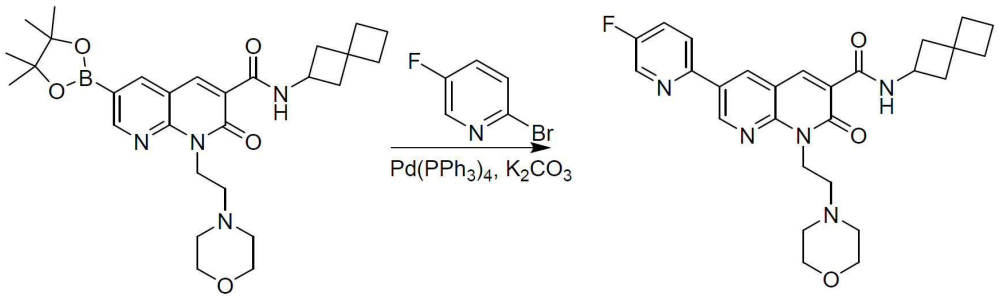
[0963] **LCMS 방법**

[0964] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0965] **실시예 37 - 6-(5-플루오로피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 37)의 합성**

[0966] 

[0967] **6-(5-플루오로피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[0968] 

[0969] 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(50 mg, 95.7 μmol, 1 당량), 2-브로모-5-플루오로-피리딘(25.3 mg, 143 μmol, 1.5 당량), $Pd(PPh_3)_4$(11.1 mg, 9.57 μmol, 0.1 당량) 및 K_2CO_3(26.5 mg, 191 μmol, 2.0 당량)를 디옥산(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL)에 용해시켰다. 현탁액을 12시간 동안 80℃로 가열하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

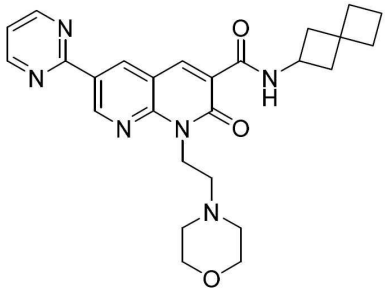
[0970] 용매를 감압 하에 제거한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(Gilson Auto-Purification System)로 정제하여 6-(5-플루오로피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(2.0 mg, 3.74 μmol, HCl)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0971] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.43 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 3.9, 8.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.75 (m, 1H), 5.05 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.13 (br d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.89 - 3.70 (m, 6H), 3.35 (br d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 2.56 - 2.47 (m, 2H), 2.16 - 2.11 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 4H), 1.90 - 1.88 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 492.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.100 분.

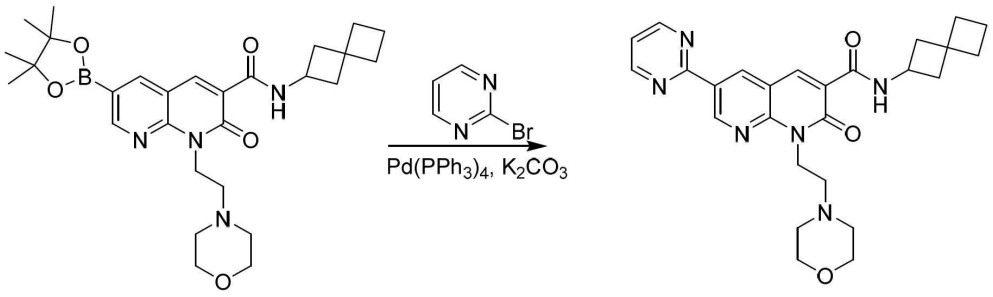
[0972] **LCMS 방법**

[0973] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0974] **실시예 38 - 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리미딘-2-일)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 38)의 합성**

[0975] 

[0976] **1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리미딘-2-일)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[0977]

[0978] 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(70 mg, 134 μmol, 1 당량), 2-브로모피리미딘(32.0 mg, 201 μmol, 1.5 당량), $Pd(PPh_3)_4$(15.5 mg, 13.4 μmol, 0.1 당량) 및 K_2CO_3(37.0 mg, 268 μmol, 2.0 당량)를 디옥산(5 mL) 및 H_2O(1 mL)에 용해시켰다. 현탁액을 12시간 동안 80℃로 가열하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

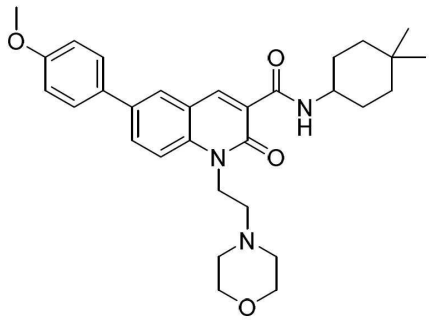
[0979] 용매를 감압 하에 제거한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.04%HCl)-CH_3CN];B%: 20%-45%, 10분)로 정제하여 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리미딘-2-일)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드(9 mg, 19.0 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[0980] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.77 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.94 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.07 (br t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.37 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.23 - 3.43 (m, 8H), 2.55 - 2.52 (m, 2H), 2.15 - 2.13 (m, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 4H), 1.90 - 1.88 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 475.3 $[M+H]^+$, Rt: 1.954 분.

[0981] **LCMS 방법**

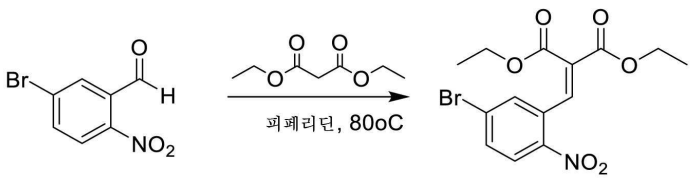
[0982] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[0983] **실시예 39 - N-(4,4-디메틸사이클로헥실)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드(화합물 39)의 합성**



[0984]

[0985] **단계 1: 디에틸 2-(5-브로모-2-니트로벤질리덴)말로네이트**



[0986]

[0987] 디에틸 프로판디오에이트(8.36 g, 52.17 mmol, 7.9 mL, 6 당량) 중 5-브로모-2-니트로-벤즈알데히드(2 g, 8.70

mmol, 1 당량)의 용액에 AcOH(2.09 g, 34.78 mmol, 2.0 mL, 4 당량) 및 피페리딘(888.44 mg, 10.43 mmol, 1.0 mL, 1.2 당량)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 $NaHCO_3$(100mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 (50 g)상에서 건조하고, 농축하였다.

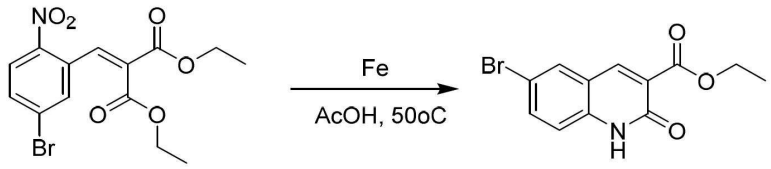
[0988] 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=50:1 내지 1:1)로 정제하여 디에틸 2-(5-브로모-2-니트로벤질리덴)말로네이트(4 g, 7.52 mmol)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0989] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.19 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.30 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.06 - 4.00 (m, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 372.0, 374.0 $[M+H]^+$, Rt: 2.359 분.

[0990] **LCMS 방법**

[0991] 5-95AB_4.5min: 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.50분 동안 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분), 3.51분간 5% B였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[0992] **단계 2: 에틸 6-브로모-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트**

[0993] 

[0994] AcOH(20 mL) 중 디에틸 2-[(5-브로모-2-니트로-페닐) 메틸렌]프로판디오에이트(3.3 g, 8.87 mmol, 1 당량)의 용액에 Fe (1.24 g, 22.17 mmol, 2.5 당량)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

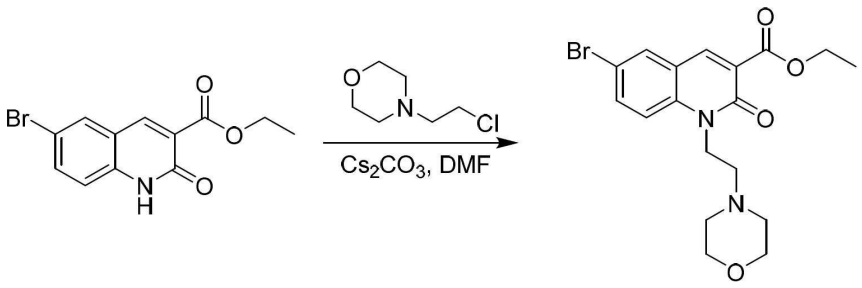
[0995] 혼합물을 여과하고, 생성된 적색 고체를 여과에 의해 수집하였다(에틸 6-브로모-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트, 2 g, 6.75 mmol, 추가의 정제 없이 사용됨).

[0996] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.34 - 11.88 (m, 1H), 8.66 - 8.36 (m, 1H), 8.32 - 7.99 (m, 1H), 7.98 - 7.66 (m, 1H), 7.47 - 7.01 (m, 1H), 4.29 (br d, *J* = 3.1 Hz, 2H), 1.51 - 1.22 (m, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 295.9, 297.9 $[M+H]^+$, Rt: 1.383 분.

[0997] **LCMS 방법**

[0998] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.50분 동안 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분), 3.51분간 5% B였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[0999] **단계 3: 에틸 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트**



[1000]

[1001] DMF(20 mL) 중 에틸 6-브로모-2-옥소-1H-퀴놀린-3-카복실레이트(1 g, 3.38 mmol, 1 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(4.95 g, 15.20 mmol, 4.5 당량)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 4-(2-클로로에틸)모르폴린(2.51 g, 13.51 mmol, 4 당량, HCl)을 50℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 50℃에서 11시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 HCl(200 mL 0.1 M)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 (50 g) 상에서 건조하고, 농축하였다.

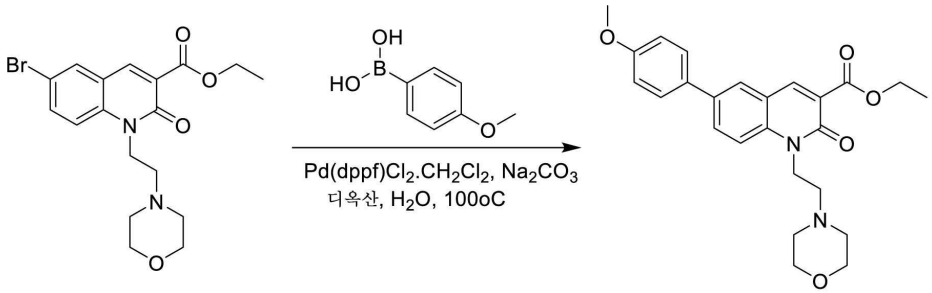
[1002] 잔사 생성물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(에틸 아세테이트/메탄올=100:1 내지 1:1)로 정제하여 에틸 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트(180 mg, 439.80 μmol)를 황색 고체로서 생성하였다.

[1003] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.30 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 2.3, 9.1 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.78 - 3.66 (m, 4H), 2.74 - 2.48 (m, 6H), 1.42 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 409.0, 411.0 $[M+H]^+$, Rt: 1.921 분.

[1004] **LCMS 방법**

[1005] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30분)이었다.

[1006] **단계 4: 에틸 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트**



[1007]

[1008] 디옥산(1.6 mL) 및 물(0.4 mL) 중 에틸 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-퀴놀린-3-카복실레이트(160 mg, 390.94 μmol, 1 당량)의 용액에 Na_2CO_3(82.87 mg, 781.87 μmol, 2 당량) 및 (4-메톡시페닐)보론산(118.81 mg, 781.87 μmol, 2 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(31.93 mg, 39.09 μmol, 0.1 당량)를 질소 하에 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1009] 혼합물을 NH_4Cl(15 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수(3 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 (5 g) 상에서 건조하고, 농축하여 에틸 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴

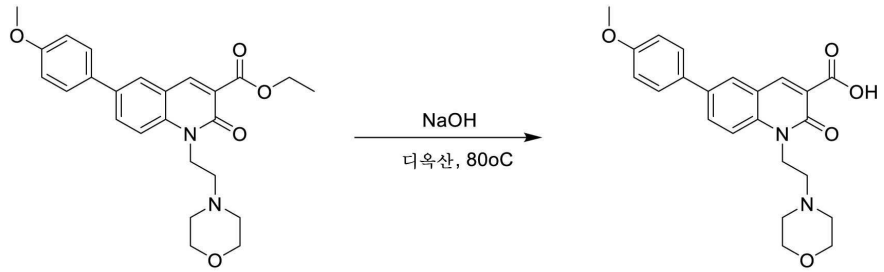
놀린-3-카복실레이트(110 mg, 252.01 μmol)를 황색 오일로 생성하였다(추가 정제 없이 사용됨).

[1010] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 437.1 $[M+H]^+$, Rt: 2.118 분.

[1011] **LCMS 방법**

[1012] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30분)이었다.

[1013] **단계 5: 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실산**



[1014]

[1015] 디옥산(2 mL) 중 에틸 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-퀴놀린-3-카복실레이트(99.77 mg, 228.58 μmol, 1 당량)의 용액에 NaOH(2 M, 0.8 mL, 7.00 당량)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 HCl(20 mL, 0.5 N)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 (20 g) 상에서 건조하고, 농축하여 원하는 생성물(93 mg, 227.69 μmol)을 갈색 오일로 생성하였다.

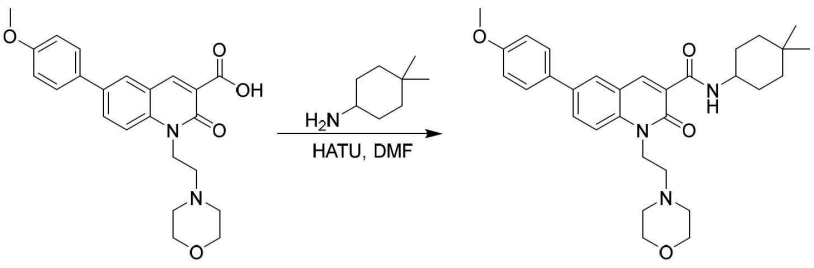
[1016] 혼합물을 NH_4Cl(15 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수(3 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 (5 g) 상에서 건조하고, 농축하여 에틸 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트(110 mg, 252.01 μmol)를 황색 오일로 생성하였다(추가의 정제 없이 사용됨).

[1017] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.98 (s, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.60 (br t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.75 - 3.72 (m, 4H), 2.77 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.64 (br d, J = 4.2 Hz, 4H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 409.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.427 분.

[1018] **LCMS 방법**

[1019] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30분)이었다.

[1020] **단계 6: N-(4,4-디메틸사이클로헥실)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드의 제조**



[1021]

[1022] DMF(1 mL) 중 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-퀴놀린-3-카복실산(90 mg, 220.35 μmol, 1 당량)의 용액에 HATU(125.67 mg, 330.52 μmol, 1.5 당량) 및 DIEA(56.96 mg, 440.69 μmol, 76 μL, 2 당량) 및 4,4-디메틸사이클로헥산아민(33.64 mg, 264.42 μmol, 1.2 당량)을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

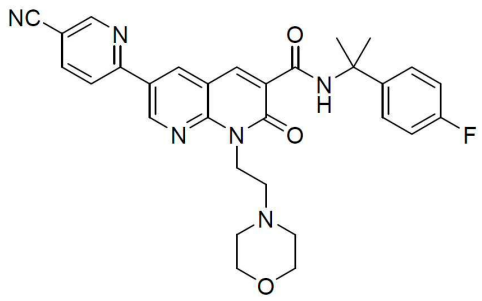
[1023] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 45%-75%, 10분)로 정제하여 N-(4,4-디메틸사이클로헥실)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드(20 mg, 38.17 μmol, 17.32% 수율, 순도 98.8%)를 담황색 고체로서 생성하였다.

[1024] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.80 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.95 - 7.85 (m, 2H), 7.60 - 7.51 (m, 3H), 7.03 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.60 - 4.46 (m, 2H), 3.97 (br dd, *J* = 3.2, 7.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.80 - 3.64 (m, 4H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 2.64 (br d, *J* = 4.1 Hz, 4H), 1.95 - 1.85 (m, 2H), 1.54 - 1.30 (m, 6H), 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 518.4 $[M+H]^+$, Rt: 1.128분.

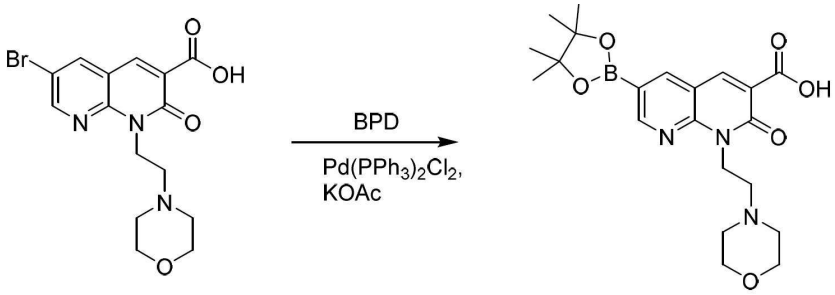
[1025] **LCMS 방법**

[1026] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30분)이었다.

[1027] **실시예 40 - 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 40)의 합성**

[1028] 

[1029] **단계 1: 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산**

[1030] 

[1031] ***방법 1:***

[1032] 디옥산(3 mL) 중 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(350 mg, 915.73 μmol, 1 당량), BPD(1.86 g, 7.33 mmol, 8 당량), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(64.27 mg, 91.57 μmol, 0.1 당량), KOAc(269.62 mg, 2.75 mmol, 3 당량)의 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다.

[1033] LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 물(5 mL)

로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×3 mL)로 추출하였다.

[1034] 합한 수성 층을 2M HCl(3 mL)로 세척하고, 생성된 고체를 여과한 다음, 감압 하에 농축하여 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(200 mg, 465.90 μmol)을 백색 고체로서 생성하였다.

[1035] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 348.2 $[M+H]^+$, Rt: 0.454 분.

[1036] **LCMS 방법**

[1037] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Luna-C 18 2.0*30mm, (3 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 4.50분간 5-95% B, 0.25분간 5% B, 5-95% B(0.25-2.25분), 95-100% B(2.25-4.05분), 1.81분간 5% B였으며, 0.43분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.00-4.05분) 및 1.2 mL/분(4.05 -4.5분)이었다.

[1038] ***방법 2:***

[1039] 디옥산(7 mL) 중 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(120 mg, 313.96 μmol, 1 당량), BPD(637.82 mg, 2.51 mmol, 8당량), KOAc(92.44 mg, 941.89 μmol, 3 당량) 및 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(22.04 mg, 31.40 μmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

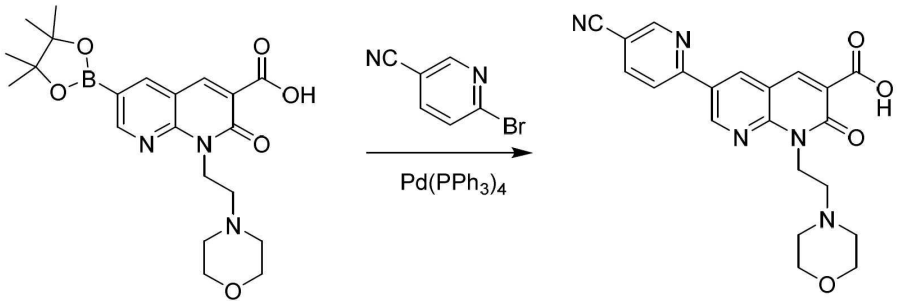
[1040] 혼합물을 물(3 mL)로 희석하고, 에틸 아세테이트(3×3 mL)로 추출한 다음, 감압 하에 농축하여 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(80 mg, 186.36 μmol)을 백색 고체로서 생성하였다(추가의 정제 없이 사용됨).

[1041] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 348.2 $[M+H]^+$, Rt: 0.532 분.

[1042] **LCMS 방법**

[1043] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Luna-C 18 2.0×30mm, (3 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 2.00분간 5-95% B, 0.01분간 5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.19분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.00-1.80분) 및 1.2 mL/분(1.81-2.00분)이었다.

[1044] **단계 2: 6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산**

[1045] 

[1046] ***방법 1:***

[1047] 디옥산(1 mL) 및 물(0.25 mL) 중 6-브로모피리딘-3-카보니트릴(63.95 mg, 349.43 μmol, 1 당량), 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 -2-일)-1,8-나프티리딘-3-카복실산(150 mg, 349.43 μmol, 1 당량), K_2CO_3(144.88 mg, 1.05 mmol, 3 당량), $Pd(PPh_3)_4$(40.38 mg, 34.94 μmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1048] 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(HCl 조건)로 정제하여 6-(5-시아노피리

딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(30 mg, 74.00 μmol, 21.1)을 황색 고체로서 생성하였다.

[1049] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 406.2 $[M+H]^+$, Rt: 0.878 분.

[1050] **LCMS 방법**

[1051] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Luna-C 18 2.0*30mm, (3 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 4.50분간 5-95% B, 0.25분간 5% B, 5-95% B(0.25-2.25분), 95-100% B(2.25-4.05분), 1.81분간 5% B였으며, 0.43분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.00-4.05분) 및 1.2 mL/분(4.05 -4.5분)이었다.

[1052] ***방법 2:***

[1053] 디옥산(1 mL) 및 물(0.25 mL) 중 6-브로모피리딘-3-카보니트릴(42.63 mg, 232.95 μmol, 1 당량), 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 -2-일)-1,8-나프티리딘-3-카복실산(100 mg, 232.95 μmol, 1 당량), K_2CO_3(96.59 mg, 698.86 μmol, 3 당량), $Pd(PPh_3)_4$(26.92 mg, 23.30 μmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 분위기 하에 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

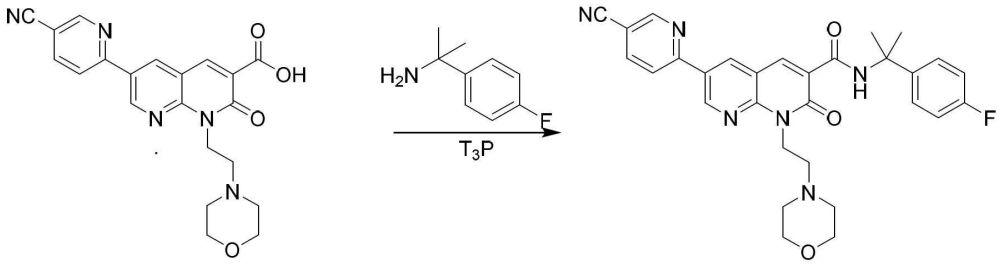
[1054] 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(HCl 조건)로 정제하여 6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(60 mg, 148.00 μmol)을 백색 고체로서 생성하였다.

[1055] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 406.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.038 분.

[1056] **LCMS 방법**

[1057] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Luna-C 18 2.0*30mm, (3 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 2.00분간 5-95% B, 0.01분간 5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.19분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.00-1.80분) 및 1.2 mL/분(1.81-2.00분)이었다.

[1058] **단계 3: 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1059] 

[1060] DMF(0.5 mL) 중 2-(4-플루오로페닐)프로판-2-아민(30.23 mg, 197.33 μmol, 2 당량), 6-(5-시아노-2-피리딜)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(40 mg, 98.67 μmol, 1 당량), DIEA(76.51 mg, 592.00 μmol, 103.12 μL, 6 당량), T3P(251.15 mg, 394.67 μmol, 234.72 μL, 50% 순도, 4 당량)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

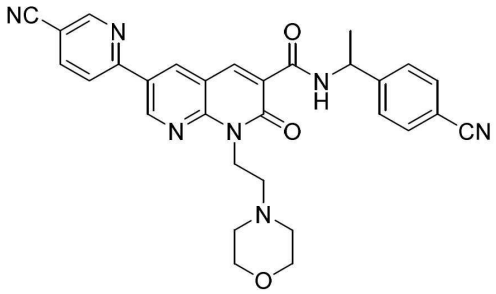
[1061] 반응 혼합물을 여과하고, 감압 하에 농축한 다음, 여액을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(2-(4-플루오로페닐)프로판-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(20 mg, 37.00 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1062] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.05 (s, 1H), 9.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.20 - 9.15 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 8.49 (dd, *J* = 1.4, 8.5 Hz, 1H), 8.37 - 8.32 (m, 1H), 7.45 (dd, *J* = 5.5, 8.4 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.75 - 4.64 (m, 2H), 3.54 (br t, *J* = 3.7 Hz, 4H), 2.69 - 2.62 (m, 2H), 2.54 - 2.51 (m, 4H), 1.72 (s, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 541.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.137 분.

[1063] **LCMS 방법**

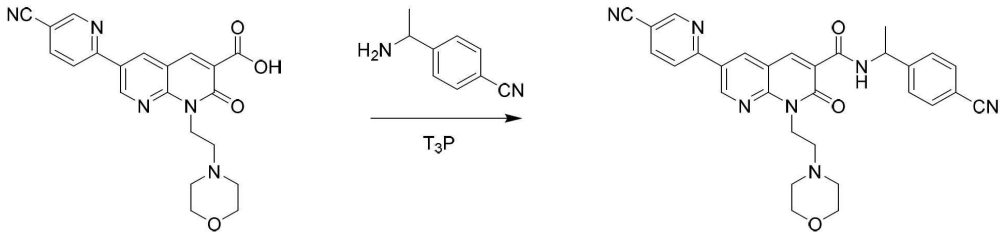
[1064] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 xbridge shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다. MS 범위는 100 내지 1000이었다.

[1065] **실시예 41 - N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 41)의 합성**



[1066]

[1067] **N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1068]

[1069] DMF(1 mL) 중 6-(5-시아노-2-피리딜)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(40 mg, 98.67 μmol, 1 당량) 및 4-(1-아미노에틸)벤조니트릴(21.64 mg, 148.00 μmol, 1.5 당량)의 용액에 DIEA(76.51 mg, 592.00 μmol, 103.12 μL, 6 당량) 및 T3P(125.58 mg, 197.33 μmol, 117.36 μL, 50% 순도, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1070] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(27.9 mg, 52.29 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

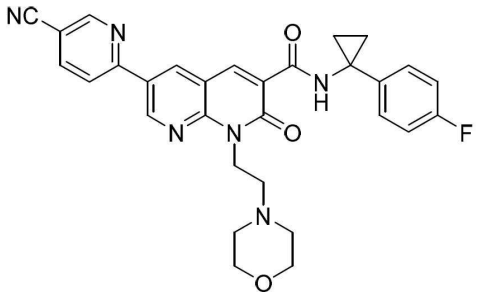
[1071] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.01 - 9.94 (m, 1H), 9.52 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.19 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 9.15 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.95 - 8.88 (m, 1H), 8.49 (dd, *J* = 1.7, 8.3 Hz, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.18 (s, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 4H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 4H), 1.54 (br d, *J* = 7.1 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 534.3 $[M+H]^+$, Rt: 2.919 분.

[1072] **LCMS 방법**

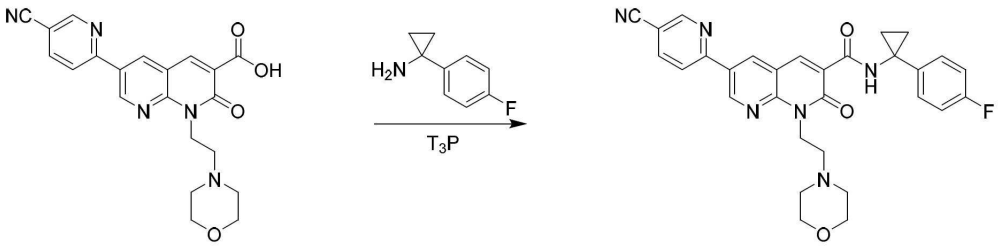
[1073] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 mL/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로

마토그래피에 사용된 컬럼은 xbridgeShield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1074] **실시예 42 - 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)사이클로프로필)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 42)의 합성**

[1075] 

[1076] **6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)사이클로프로필)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1077] 

[1078] DMF(1 mL) 중 1-(4-플루오로페닐)사이클로프로판아민(29.83 mg, 197.34 μmol, 2 당량), 6-(5-시아노-2-피리딜)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(40 mg, 98.67 μmol, 1 당량), DIEA(76.51 mg, 592.02 μmol, 103.12 μL, 6 당량), T3P(125.58 mg, 197.34 μmol, 117.36 μL, 50% 순도, 2 당량)의 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

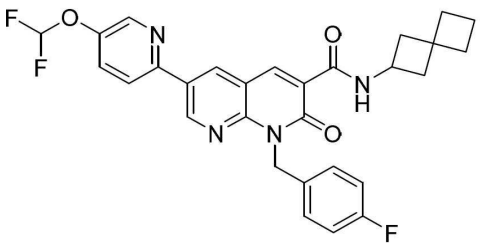
[1079] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)사이클로프로필)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(7.9 mg, 14.67 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1080] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.10 - 10.04 (m, 1H), 9.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 9.18 - 9.15 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.54 - 8.45 (m, 1H), 8.37 - 8.33 (m, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 4.72 - 4.63 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 4H), 2.64 (br d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.55 - 2.52 (m, 4H), 1.30 (s, 4H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 539.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.042 분.

[1081] **LCMS 방법**

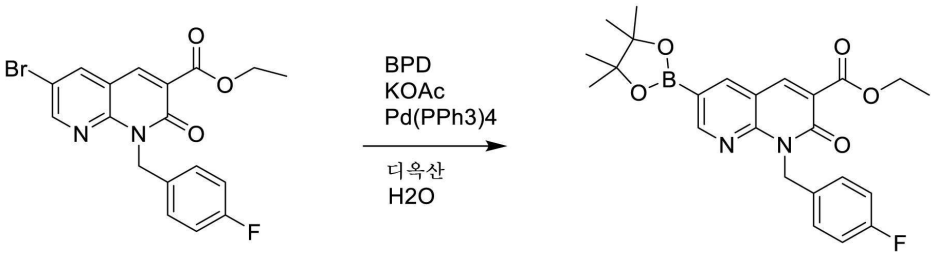
[1082] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1083] **실시예 43 - 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 43)의 합성**



[1084]

[1085] **단계 1: 에틸 1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**



[1086]

[1087] DMSO(2 mL) 중 에틸 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(150 mg, 370.17 μmol, 1 당량), KOAc (363.29 mg, 3.70 mmol, 10 당량) 및 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(940.01 mg, 3.70 mmol, 10 당량)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(42.78 mg, 37.02 μmol, 0.1 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

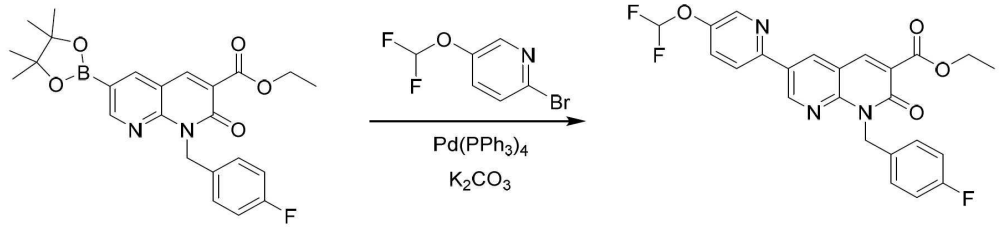
[1088] 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 에틸 1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(120 mg, 265.32 μmol)를 생성하였으며, 이는 추가의 정제 없이 사용되었다.

[1089] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 453.3 $[M+H]^+$, Rt: 1.240 분.

[1090] **LCMS 방법**

[1091] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30 mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.40분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[1092] **단계 2: 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**



[1093]

[1094] 디옥산(1 mL) 및 H_2O(0.1 mL) 중 에틸 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(120 mg, 265.32 μmol, 1 당량), K_2CO_3(110.01 mg, 795.96 μmol, 3 당량) 및 2-브로모-5-(디플루오로메톡시)피리딘(71.32 mg, 318.39 μmol, 1.2 당량)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(30.66 mg, 26.53 μmol, 0.1 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였

다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(5 mL)에 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하였다.

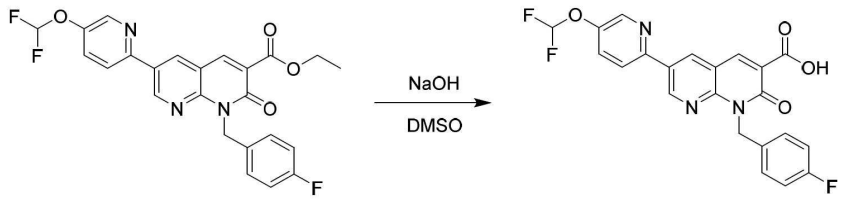
[1095] 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 에틸 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(90 mg)를 생성하였으며, 이는 추가의 정제 없이 사용되었다.

[1096] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 470.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.150 분.

[1097] **LCMS 방법**

[1098] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30 mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.40분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[1099] **단계 3: 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조**

[1100] 

[1101] DMSO (5 mL) 중 에틸 6-[5-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(90 mg, 191.73 μmol, 1 eq)의 혼합물에 NaOH(2 M, 958.65 μL, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하였다.

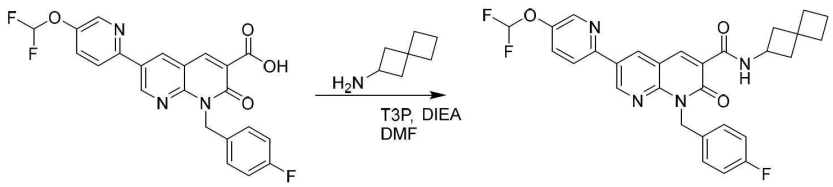
[1102] 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(65 mg)를 황색 고체로서 생성하였다(추가의 정제 없이 사용됨).

[1103] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 442.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.149 분.

[1104] **LCMS 방법**

[1105] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30 mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.40분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[1106] **단계 4: 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8 -나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1107] 

[1108] DMF(1 mL) 중 6-[5-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(32 mg, 72.50 μmol, 1 당량) 및 스피로[3.3]헵탄-2-아민(12.85 mg, 87.00 μmol, 1.2 당량, HCl)의 혼합물에 DIEA(56.22 mg, 435.02 μmol, 75.77 μL, 6 당량) 및 T3P(92.28 mg, 145.01 μmol, 86.24 μL, 50% 순도, 2

당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

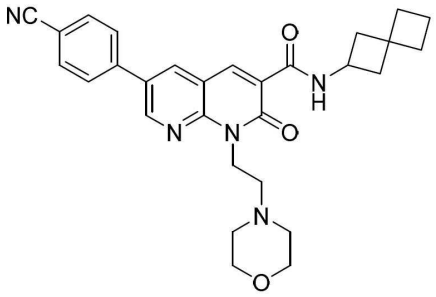
[1109] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: column: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 55%-85%, 8분)로 정제하여 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8 -나프티리딘-3-카복스아미드(4.6 mg, 8.26 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1110] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.76 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 9.33 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 2.7, 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.84 - 6.42 (m, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.56 - 4.39 (m, 1H), 2.59 - 2.47 (m, 2H), 2.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 4H), 1.92 - 1.82 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI-): m/z 535.2 $[M+H]^+$, Rt: 3.680 분.

[1111] **LCMS 방법**

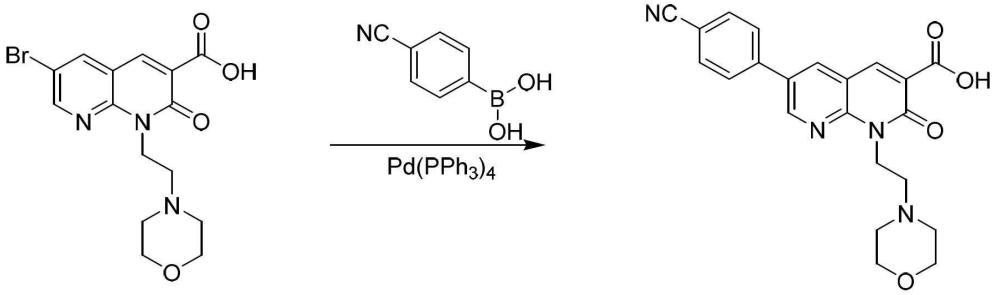
[1112] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1113] **실시예 44 - 6-(4-시아노페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 44)의 합성**



[1114]

[1115] **단계 1: 6-(4-시아노페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조**



[1116]

[1117] 디옥산(2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(190 mg, 497.11 μmol, 1 당량)의 혼합물에 (4-시아노페닐)보론산(87.65 mg, 596.53 μmol, 1.2 당량), K_2CO_3(206.11 mg, 1.49 mmol, 3 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$(57.44 mg, 49.71 μmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

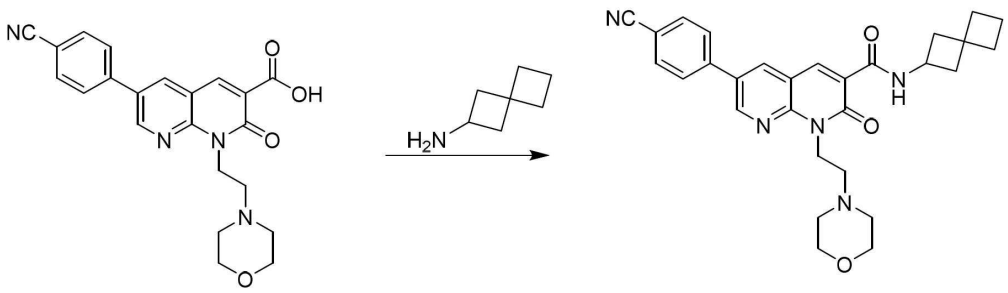
[1118] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 6-(4-시아노페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(90 mg, 222.54 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1119] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 405.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.058 분.

[1120] **LCMS 방법**

[1121] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 ZORBAX Eclipse XDB-C18 2.1*30 mm, (3.5 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.39분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[1122] **단계 2: 6-(4-시아노페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1123] 

[1124] DMF(0.5 mL) 중 6-(4-시아노페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(25 mg, 61.82 μmol, 1 당량)의 혼합물에 스피로[3.3]헵탄-2-아민(10.95 mg, 74.18 μmol, 1.2 당량, HCl), T3P(39.34 mg, 123.63 μmol, 36.76 μL, 2 당량) 및 DIEA(47.94 mg, 370.90 μmol, 64.60 μL, 6 당량)를 첨가하였다.

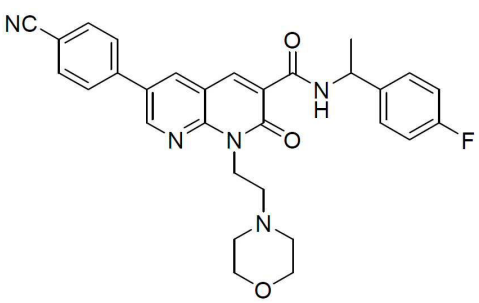
[1125] 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 6-(4-시아노페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(9 mg, 18.09 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1126] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.71 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.21 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.96 - 8.86 (m, 2H), 8.09 - 7.98 (m, 4H), 4.66 (br t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.30 (sxt, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.54 (br s, 4H), 2.62 (br t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.56 - 2.51 (m, 4H), 2.45 - 2.40 (m, 2H), 2.06 (br t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.99 - 1.92 (m, 4H), 1.86 - 1.77 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 498.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.283 분.

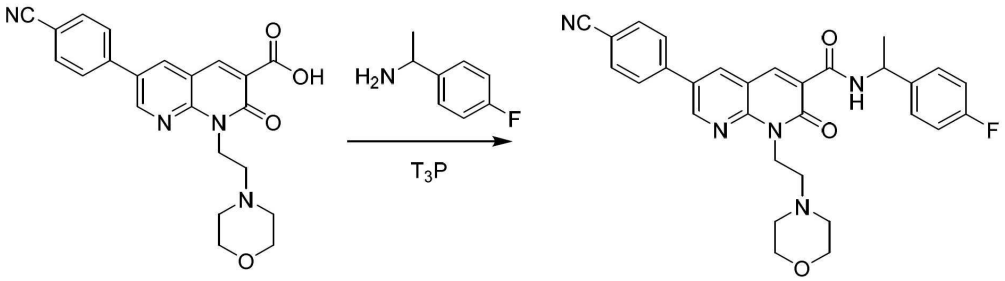
[1127] **LCMS 방법**

[1128] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1129] **실시예 45 - 6-(4-시아노페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 45)의 합성**

[1130] 

[1131] **6-(4-시아노페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1132]

[1133] DMF(0.5 mL) 중 6-(4-시아노페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(20 mg, 49.45 μmol, 1 당량)의 혼합물에 1-(4-플루오로페닐)에탄아민(10.42 mg, 59.34 μmol, 9.83 μL, 1.2 당량, HCl), T3P(31.47 mg, 98.91 μmol, 29.41 μL, 2 당량) 및 DIEA(38.35 mg, 296.72 μmol, 51.68 μL, 6 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

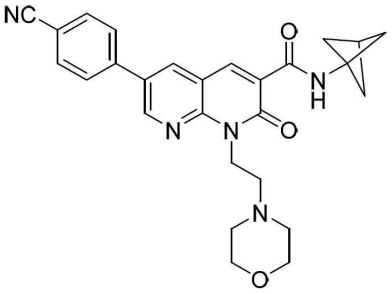
[1134] 혼합물을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 6-(4-시아노페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드 (4.8 mg, 9.13 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1135] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.98 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 9.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.93 (s, 2H), 8.11 - 7.99 (m, 4H), 7.46 (br dd, *J* = 5.6, 8.2 Hz, 2H), 7.19 (br t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.19 (quin, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.68 (br t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.54 (br s, 4H), 2.63 (br t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 4H), 1.52 (br d, *J* = 6.9 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 526.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.184 분.

[1136] **LCMS 방법**

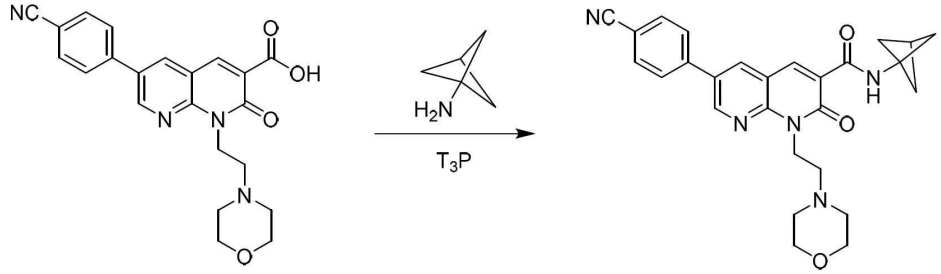
[1137] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1138] **실시예 46 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-시아노페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 46)의 합성**



[1139]

[1140] **1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리딘-2-일)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1141]

[1142] DMF(0.5 mL) 중 6-(4-시아노페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(25 mg, 61.82 μ

mol, 1 당량)의 혼합물에 비사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민(8.87 mg, 74.18 μmol, 2.46 μL, 1.2 당량, HCl), T3P(39.34 mg, 123.63 μmol, 36.76 μL, 2 당량) 및 DIEA(47.94 mg, 370.90 μmol, 64.60 μL, 6 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

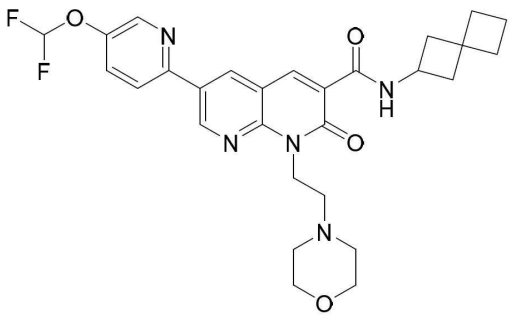
[1143] 혼합물을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리딘-2-일)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드(9 mg, 19.09 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1144] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.82 (s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 9.20 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.03 - 8.93 (m, 2H), 8.11 - 8.02 (m, 4H), 4.86 (br s, 2H), 4.01 (br s, 2H), 3.76 - 3.56 (m, 6H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 2.52 (br s, 1H), 2.14 (s, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 470.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.092 분.

[1145] **LCMS 방법**

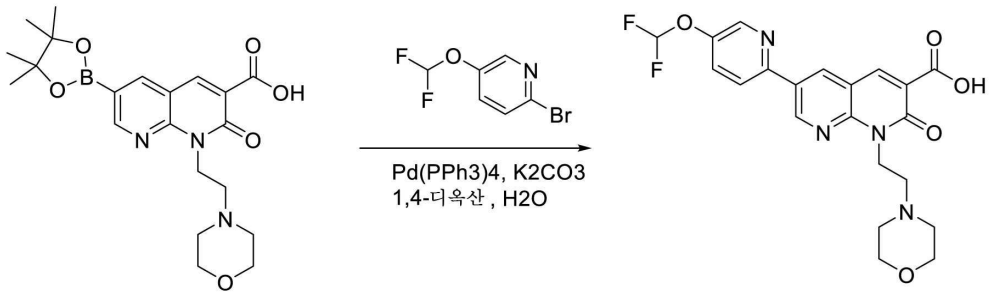
[1146] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1147] **실시예 47 - 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8 -나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 47)의 합성**



[1148]

[1149] **단계 1: 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조**



[1150]

[1151] 디옥산(2 mL) 및 H_2O(0.2 mL) 중 1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,8-나프티리딘-3-카복실산(10 mg, 23.30 μmol, 1 당량)의 혼합물에 2-브로모-5-(디플루오로메톡시)피리딘(5.22 mg, 23.30 μmol, 1 당량), $Pd(PPh_3)_4$(2.69 mg, 2.33 μmol, 0.1 당량) 및 K_2CO_3(9.66 mg, 69.89 μmol, 3 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 16개의 추가 바이알을 전술된 바와 같이 설정하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 17개의 반응 혼합물을 모두 합하였다.

[1152] 혼합물을 물(100 mL)에 부은 다음, 혼합물을 EtOAc(200 mL)로 추출하였다. HCl(1 M)을 사용하여 수성 상을 pH=3으로 조정한 다음, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 원하는 생성물(100 mg, 224.01 μmol)을 황색 고체

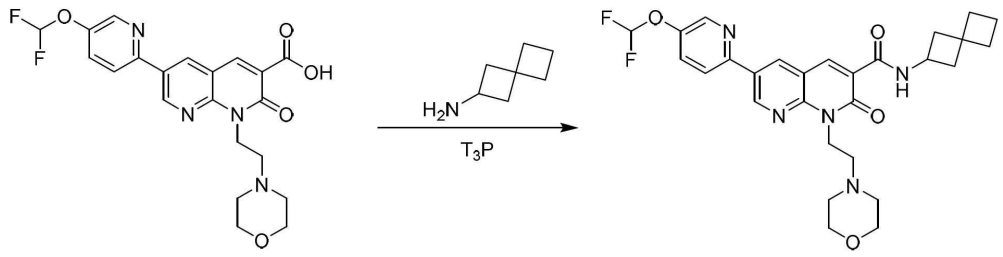
로서 생성하였다.

[1153] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 447.1 $[M+H]^+$, Rt: 1.078 분.

[1154] **LCMS 방법**

[1155] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 ZORBAX Eclipse XDB-C18 2.1*30 mm, (3.5 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.39분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[1156] **단계 2: 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8 -나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1157] 

[1158] DMF(0.5 mL) 중 6-[5-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(30 mg, 67.20 μmol, 1 당량)의 혼합물에 스피로[3.3]헵탄-2-아민(11.91 mg, 80.64 μmol, 1.2 당량, HCl), DIEA(52.11 mg, 403.22 μmol, 70.23 μL, 6 당량) 및 T3P(42.77 mg, 134.41 μmol, 39.97 μL, 2 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

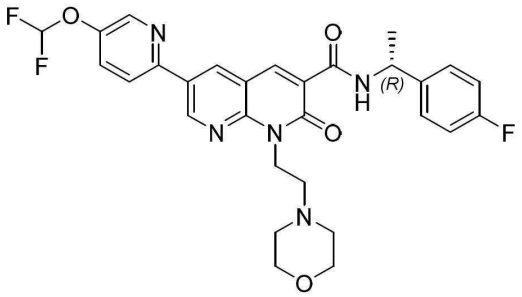
[1159] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8 -나프티리딘-3-카복스아미드(25 mg, 46.33 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1160] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.10 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 2.8, 8.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.21 (m, 1H), 4.67 (br t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.36 - 4.25 (m, 1H), 3.53 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.65 - 2.61 (m, 2H), 2.44 (br d, *J* = 2.7 Hz, 4H), 2.41 (br dd, *J* = 2.3, 9.4 Hz, 2H), 2.09 - 2.03 (m, 2H), 2.00 - 1.93 (m, 4H), 1.85 - 1.77 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 540.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.284 분.

[1161] **LCMS 방법**

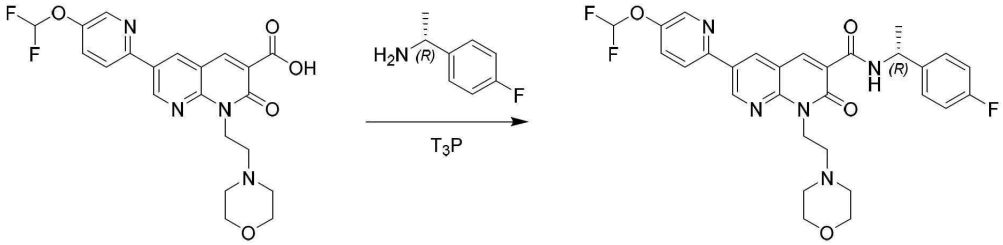
[1162] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1163] **실시예 48 - (R)-6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 48)의 합성**



[1164]

[1165] **(R)-6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1166]

[1167] DMF(0.5 mL) 중 6-[5-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(35 mg, 78.40 μmol, 1 당량)의 혼합물에 (1R)-1-(4-플루오로페닐)에탄아민(16.52 mg, 94.09 μmol, 1.2 당량, HCl), DIEA(60.80 mg, 470.43 μmol, 81.94 μL, 6 당량) 및 T3P(49.89 mg, 156.81 μmol, 46.63 μL, 2 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

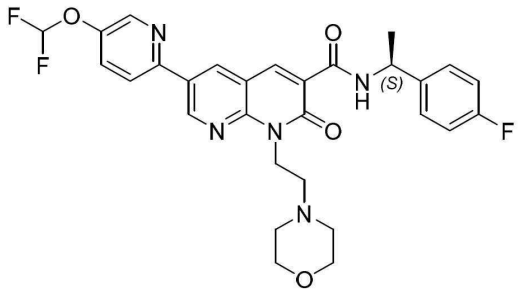
[1168] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 (R)-6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(29 mg, 51.10 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1169] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.45 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.61 - 7.16 (m, 5H), 5.19 (quin, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 2H), 3.53 (br t, *J* = 4.3 Hz, 4H), 2.63 (br t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.52 (br s, 4H), 1.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 568.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.181분.

[1170] **LCMS 방법**

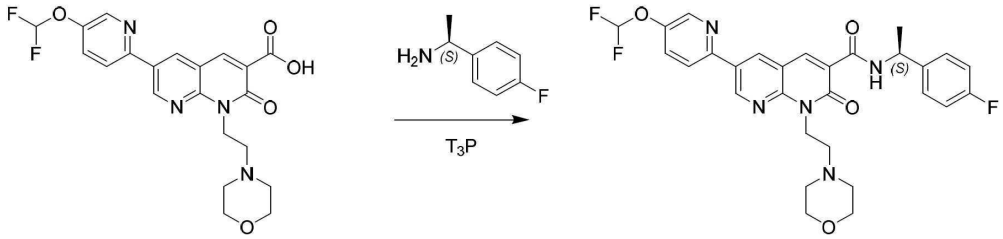
[1171] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1172] **실시예 49 - (S)-6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 49)의 합성**



[1173]

[1174] **(S)-6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1175]

[1176] DMF(0.5 mL) 중 6-[5-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(30 mg, 67.20 μmol, 1 당량)의 혼합물에 (1S)-1-(4-플루오로페닐)에탄아민(14.16 mg, 80.64 μmol, 1.2 당량, HCl), DIEA(52.11 mg, 403.22 μmol, 70.23 μL, 6 당량) 및 T3P(42.77 mg, 134.41 μmol, 39.97 μL, 2 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 N_2 하에 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

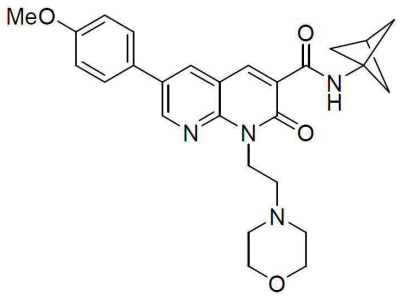
[1177] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 (S)-6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(25 mg, 44.05 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1178] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.45 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 2.8, 8.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.16 (m, 5H), 5.19 (quin, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.72 - 4.64 (m, 2H), 3.53 (br t, *J* = 4.3 Hz, 4H), 2.64 (br t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.53 - 2.51 (m, 4H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 568.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.136 분.

[1179] **LCMS 방법**

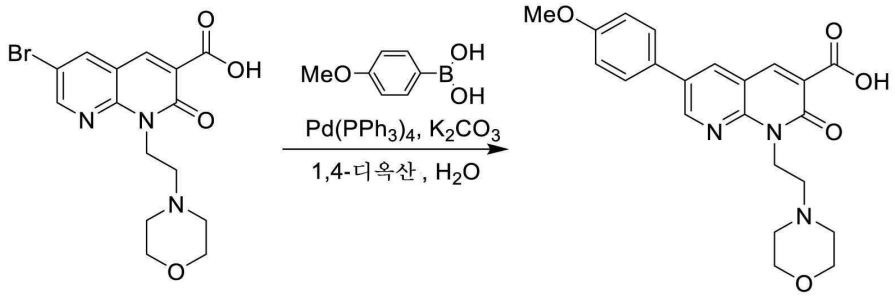
[1180] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1181] **실시예 50 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 50)의 합성**



[1182]

[1183] **단계 1: 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조**



[1184]

[1185] 디옥산(0.5 mL) 및 H_2O(0.05 mL) 중 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(50 mg, 130.82 μmol, 1 당량)의 혼합물에 (4-메톡시페닐)보론산(23.85 mg, 156.98 μmol, 1.2 당량), K_2CO_3(54.24 mg, 392.46 μmol, 3 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$(15.12 mg, 13.08 μmol, 0.1 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

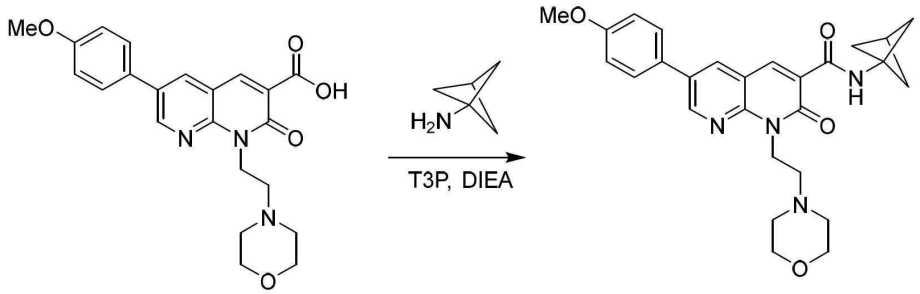
[1186] 혼합물을 농축하고, 잔사를 석유 에테르/에틸 아세테이트(4:1)에서 분쇄하고 여과한 다음, 고체를 공기 건조하여 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(50 mg, 122.12 μmol)을 황색 고체로 생성하였다.

[1187] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 410.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.082 분.

[1188] **LCMS 방법**

[1189] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 ZORBAX Eclipse XDB-C18 2.1*30 mm, (3.5 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.39분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[1190] **단계 2: N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1191]

[1192] DMF(0.5 mL) 중 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(5 mg, 12.21 μmol, 1 당량)의 혼합물에 비사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민(1.75 mg, 14.65 μmol, 1.2 당량, HCl), DIEA(9.56 mg, 74.00 μmol, 12.89 μL, 6 당량) 및 T3P(15.54 mg, 24.42 μmol, 14.53 μL, 50% 순도, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1193] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드(6.3 mg, 13.21 μmol)를 담황색 고체로서 생성하였다.

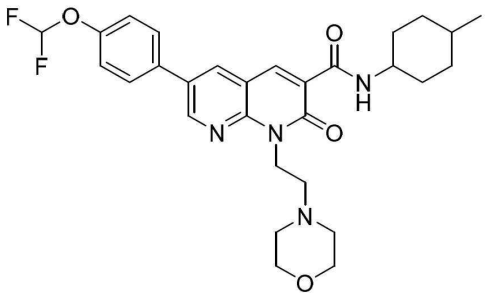
[1194] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.01 (s, 1H), 9.11 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.4

Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.65 (br t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.54 (br t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.62 (br t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.53 - 2.52 (m, 4H), 2.47 - 2.46 (m, 2H), 2.13 (s, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 475.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.239 분.

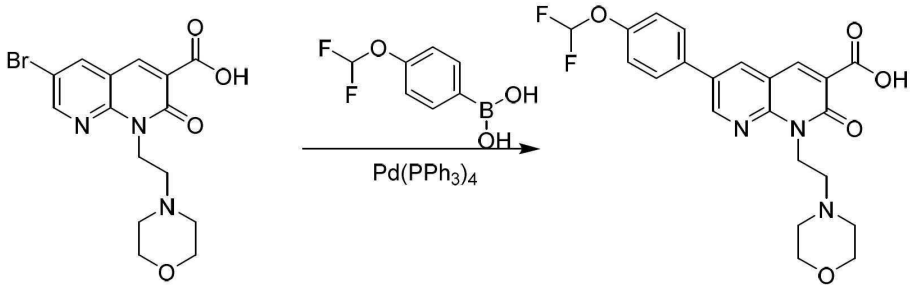
[1195] **LCMS 방법**

[1196] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1197] **실시예 51 - 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 51)의 합성**

[1198] 

[1199] **단계 1: 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조**

[1200] 

[1201] 1,4-디옥산(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 6-브로모-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(50 mg, 130.82 μmol, 1 당량)의 혼합물에 [4-(디플루오로메톡시)페닐]보론산(29.50 mg, 156.98 μmol, 1.2 당량), K_2CO_3(54.24 mg, 392.46 μmol, 3 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$(15.12 mg, 13.08 μmol, 0.1 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 물(20 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트(4 × 10 mL)로 세척하였다. 0℃에서 1 N 염산을 적가하여 수성 층을 pH = 5로 산성화하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(3 x 10 mL)로 추출하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조하고, 농축하였다.

[1202] 잔사를 25℃에서 1시간 동안 석유 에테르/에틸 아세테이트(10:1, 10 mL)에서 분쇄하였다. 혼합물을 여과하고, 여과된 케이크를 공기 건조하여 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(60 mg, 134.71 μmol)을 황색 고체로서 수득하였다.

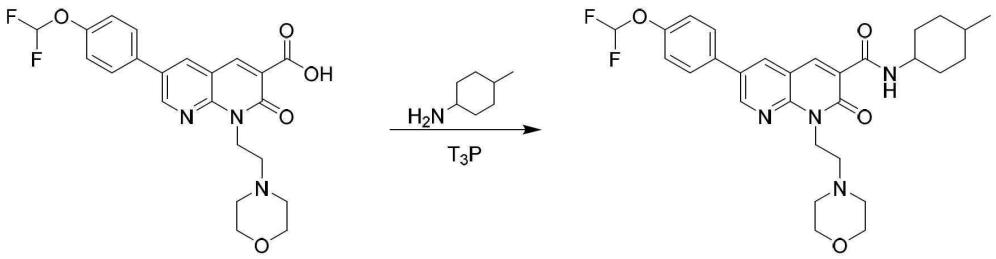
[1203] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 15.10 - 13.22 (m, 1H), 9.21 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.87 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.54 - 7.16 (m, 3H), 4.71 (br s, 2H), 3.65 - 3.40 (m, 6H), 2.67 (br s, 4H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 446.2 $[M+H]^+$, Rt: 0.683 분.

[1204] **LCMS 방법**

[1205] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다 (1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로

마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1206] **단계 2: 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1207] 

[1208] DMF(1 mL) 중 6-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(30 mg, 67.35 μmol, 1 당량)의 용액에 4-메틸사이클로헥산아민(9.15 mg, 80.82 μmol, 10.70 μL, 1.2 당량) 및 DIEA(52.23 mg, 404.12 μmol, 70.39 μL, 6 당량) 및 T3P(85.72 mg, 134.71 μmol, 80.11 μL, 50% 순도, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

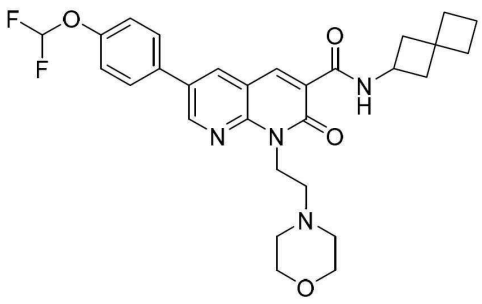
[1209] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80*30mm*3μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-80%, 7분)로 정제하여 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(15.5 mg, 28.41 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1210] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.04 - 9.49 (m, 1H), 9.13 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.94 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.89 (br d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.61 - 7.07 (m, 3H), 4.80 - 4.54 (m, 2H), 4.21 - 3.69 (m, 1H), 3.54 (br d, *J* = 4.1 Hz, 4H), 2.78 - 2.53 (m, 6H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.78 - 1.56 (m, 4H), 1.46 - 1.02 (m, 4H), 0.91 (br dd, *J* = 6.4, 15.2 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 541.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.489 분.

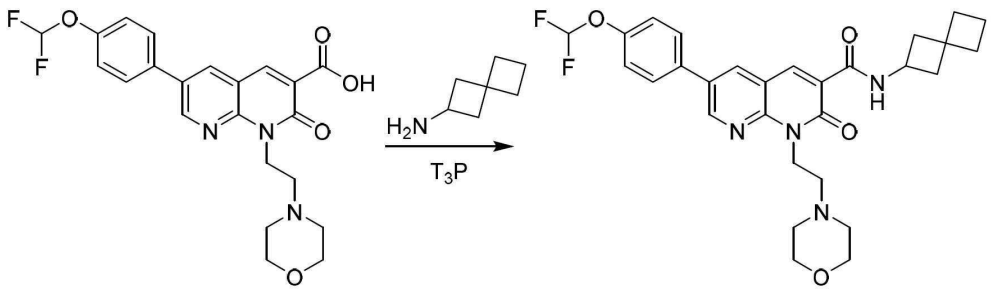
[1211] **LCMS 방법**

[1212] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30분)이었다.

[1213] **실시예 52 - 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 52)의 합성**

[1214] 

[1215] **6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1216]

[1217] DMF(1 mL) 중 6-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(30 mg, 67.35 μmol, 1 당량)의 혼합물에 스피로[3.3]헵탄-2-아민(11.93 mg, 80.82 μmol, 1.2 당량, HCl), T3P(85.72 mg, 134.71 μmol, 80.11 μL, 50% 순도, 2 당량) 및 DIEA(52.23 mg, 404.12 μmol, 70.39 μL, 6당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

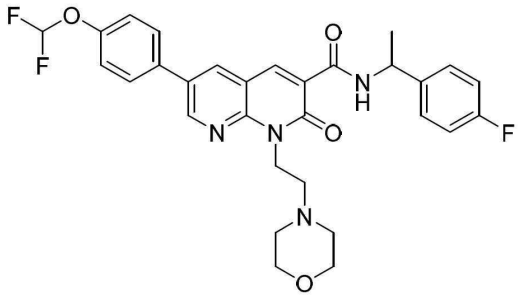
[1218] TFA를 적가하여 반응 혼합물의 pH를 5로 조정한 다음, 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(24 mg, 44.56 μmol)를 담황색 고체로서 생성하였다.

[1219] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.76 (br d, *J*=7.6 Hz, 1H), 9.13 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.81 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.53 - 7.14 (m, 3H), 4.65 (br t, *J*=6.9 Hz, 2H), 4.30 (sxt, *J*=7.9 Hz, 1H), 3.54 (br s, 4H), 2.62 (br t, *J*=7.1 Hz, 2H), 2.54 - 2.51 (m, 4H), 2.44 - 2.39 (m, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 2H), 1.99 - 1.91 (m, 4H), 1.86 - 1.75 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 539.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.443 분.

[1220] **LCMS 방법**

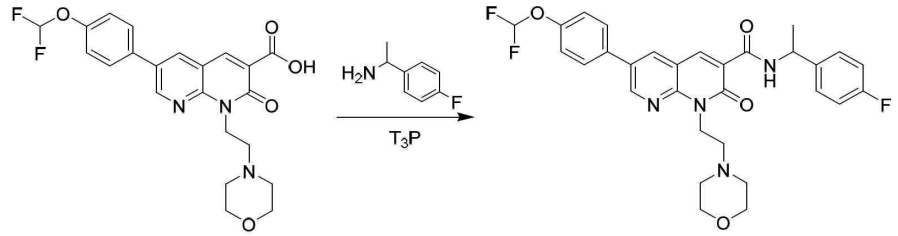
[1221] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1222] **실시예 53 - 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드(화합물 53)의 합성**



[1223]

[1224] **6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드의 제조**



[1225]

[1226] DMF(1 mL) 중 6-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(30 mg, 67.35 μmol, 1 당량)의 혼합물에 1-(4-플루오로페닐)에탄아민(11.25 mg, 80.82 μmol, 10.61 μL, 1.2 당량), T3P(85.72 mg, 134.71 μmol, 80.11 μL, 50% 순도, 2 당량) 및 DIEA(52.23 mg, 404.12 μmol, 70.39 μL, 6 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

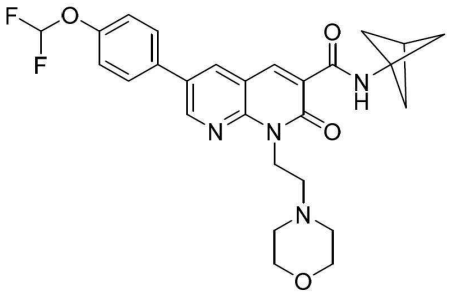
[1227] TFA를 적가하여 반응 혼합물의 pH를 5로 조정한 다음, 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드(24.5 mg, 43.24 μmol)를 담황색 고체로서 생성하였다.

[1228] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.01 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 9.14 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.81 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.13 (m, 7H), 5.20 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.68 (br t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.54 (br t, *J*=4.3 Hz, 4H), 2.64 (br t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 4H), 1.52 (d, *J*=6.9 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 567.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.274 분.

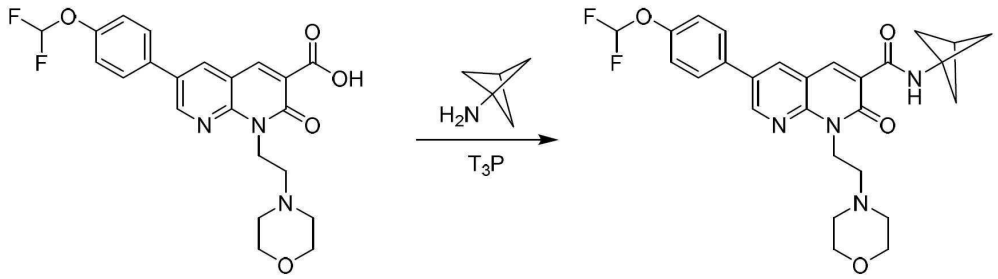
[1229] **LCMS 방법**

[1230] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1231] **실시예 54 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 54)의 합성**

[1232] 

[1233] **N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1234] 

[1235] DMF(1 mL) 중 6-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(28 mg, 62.86 μmol, 1 당량)의 용액에 비사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민(9.02 mg, 75.44 μmol, 1.2 당량, HCl), DIEA(48.75 mg, 377.18 μmol, 65.70 μL, 6 당량) 및 T3P(80.01 mg, 125.73 μmol, 74.77 μL, 순도 50%, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1236] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80*30mm*3μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-80%, 7분)로 정제하여 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘 -3-카복스아미드(15 mg, 29.38 μmol)를 백색 고체로서 생

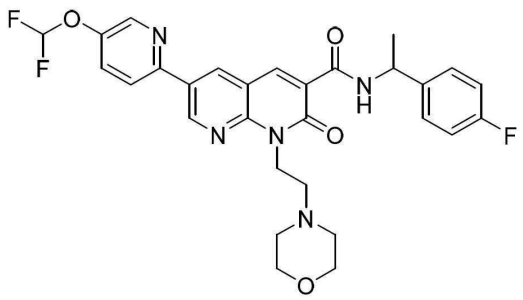
성하였다.

[1237] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.99 (s, 1H), 9.14 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.59 - 7.10 (m, 3H), 4.66 (br t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.54 (br t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 5H), 2.13 (s, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 511.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.249 분.

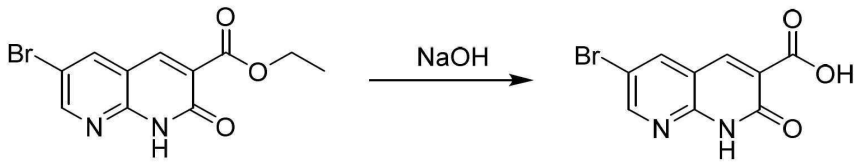
[1238] **LCMS 방법**

[1239] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30분)이었다.

[1240] **실시예 55 - 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8- 나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 55)의 합성**

[1241] 

[1242] **단계 1: 6-브로모-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산**

[1243] 

[1244] DMSO(10 mL) 중 에틸 6-브로모-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(1 g, 3.37 mmol, 1 당량)의 용액에 NaOH(2 M, 3.8 mL, 2 당량)를 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

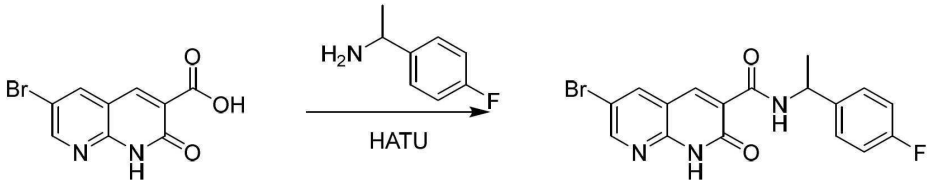
[1245] 혼합물을 0.5 N 염산을 적가하여 pH = 2로 산성화하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 6-브로모-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(800 mg)을 백색 고체로서 생성하였다(추가의 정제 없이 사용됨).

[1246] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 14.24 (br s, 1H), 13.61 (br s, 1H), 8.92 - 8.83 (m, 2H), 8.77 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 268.9, 270.9 [M+H]+, Rt: 0.909 분.

[1247] **LCMS 방법**

[1248] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1249] **단계 2: 6-브로모-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드**



[1250]

[1251] DMF(5 mL) 중 6-브로모-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실산(400 mg, 1.31 mmol, 1 당량)의 용액에 HATU(995.65 mg, 2.62 mmol, 2 당량), DIEA(507.64 mg, 3.93 mmol, 0.7 mL, 3 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 1-(4-플루오로페닐)에탄아민(182.21 mg, 1.31 mmol, 171.90 μL, 1 당량)을 20℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 하나의 추가 바이알을 전술된 바와 같이 설정하고, 혼합물을 빙수(10 mL)에 부었다.

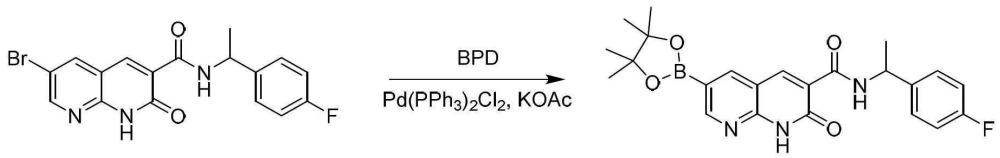
[1252] 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 6-브로모-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(900 mg)를 갈색 고체로서 생성하였다(추가의 정제 없이 사용됨).

[1253] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.16 - 12.87 (m, 1H), 9.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.16 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 496.1, 498.1 [M+H]+, Rt: 1.222분.

[1254] **LCMS 방법**

[1255] 구배는 1.0분간 5-95% B, 0.8분간 95-100% B, 0.01분간 100-5% B였고, 이어서 0.24분 동안 5% B에서 유지하였다(1.0 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 10mM NH_4HCO_3이었고, 이동상 B는 CH_3CN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, 5μm 컬럼이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1256] **단계 3: N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드**



[1257]

[1258] 디옥산(5 mL) 중 6-브로모-N-[1-(4-플루오로페닐)에틸]-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(700 mg, 1.79 mmol, 1 당량)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(3.64 g, 14.35 mmol, 8 당량), 칼륨 아세테이트(528.17 mg, 5.38 mmol, 3 당량)를 20℃에서 첨가하였다. Pd(dppf)Cl_2(131.26 mg, 179.39 μmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

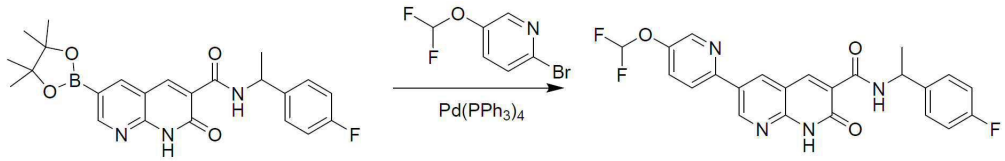
[1259] 물(2 mL)을 반응 혼합물에 첨가하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집한 다음 에틸 아세테이트(3 mL)에서 분쇄하여 N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(550 mg, 1.26 mmol)를 갈색 고체로서 생성하였다.

[1260] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.04 (s, 1H), 10.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 5.6, 8.5 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.17 (quin, J = 7.1 Hz, 1H), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.35 (s, 12H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 438.1 $[M+H]^+$, Rt: 1.270 분.

[1261] **LCMS 방법**

[1262] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1263] **단계 4: 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드**

[1264] 

[1265] 디옥산(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 N-[1-(4-플루오로페닐)에틸]-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(100 mg, 228.69 μmol, 1 당량), 2-브로모-5-(디플루오로메톡시)피리딘(76.84 mg, 343.04 μmol, 1.5 당량)의 용액에 K_2CO_3(63.21 mg, 457.38 μmol, 2 당량)를 20℃에서 첨가하였다. $Pd(PPh_3)_4$(26.43 mg, 22.87 μmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 110℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

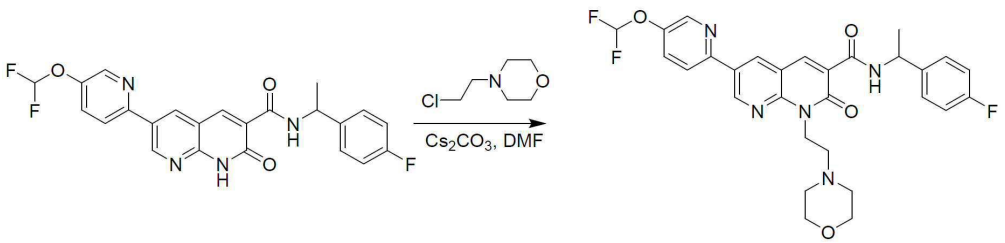
[1266] 혼합물을 농축하고, 잔사를 에틸 아세테이트(2 mL)에서 분쇄하고, 여과에 의해 고체를 수집한 다음 공기 건조하여 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(90 mg, 198.06 μmol)를 갈색 고체로서 생성하였다.

[1267] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.21 - 12.90 (m, 1H), 10.30 - 9.94 (m, 1H), 9.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.89 - 7.81 (m, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.22 - 7.14 (m, 3H), 5.18 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.50 (br d, *J* = 6.9 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 455.1 $[M+H]^+$, Rt: 1.241 분.

[1268] **LCMS 방법**

[1269] 구배는 1.0분간 5-95% B, 0.8분간 95-100% B, 0.01분간 100-5% B였고, 이어서 0.24분 동안 5% B에서 유지하였다(1.0 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 10mM NH_4HCO_3이었고, 이동상 B는 CH_3CN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, 5μm 컬럼이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1270] **단계 5: 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8- 나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1271] 

[1272] 6 DMF(2 mL) 중 6-[5-(디플루오로메톡시)-2-피리딜]-N-[1-(4-플루오로페닐)에틸]-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(75 mg, 165.05 μmol, 1 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(150.58 mg, 462.15 μmol, 2.8 당량)을 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 4-(2-클로로에틸)모르폴린(61.43 mg, 330.11 μmol, 2 당량, HCl)을 20℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용

HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 45%-75%, 10분)로 정제하여 6-(5-(디플루오로메톡시)피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8- 나프티리딘-3-카복스아미드(38.0 mg, 65.48 μmol)를 담황색 고체로서 생성하였다.

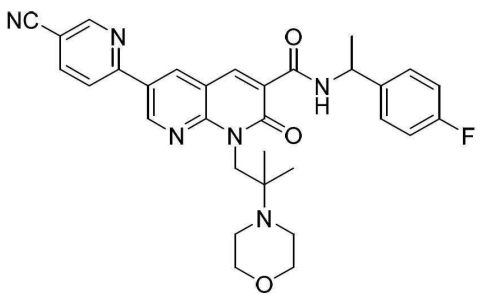
[1273] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.14 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 9.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.70 - 8.52 (m, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 2.6, 8.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 5.4, 8.5 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.86 - 6.41 (m, 1H), 5.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.89 - 4.69 (m, 2H), 3.69 (t, *J* = 4.5 Hz, 4H), 2.76 (br t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.64 (br s, 4H), 1.62 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 568.3 $[M+H]^+$, Rt: 2.207 분.

[1274] **LCMS 방법**

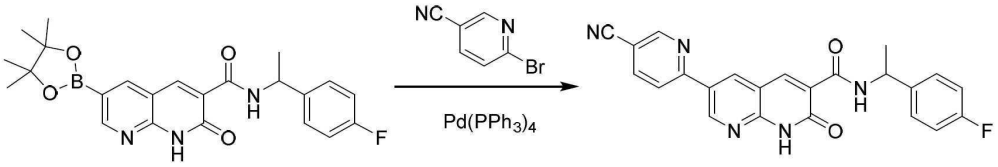
[1275] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다.

[1276] 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1277] **실시예 56 - 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-메틸-2-모르폴리노프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 56)의 합성**

[1278] 

[1279] **단계 1: 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드**

[1280] 

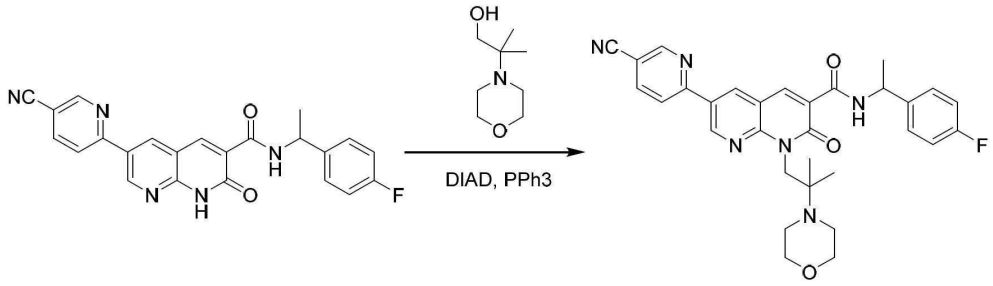
[1281] 디옥산(0.8 mL) 및 H_2O(0.2 mL) 중 N-[1-(4-플루오로페닐)에틸]-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1H-1,8-나프티리딘 -3-카복스아미드(150 mg, 343.04 μmol, 1 당량), 6-브로모피리딘-3-카보니트릴(94.17 mg, 514.56 μmol, 1.5 당량)의 용액에 Na_2CO_3(72.72 mg, 686.07 μmol, 2 당량), $Pd(PPh_3)_4$(39.64 mg, 34.30 μmol, 0.1 당량)를 N_2 하에 첨가한 다음, 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1282] 혼합물을 물(1 mL)에 붓고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(100 mg)를 갈색 고체로서 생성하였다(추가의 정제 없이 사용됨).

[1283] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.25 - 9.91 (m, 1H), 9.57 - 9.40 (m, 1H), 9.22 - 9.12 (m, 1H), 8.98 - 8.89 (m, 1H), 8.55 - 8.44 (m, 1H), 8.44 - 8.36 (m, 1H), 8.35 - 8.28 (m, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.62 (br dd, *J* = 7.5, 12.0 Hz, 2H), 7.18 - 7.14 (m, 2H), 5.26 - 5.12 (m, 1H), 1.50 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

[1284] **단계 2: 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-메틸-2-모르폴리노프로필)-2-옥소-1,2-디하**

이드로-1,8 -나프티리딘-3-카복스아미드의 제조



[1285]

[1286] DCM(1 mL) 중 6-(5-시아노-2-피리딜)-N-[1-(4-플루오로페닐)에틸]-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(50 mg, 120.95 μmol, 1 당량)의 용액에 2-메틸-2-모르폴리노-프로판-1-올(23.11 mg, 145.14 μmol, 1.2 당량), PPh_3(47.58 mg, 181.42 μmol, 1.5 당량)를 20℃에서 첨가하였다. DIAD(36.69 mg, 181.42 μmol, 35.27 μL, 1.5 당량)을 0℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

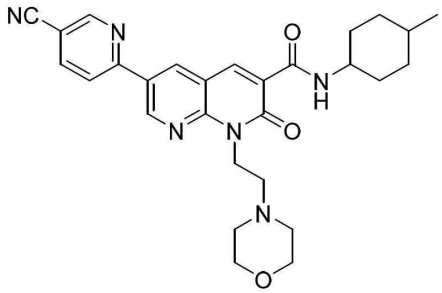
[1287] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 45%-75%, 10분)로 정제하여 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-메틸-2-모르폴리노프로필)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8 -나프티리딘-3-카복스아미드(7.4 mg, 12.68 μmol)를 담황색 고체로서 생성하였다.

[1288] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.09 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 9.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.69 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 2.2, 8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.67 (br s, 4H), 2.77 (br s, 4H), 1.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (s, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 555.3 [M+H]+, Rt: 2.141분.

[1289] LCMS 방법

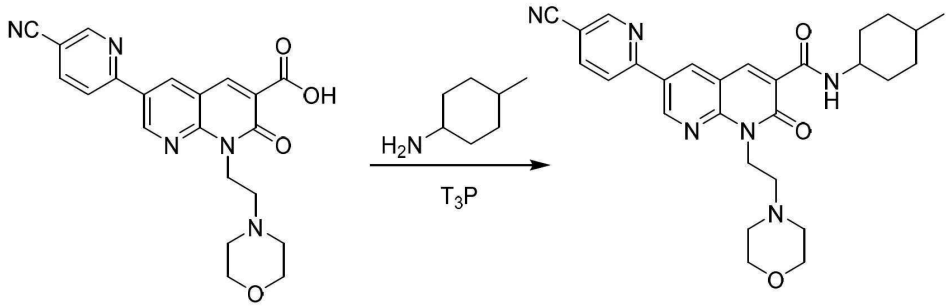
[1290] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1291] 실시예 57 - 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 57)의 합성



[1292]

[1293] 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조



[1294]

[1295] 디메틸 포름아미드 중 6-(5-시아노-2-피리딜)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(30 mg, 74.00 μmol, 1 당량) 및 4-메틸사이클로헥산아민(10.05 mg, 88.80 μmol, 11.76 μL, 1.2 당량)의 용액에 디이소프로필에틸아민(57.38 mg, 444.00 μmol, 77.34 μL, 6 당량) 및 T3P(188.36 mg, 296.00 μmol, 176.04 μL, 50% 순도, 4 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

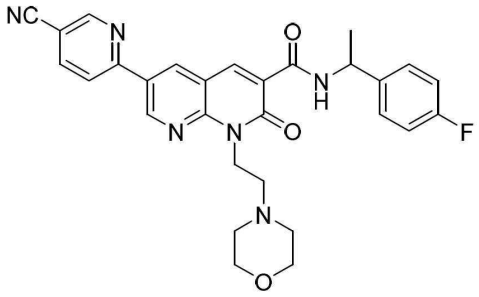
[1296] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(6 mg, 11.99 μmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1297] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.89 - 9.44 (m, 2H), 9.30 - 9.11 (m, 2H), 9.05 - 8.92 (m, 1H), 8.60 - 8.26 (m, 2H), 4.72 - 4.66 (m, 2H), 4.12 (br s, 1H), 3.52 (br d, *J* = 3.5 Hz, 4H), 2.66 (br d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.60 (br s, 4H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.73 - 1.58 (m, 4H), 1.35 - 1.00 (m, 4H), 0.97 - 0.87 (m, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 501.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.190 분.

[1298] **LCMS 방법**

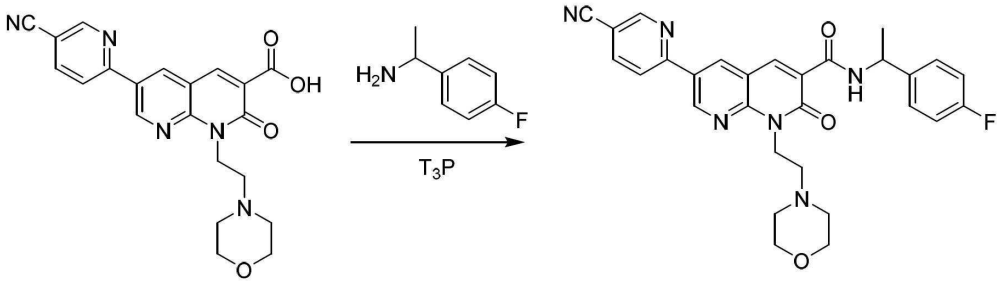
[1299] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 xbridge shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1300] **실시예 58 - 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 58)의 합성**



[1301]

[1302] **6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1303]

[1304] DMF(1 mL) 중 6-(5-시아노-2-피리딜)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(22 mg, 54.27 μmol, 1 당량)의 용액에 1-(4-플루오로페닐)에탄아민(9.06 mg, 65.12 μmol, 8.55 μL, 1.2 당량), DIEA(42.08 mg, 325.60 μmol, 56.71 μL, 6 당량) 및 T3P(69.07 mg, 108.53 μmol, 64.55 μL, 50% 순도, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

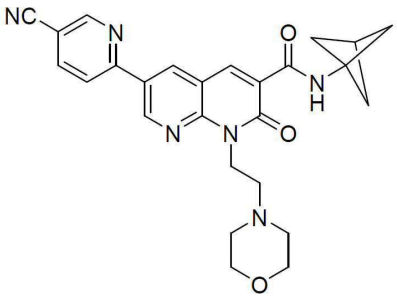
[1305] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 6-(5-시아노피리딘-2-일)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(13 mg, 24.69 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1306] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 9.55 - 9.50 (m, 1H), 9.22 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 9.17 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.52 - 8.47 (m, 1H), 8.36 - 8.31 (m, 1H), 7.48 - 7.40 (m, 2H), 7.22 (br d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 5.24 - 5.13 (m, 1H), 4.72 - 4.63 (m, 2H), 3.53 (br s, 4H), 2.66 - 2.61 (m, 2H), 2.57 - 2.52 (m, 4H), 1.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 527.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.071 분.

[1307] **LCMS 방법**

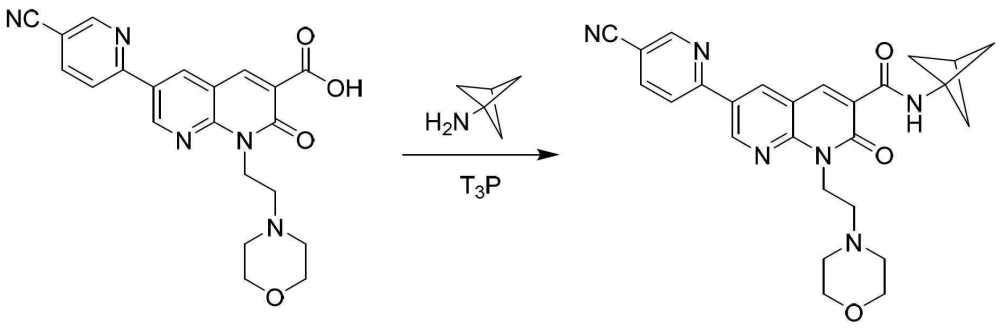
[1308] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1309] **실시예 59 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8- 나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 59)의 합성**



[1310]

[1311] N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조



[1312]

[1313] DMF(0.5 mL) 중 6-(5-시아노-2-피리딜)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(20 mg, 49.33 μmol, 1 당량)의 혼합물에 비사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민(7.08 mg, 59.20 μmol, 1.2 당량, HCl), T3P(62.79 mg, 98.67 μmol, 58.68 μL, 50% 순도, 2 당량) 및 DIEA(38.26 mg, 296.00 μmol, 51.56 μL, 6 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

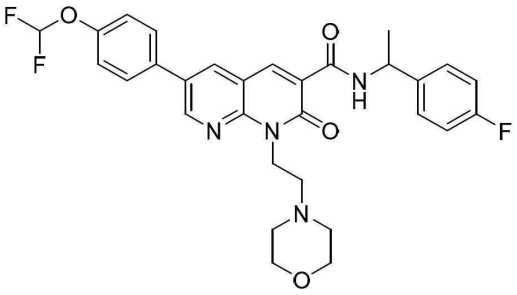
[1314] 혼합물을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8- 나프티리딘-3-카복스아미드(5.7 mg, 11.69 μmol, 4.74% 수율)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1315] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.78 (s, 1H), 9.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 9.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.55 (dd, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 8.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.92 - 4.81 (m, 2H), 4.03 (br d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.73 (br d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 3.59 (br s, 4H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 2.53 (br s, 1H), 2.13 (s, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 471.3 $[M+H]^+$, Rt: 2.974 분.

[1316] **LCMS 방법**

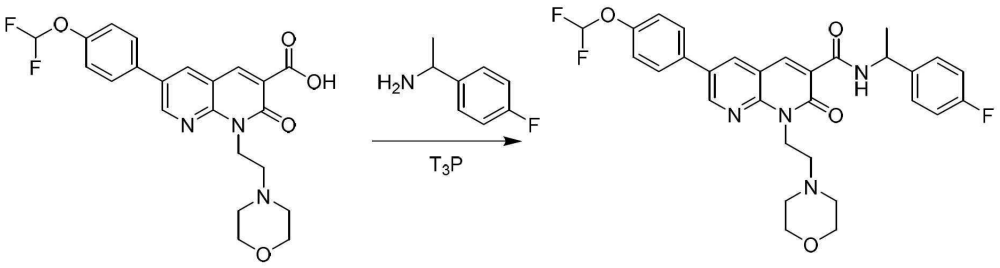
[1317] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 mL/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1318] **실시예 60 - 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 60)의 합성**



[1319]

[1320] **6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드의 제조**



[1321]

[1322] DMF(1 mL) 중 6-[4-(디플루오로메톡시)페닐]-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(30 mg, 67.35 μmol, 1 당량)의 혼합물에 1-(4-플루오로페닐)에탄아민(11.25 mg, 80.82 μmol, 10.61 μL, 1.2 당량), T3P(85.72 mg, 134.71 μmol, 80.11 μL, 50% 순도, 2 당량) 및 DIEA(52.23 mg, 404.12 μmol, 70.39 μL, 6 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

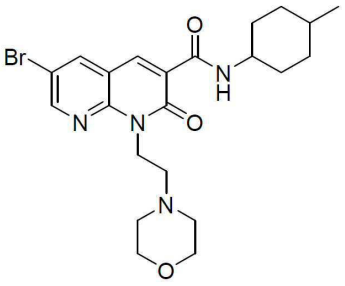
[1323] TFA를 적가하여 반응 혼합물의 pH를 5로 조정한 다음, 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드(24.5 mg, 43.24 μmol)를 담황색 고체로서 생성하였다.

[1324] ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ = 10.01 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 9.14 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.81 (d, *J*=2.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.53 - 7.13 (m, 7H), 5.20 (t, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.68 (br t, *J*=6.6 Hz, 2H), 3.54 (br t, *J*=4.3 Hz, 4H), 2.64 (br t, *J*=7.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 4H), 1.52 (d, *J*=6.9 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 567.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.274 분.

[1325] **LCMS 방법**

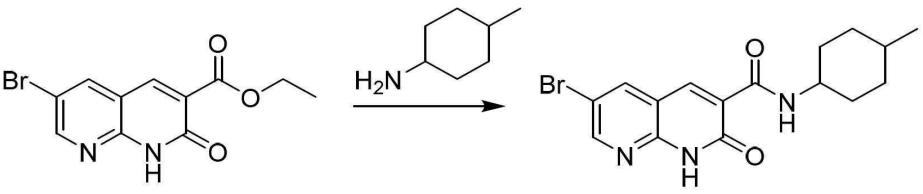
[1326] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1327] **실시예 61 - 6-브로모-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 61)의 합성**



[1328]

[1329] **단계 1: 6-브로모-N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드**



[1330]

[1331] 에틸 6-브로모-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(100 mg, 336.58 μmol, 1 당량) 및 4-메틸사이클로헥산아민(190.51 mg, 1.68 mmol, 222.82 μL, 5 당량)의 혼합물을 150℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1332] 잔사를 EtOAc(3 mL)에서 분쇄하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 6-브로모-N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥

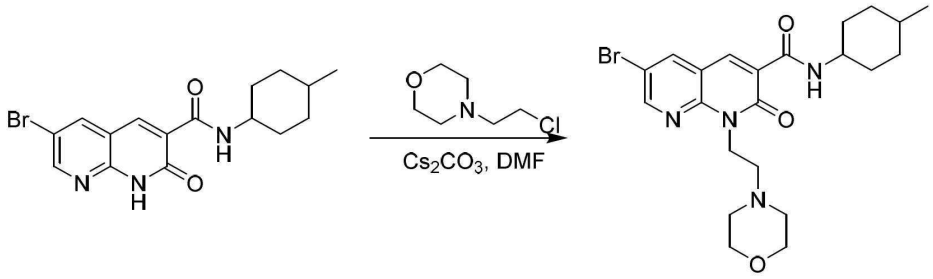
소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(80 mg, 219.64 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1333] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.35 - 12.58 (m, 1H), 9.97 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 9.61 - 9.44 (m, 1H), 8.93 - 8.59 (m, 3H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.79 - 3.65 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.74 - 1.36 (m, 6H), 1.34 - 0.98 (m, 3H), 0.97 - 0.83 (m, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 364.0, 366.0 $[M+H]^+$

[1334] **LCMS 방법**

[1335] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.50분 동안 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분), 3.51분간 5% B였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[1336] **단계 2: 6-브로모-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1337]

[1338] DMF(1 mL) 중 6-브로모-N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(100 mg, 274.55 μmol, 1 당량)의 용액을 25℃에서 1시간 동안 Cs_2CO_3 (250.47 mg, 768.74 μmol, 2.8 당량)로 처리하였다. 이어서, 4-(2-클로로에틸)모르폴린(102.17 mg, 549.10 μmol, 2 당량, HCl) 및 4-(2-클로로에틸)모르폴린(102.17 mg, 549.10 μmol, 2 당량, HCl)을 첨가한 다음, 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 물(5 mL)에 부었다. 수성층을 EtOAc(3 × 10 mL)로 추출하였다.

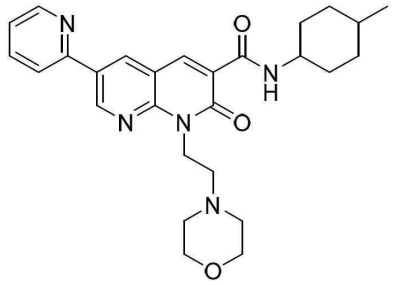
[1339] 합한 유기 상을 염수(10 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하였다. 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 6-브로모-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(10 mg, 20.95 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1340] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.02 - 9.48 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.19 (t, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.78 - 4.66 (m, 2H), 4.32 - 3.85 (m, 1H), 3.68 (br d, *J* = 3.8 Hz, 4H), 2.71 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.61 (br s, 4H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.72 - 1.63 (m, 2H), 1.54 - 1.21 (m, 3H), 1.19 - 1.05 (m, 1H), 1.00 - 0.90 (m, 3H). (ESI+): m/z 477.2, 479.2 $[M+H]^+$.

[1341] **LCMS 방법**

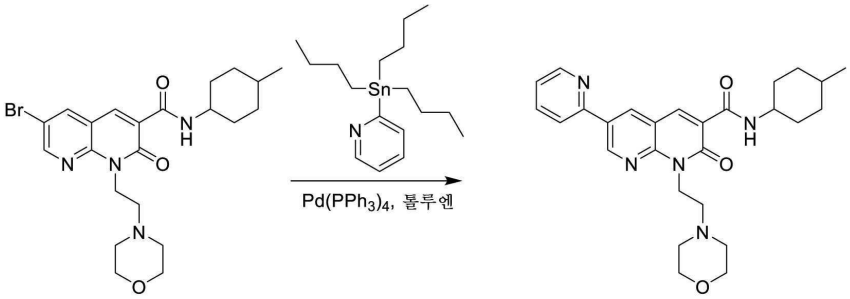
[1342] 구배는 1.0분간 5-95% B, 0.8분간 95-100% B, 0.01분간 100-5% B였고, 이어서 0.24분 동안 5% B에서 유지하였다(1.0 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 10mM NH_4HCO_3이었고, 이동상 B는 CH_3CN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, 5μm 컬럼이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1343] **실시예 62 - N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리딘-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 62)의 합성**



[1344]

[1345] **N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리딘-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1346]

[1347] 톨루엔(1 mL) 중 6-브로모-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(55 mg, 115.21 μmol, 1 당량) 및 트리부틸(2-피리딜)스탄난(50.90 mg, 138.25 μmol, 1.2 당량)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(13.31 mg, 11.52 μmol, 0.1 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 120℃에서 12시간 동안 N_2 하에 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

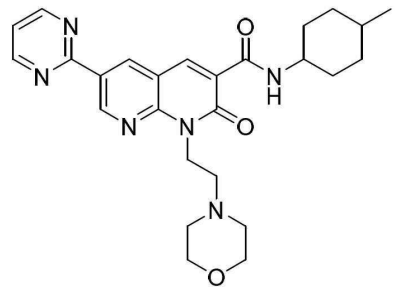
[1348] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리딘-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(9 mg, 18.73 μmol)을 백색 고체로서 생성하였다.

[1349] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.10 - 9.53 (m, 1H), 9.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.70 - 8.65 (m, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.34 (ddd, *J* = 1.4, 5.0, 6.8 Hz, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 2H), 4.34 - 3.87 (m, 1H), 3.70 (br s, 4H), 2.77 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.65 (br s, 4H), 2.13 - 1.62 (m, 5H), 1.42 - 1.09 (m, 4H), 1.02 - 0.91 (m, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 476.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.203 분.

[1350] **LCMS 방법**

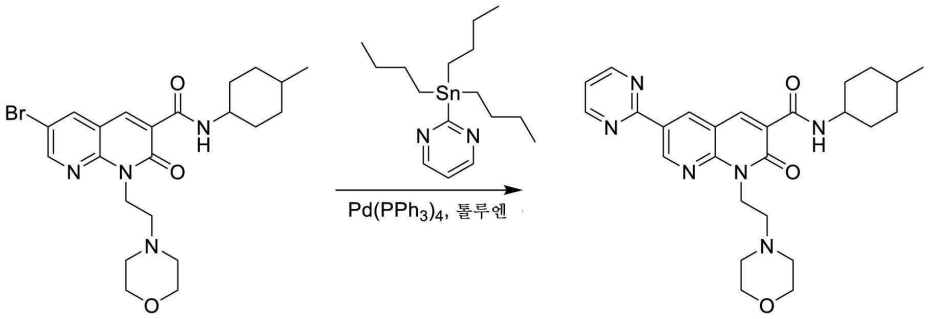
[1351] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1352] **실시예 63 - N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리미딘-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 63)의 합성**



[1353]

[1354] **N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리미딘-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1355]

[1356] 톨루엔(1 mL) 중 6-브로모-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(40 mg, 83.79 μmol, 1 당량) 및 트리부틸(피리미딘-2-일)스탄난(37.11 mg, 100.55 μmol, 1.2 당량)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(9.68 mg, 8.38 μmol, 0.1 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

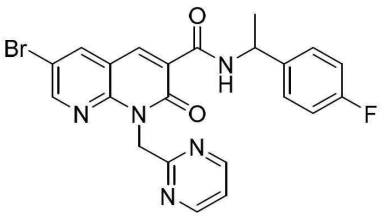
[1357] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리미딘-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(4.3 mg, 8.74 μmol)을 백색 고체로서 생성하였다.

[1358] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.99 (br d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 9.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.59 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 9.12 - 9.08 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.86 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 4.91 - 4.79 (m, 2H), 4.34 - 3.88 (m, 1H), 3.68 (br s, 4H), 2.81 - 2.74 (m, 2H), 2.64 (br s, 4H), 2.13 - 1.64 (m, 5H), 1.53 - 1.07 (m, 4H), 1.01 - 0.92 (m, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 477.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.173분.

[1359] **LCMS 방법**

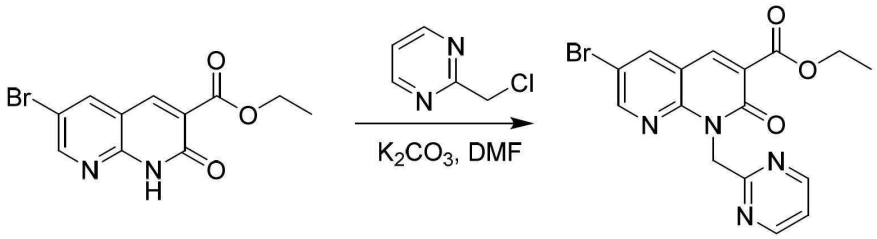
[1360] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1361] **실시예 64 - 6-브로모-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1-(피리미딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 64)의 합성**



[1362]

[1363] **단계 1: 에틸 6-브로모-2-옥소-1-(피리미딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트**



[1364]

[1365] DMF(3 mL) 중 에틸 6-브로모-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(250 mg, 841.46 μmol, 1 당량), 2-(클

로로메틸)피리미딘(216.35 mg, 1.68 mmol, 2 당량)의 용액에 K_2CO_3(313.99 mg, 2.27 mmol, 2.7 당량)을 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 80℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(30 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다.

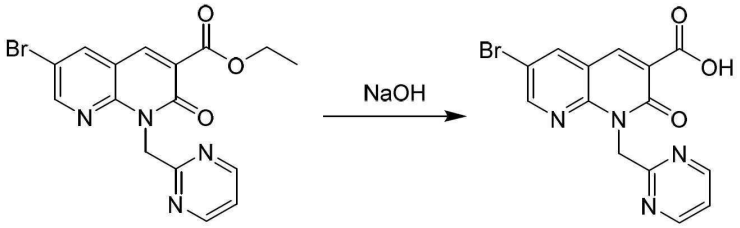
[1366] 합한 유기 상을 염수(30 mL)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조하고 농축하였다. 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(컬럼 높이: 250 mm, 직경: 100 mm, 100 내지 200 메쉬 실리카겔, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트= 0:1)로 정제하여 에틸 6-브로모-2-옥소-1-(피리미딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(160 mg, 411.10 μmol)를 황색 고체로서 생성하였다.

[1367] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.59 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 8.57 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.13 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 388.9, 390.9 [M+H]+, Rt: 1.758 분.

[1368] **LCMS 방법**

[1369] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30분)이었다.

[1370] **단계 2: 6-브로모-2-옥소-1-(피리미딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산**

[1371] 

[1372] DMSO(3 mL) 중 6-브로모-2-옥소-1-(피리미딘-2-일메틸)-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(155 mg, 398.25 μmol, 1 당량)의 용액에 NaOH(2 M, 398.25 μL, 2 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 염산(0.5 N)을 적가하여 반응 혼합물의 pH를 4로 조정하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다.

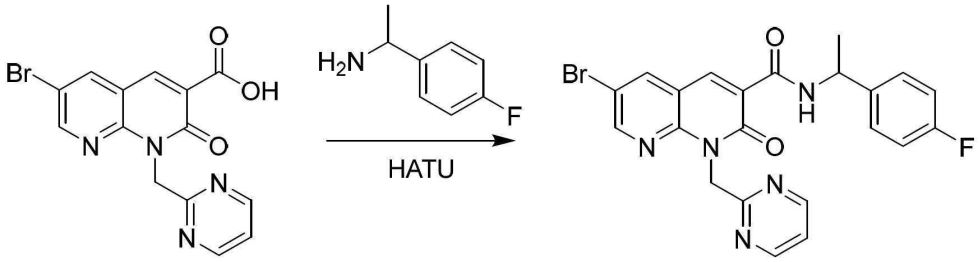
[1373] 합한 유기 상을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 다음, 진공에서 농축하여 6-브로모-2-옥소-1-(피리미딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(160 mg)을 황색 고체로서 수득하였다(추가의 정제 없이 사용됨).

[1374] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 14.25 - 12.63 (m, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.69 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 5.85 (s, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 361.0, 363.0 [M+H]+, Rt: 0.858 분.

[1375] **LCMS 방법**

[1376] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95%-100%B(1.00분-1.80분), 100-5% B(1.80 -1.81)였으며, 0.39분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-2.20분)이었다.

[1377] **단계 3: 6-브로모-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1-(피리미딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1378]

[1379] DMF(1 mL) 중 6-브로모-2-옥소-1-(피리미딘-2-일메틸)-1,8-나프티리딘-3-카복실산(100 mg, 276.89 μmol, 1 당량)의 용액에 HATU (210.57 mg, 553.79 μmol, 2 당량), DIEA (107.36 mg, 830.68 μmol, 144.69 μL, 3 당량)를 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 1-(4-플루오로페닐)에탄아민(42.39 mg, 304.58 μmol, 39.99 μL, 1.1 당량)을 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물에 물(30 mL)을 첨가하고, 수성 상을 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하였다.

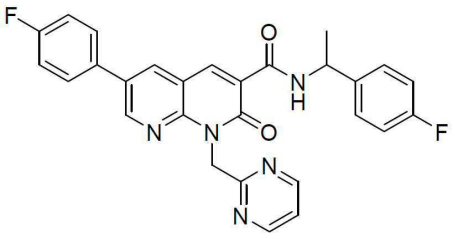
[1380] 합한 유기 상을 염수(30 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 다음, 진공에서 농축하였다. 잔사를 HPLC(중성 조건)를 이용하여 정제하여 6-브로모-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1-(피리미딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(130 mg)를 황색 고체로서 생성하였다.

[1381] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.94 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.67 - 8.55 (m, 3H), 8.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 5.4, 8.7 Hz, 2H), 7.16 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.00 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.00 (s, 2H), 5.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 482.1, 484.1 [M+H]+, Rt: 2.597 분.

[1382] **LCMS 방법**

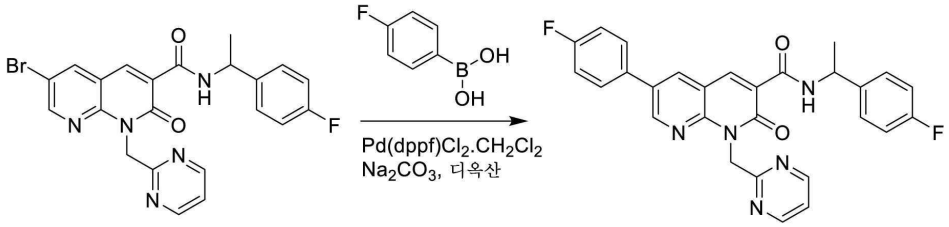
[1383] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1384] **실시예 65 - 6-(4-플루오로페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1-(피리미딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 65)의 합성**



[1385]

[1386] **6-(4-플루오로페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1-(피리미딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1387]

[1388] 디옥산(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 6-브로모-N-[1-(4-플루오로페닐)에틸]-2-옥소-1-(피리미딘-2-일메틸)-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(60 mg, 124.40 μmol, 1 당량), (4-플루오로페닐)보론산(34.81 mg, 248.81 μmol, 2 당

량)의 용액에 Na_2CO_3(26.37 mg, 248.81 μmol, 2 당량)을 20℃에서 첨가하였다. $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(10.16 mg, 12.44 μmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 첨가한 다음, 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

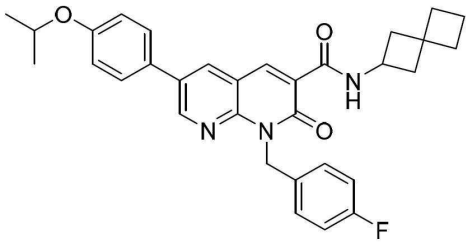
[1389] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 6-(4-플루오로페닐)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1-(피리미딘-2-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(38.8 mg, 77.91 μmol)를 담황색 고체로서 생성하였다.

[1390] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.04 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 8.21 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (br dd, *J* = 5.2, 8.3 Hz, 2H), 7.38 (br dd, *J* = 5.6, 7.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.14 (m, 3H), 7.02 (br t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.10 (br d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.31 (br t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.58 (br d, *J* = 7.3 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 498.2, [M+H]+, Rt: 2.789분.

[1391] **LCMS 방법**

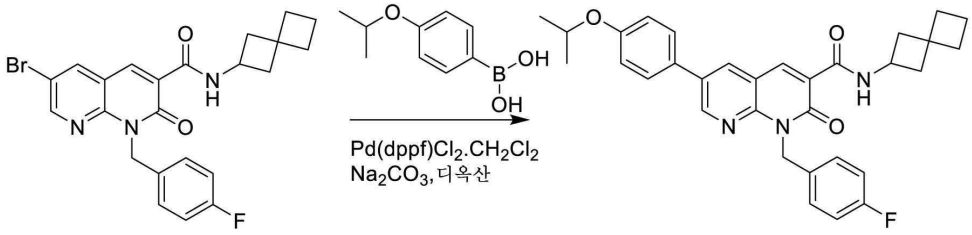
[1392] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1393] **실시예 66 - 6-(4-이소프로폭시페닐)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 66)의 합성**



[1394]

[1395] **N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1396]

[1397] 디옥산(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(80 mg, 170.09 μmol, 1 당량), (4-이소프로폭시페닐)보론산(61.24 mg, 340.18 μmol, 2 당량)의 용액에 Na_2CO_3(36.06 mg, 340.18 μmol, 2 당량)을 20℃에서 첨가하였다. $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(13.89 mg, 17.01 μmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 첨가한 다음, 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

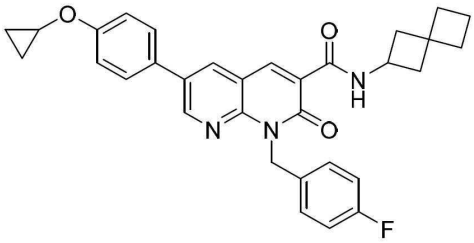
[1398] 혼합물을 감압 하에 증발시키고, 잔사를 DMF에 용해시킨 다음 여과하였다. 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 6-(4-이소프로폭시페닐)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(31.9 mg, 60.69 μmol)를 담황색 고체로서 생성하였다.

[1399] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.82 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.60 - 7.37 (m, 4H), 7.08 - 6.89 (m, 4H), 5.81 (s, 2H), 4.63 (td, *J* = 6.0, 12.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.36 (m, 1H), 2.65 - 2.42 (m, 2H), 2.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 4H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 6.2 Hz, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 526.3 [M+H]+, Rt: 3.476분.

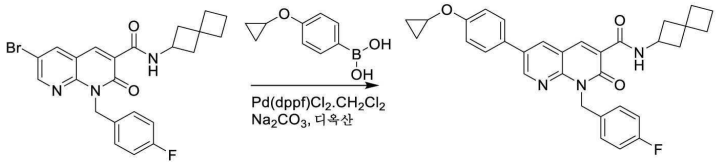
[1400] **LCMS 방법**

[1401] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1402] **실시예 67 - 6-(4-사이클로프로폭시페닐)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 67)의 합성**

[1403] 

[1404] **6-(4-사이클로프로폭시페닐)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1405] 

[1406] 디옥산(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(80 mg, 170.09 μmol, 1 당량), [4-(사이클로프로폭시)페닐]보론산(60.55 mg, 340.18 μmol, 2 당량)의 용액에 Na_2CO_3(36.06 mg, 340.18 μmol, 2 당량)을 20℃에서 첨가하였다. $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(13.89 mg, 17.01 μmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 첨가한 다음, 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

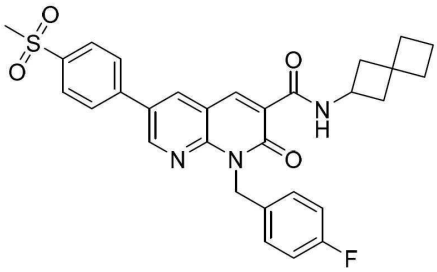
[1407] 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 DMF에 용해시킨 다음 여과하였다. 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 원하는 생성물(41.6 mg, 77.07 μmol)을 담황색 고체로서 수득하였다.

[1408] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.82 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.92 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J* = 5.5, 8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.81 (s, 2H), 4.57 - 4.37 (m, 1H), 3.90 - 3.74 (m, 1H), 2.60 - 2.42 (m, 2H), 2.10 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 4H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 0.92 - 0.78 (m, 4H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 524.2 [M+H]+, Rt: 3.438분.

[1409] **LCMS 방법**

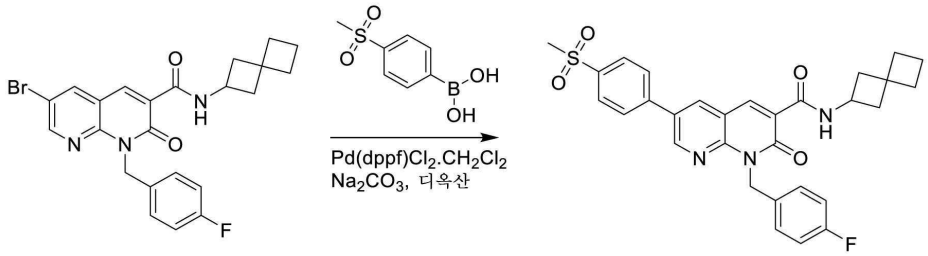
[1410] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1411] **실시예 68 - 1-(4-플루오로벤질)-6-(4-(메틸설포닐)페닐)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3 -카복스아미드(화합물 68)의 합성**



[1412]

[1413] **1-(4-플루오로벤질)-6-(4-(메틸설포닐)페닐)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3 -카복스아미드의 제조**



[1414]

[1415] 디옥산(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(80 mg, 170.09 μmol, 1 당량), (4-메틸설포닐페닐)보론산(68.04 mg, 340.18 μmol, 2 당량)의 용액에 Na_2CO_3(36.06 mg, 340.18 μmol, 2 당량)을 20℃에서 첨가하였다. $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(13.89 mg, 17.01 μmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 첨가한 다음, 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

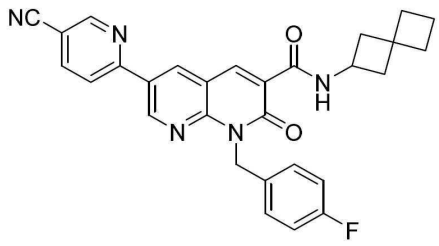
[1416] 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 DMF에 용해시킨 다음 여과하였다. 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 1-(4-플루오로벤질)-6-(4-(메틸설포닐)페닐)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3 -카복스아미드(54.4 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1417] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.75 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.98 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.07 - 6.91 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 4.55 - 4.38 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.61 - 2.46 (m, 2H), 2.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.95 (m, 4H), 1.92 - 1.80 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 546.2 [M+H]+, Rt: 3.05 0분.

[1418] **LCMS 방법**

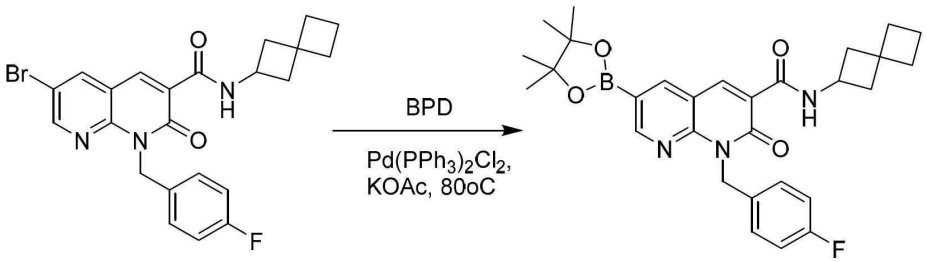
[1419] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1420] **실시예 69 - 6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘- 3-카복스아미드(화합물 69)의 합성**



[1421]

[1422] **단계 1: 1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

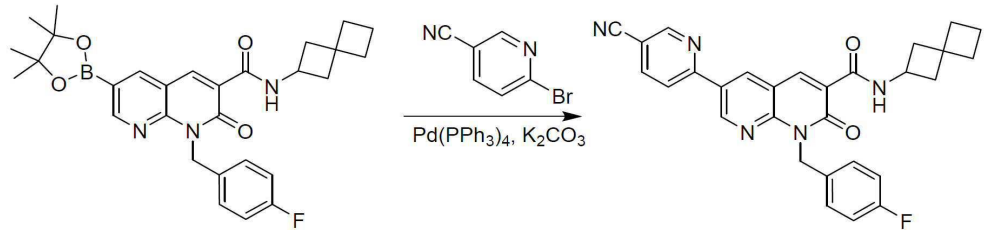


[1423]

[1424] 디옥산(1.2 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(50 mg, 106.31 μmol, 1 당량)의 용액에 4,4,5,5-테트라메틸-2-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,3,2-디옥사보롤란(215.96 mg, 850.46 μmol, 8 당량), 칼륨;아세테이트(31.30 mg, 318.92 μmol, 3 당량)를 20℃에서 첨가하였다. $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(7.46 mg, 10.63 μmol, 0.1 당량)을 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 하나의 추가 바이알을 전술된 바와 같이 설정하고, 후처리를 위해 2개의 반응 혼합물을 모두 합하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1425] 혼합물을 감압 하에 농축하고, 잔사를 석유 에테르로 분쇄하여 1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2 -일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(130 mg)를 황색 고체로서 수득하였다(추가의 정제 없이 사용됨).

[1426] **단계 2: 6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1427]

[1428] 디옥산(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2- 일)-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(50 mg, 96.64 μmol, 1 당량)의 용액에 6-브로모피리딘-3-카보니트릴(26.70 mg, 145.92 μmol, 1.51 당량), K_2CO_3(26.71 mg, 193.27 μmol, 2 당량)를 20℃에서 첨가하였다. $Pd(PPh_3)_4$(11.17 mg, 9.66 μmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 첨가한 다음, 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

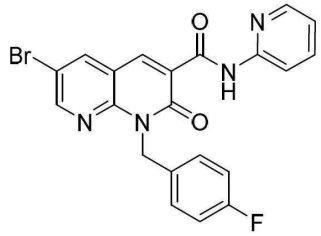
[1429] 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 잔사를 DMF에 용해시킨 다음 여과하였다. 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 6-(5-시아노피리딘-2-일)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘- 3-카복스아미드(18 mg, 35.74 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1430] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.71 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 9.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 9.04 - 8.95 (m, 2H), 8.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 7.06 - 6.95 (m, 2H), 5.82 (s, 2H), 4.55 - 4.38 (m, 1H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 2.13 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.96 (m, 4H), 1.90 - 1.82 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 494.1 [M+H]+, Rt: 3.178 분.

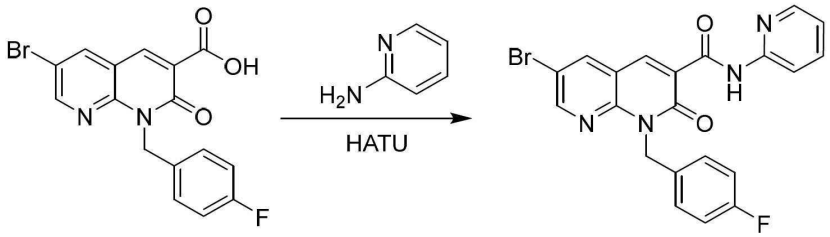
[1431] **LCMS 방법**

[1432] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1433] **실시예 70 - 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(피리딘-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 70)의 합성**

[1434] 

[1435] **6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(피리딘-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1436] 

[1437] DMF(1 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(50 mg, 132.57 μmol, 1 당량)의 용액에 HATU (100.81 mg, 265.14 μmol, 2 당량), DIEA (51.40 mg, 397.70 μmol, 69.27 μL, 3 당량)를 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 피리딘-2-아민(13.72 mg, 145.83 μmol, 1.1 당량)을 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

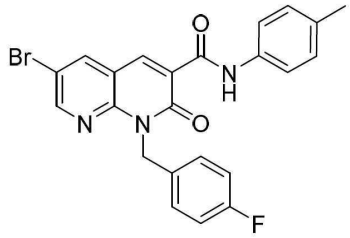
[1438] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(피리딘-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(15.2 mg, 32.29 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1439] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 12.30 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (dd, *J* = 1.0, 4.7 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 1H), 7.60 (dd, *J* = 5.4, 8.3 Hz, 2H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.78 (s, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 453.0, 455.0 [M+H]+, Rt: 2.856분.

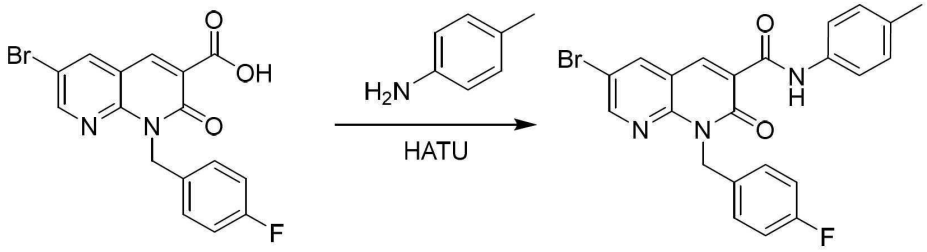
[1440] **LCMS 방법**

[1441] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1442] **실시예 71 - 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(p-톨릴)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 71)의 합성**

[1443] 

[1444] **6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(p-톨릴)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1445] 

[1446] DMF(2 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(80 mg, 212.11 μmol, 1 당량)의 용액에 HATU (161.30 mg, 424.22 μmol, 2 당량), DIEA (82.24 mg, 636.33 μmol, 110.84 μL, 3 당량)를 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 4-메틸아닐린(25.00 mg, 233.32 μmol, 25.69 μL, 1.1 당량)을 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

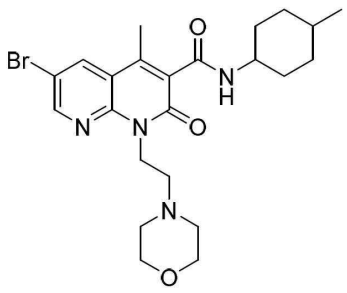
[1447] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(p-톨릴)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(14 mg, 29.90 μmol)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1448] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 11.74 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (dd, *J* = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.79 (s, 2H), 2.36 (s, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 465.9, 467.9 [M+H]+, Rt: 3.231분.

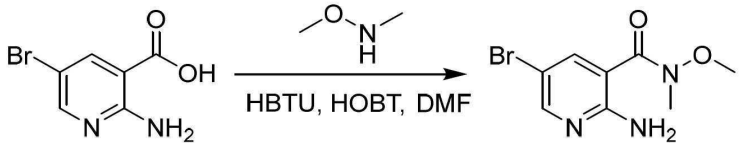
[1449] **LCMS 방법**

[1450] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1451] **실시예 72 - 6-브로모-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 72)의 합성**

[1452] 

[1453] **단계 1: 2-아미노-5-브로모-N-메톡시-N-메틸니코틴아미드**



[1454]

[1455] DMF(100 mL) 2-아미노-5-브로모-피리딘-3-카복실산(10 g, 46.08 mmol, 1 당량)의 용액에 HBTU(24.46 g, 64.51 mmol, 1.4 당량) 및 HOBT (8.72 g, 64.51 mmol, 1.4 당량)를 0℃에서 첨가하였다. DMF(20 mL) 중 N-메톡시메탄아민;하이드로클로라이드(4.94 g, 50.69 mmol, 1.1 당량) 및 DIEA(11.91 g, 92.16 mmol, 16 mL, 2 당량)의 용액을 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(200mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 300 mL)로 추출하고, 분리하고, 유기 층을 염수(200 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 농축하였다.

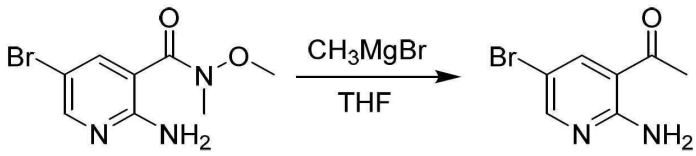
[1456] 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=50:1 내지 1:1)로 정제하여 2-아미노-5-브로모-N-메톡시-N-메틸니코틴아미드(11 g, 42.29 mmol)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1457] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.66 (br s, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.80 (s, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 260.0, 262.0 $[M+H]^+$, Rt: 0.758 분.

[1458] **LCMS 방법**

[1459] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1460] **단계 2: 1-(2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)에탄-1-온**



[1461]

[1462] THF(150 mL) 중 2-아미노-5-브로모-N-메톡시-N-메틸-피리딘-3-카복스아미드(10 g, 38.45 mmol, 1 당량)의 용액에 브로모(메틸)마그네슘(3 M, 51.3 mL, 4 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 포화 NH_4Cl(500 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 300 mL)로 추출하고, 분리하고, 유기 층을 염수(300 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 농축하였다.

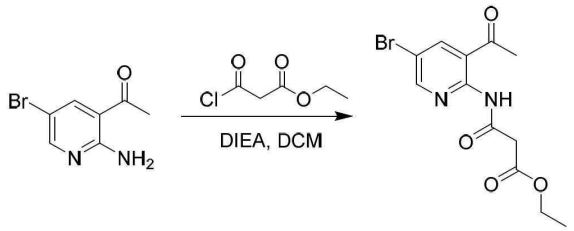
[1463] 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=100:1 내지 1:1)로 정제하여 1-(2-아미노-5-브로모피리딘-3-일)에탄-1-온(5 g, 23.25 mmol)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1464] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 215.0, 217.0 $[M+H]^+$, Rt: 0.957 분.

[1465] **LCMS 방법**

[1466] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1467] **단계 3: 에틸 3-((3-아세틸-5-브로모피리딘-2-일)아미노)-3-옥소프로파노에이트**



[1468]

[1469] DCM(35 mL) 중 1-(2-아미노-5-브로모-3-피리딜)에타논(3.5 g, 16.28 mmol, 1 당량)의 혼합물에 DIEA(5.26 g, 40.69 mmol, 7.1 mL, 2.5 당량)를 0℃에서 첨가하였다. DCM(35 mL) 중 에틸 3-클로로-3-옥소-프로파노에이트(6.13 g, 40.69 mmol, 5.11 mL, 2.5 당량)의 용액을 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

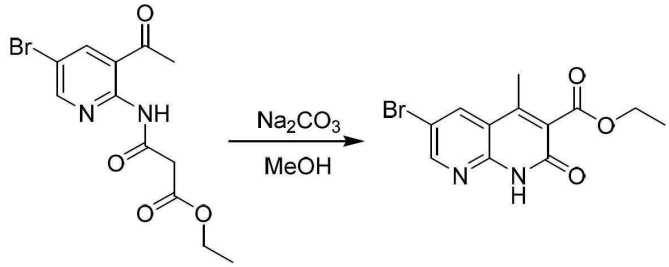
[1470] 혼합물을 농축하여 에틸 3-((3-아세틸-5-브로모피리딘-2-일)아미노)-3-옥소프로파노에이트(5.3 g, 16.10 mmol)을 적색 오일로서 수득하였다(추가 정제 없이 사용됨).

[1471] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 329.0, 330.9 $[M+H]^+$, Rt: 0.929 분.

[1472] **LCMS 방법**

[1473] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1474] **단계 4: 에틸 6-브로모-4-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트**



[1475]

[1476] MeOH(50 mL) 중 에틸 3-[(3-아세틸-5-브로모-2-피리딜)아미노]-3-옥소-프로파노에이트(5 g, 15.19 mmol, 1 당량)의 용액에 Na_2CO_3(1.26 g, 15.19 mmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

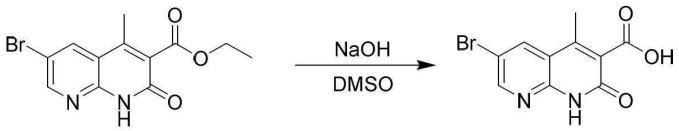
[1477] 혼합물을 포화 NH_4Cl(100 mL)에 부었다. 혼합물을 여과하고, 생성된 고체를 물로 세척한 다음 공기-건조하여 에틸 6-브로모-4-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(2.7 g, 8.68 mmol)를 회색 고체로서 생성하였다.

[1478] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.67 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 311.0, 313.0 $[M+H]^+$, Rt: 1.158 분.

[1479] **LCMS 방법**

[1480] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1481] **단계 5: 6-브로모-4-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산**



[1482]

[1483] DMSO(20 mL) 중 에틸 6-브로모-4-메틸-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(2 g, 6.43 mmol, 1 당량)의 용액에 NaOH(2 M, 10 mL, 3.11 당량)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 24시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

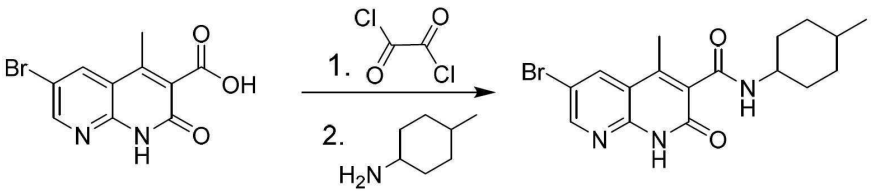
[1484] 혼합물을 HCl(200mL, 2M)에 붓고, 혼합물을 여과하고, 생성된 고체를 공기 건조하여 6-브로모-4-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(1.4 g, 4.95 mmol)을 백색 고체로서 생성하였다.

[1485] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.57 (br s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 282.9, 284.9 $[M+H]^+$, Rt: 0.791 분.

[1486] **LCMS 방법**

[1487] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1488] **단계 6: 6-브로모-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드**



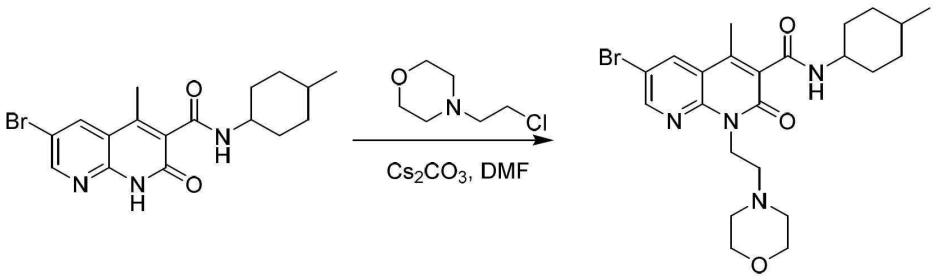
[1489]

[1490] DCM(15 mL) 중 6-브로모-4-메틸-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실산(1.2 g, 4.24 mmol, 1당량)의 용액에 옥살릴 클로라이드(1.08 g, 8.48 mmol, 742.17 μL, 2 당량) 및 DMF(309.84 mg, 4.24 mmol, 326.14 μL, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. DCM(10 mL) 중 4-메틸사이클로헥산아민(1.5 g, 13.25 mmol, 1.75 mL, 3.13 당량) 및 TEA(5.15 g, 50.87 mmol, 7.1 mL, 12 당량)의 용액을 0℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하였다. TLC는 출발 물질이 소모되었고 새로운 반점이 형성되었음을 보여주었다.

[1491] 혼합물을 농축하고, 잔사를 HCl(30 mL, 0.5 M)에서 1시간 동안 분쇄하고 이어서 석유 에테르(15 mL)에서 분쇄한 다음, 혼합물을 여과하고 생성된 고체를 공기-건조하여 6-브로모- 4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(1.4 g, 3.70 mmol)를 회색 고체로서 생성하였다(추가의 정제 없이 사용됨).

[1492] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.34 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 - 8.14 (m, 1H), 4.13 - 3.54 (m, 1H), 2.34 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.55 (br dd, *J* = 3.1, 10.1 Hz, 1H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 1.35 - 1.28 (m, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 1.07 - 0.94 (m, 1H), 0.87 (br dd, *J* = 2.2, 6.1 Hz, 3H).

[1493] **단계 7: 6-브로모-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1494]

[1495] DMF(5 mL) 중 6-브로모-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(400 mg, 1.06 mmol, 1 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(2.07 g, 6.34 mmol, 6 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 4-(2-클로로에틸)모르폴린(316.43 mg, 2.11 mmol, 2 당량)을 50℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 50℃에서 11시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

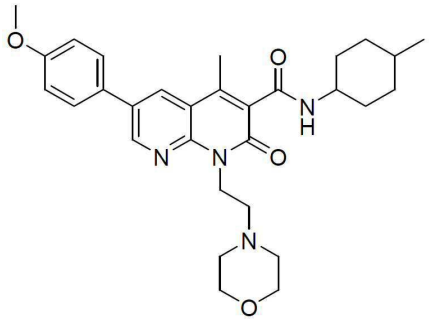
[1496] 혼합물을 NH_4Cl(200 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하고, 분리하고, 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조한 다음 농축하여 6-브로모-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(300 mg, 610.48 μmol)를 갈색 오일로서 생성하였다(추가의 정제 없이 사용됨).

[1497] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, *J* = 2.2, 4.7 Hz, 1H), 7.42 - 6.81 (m, 1H), 4.86 - 4.47 (m, 2H), 4.35 - 3.83 (m, 1H), 3.78 - 3.52 (m, 4H), 2.95 - 2.29 (m, 9H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 1.94 - 1.64 (m, 5H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 1.19 - 1.06 (m, 1H), 0.94 (dd, *J* = 6.5, 10.8 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 491.1, 493.1 $[M+H]^+$, Rt: 0.935 분.

[1498] **LCMS 방법**

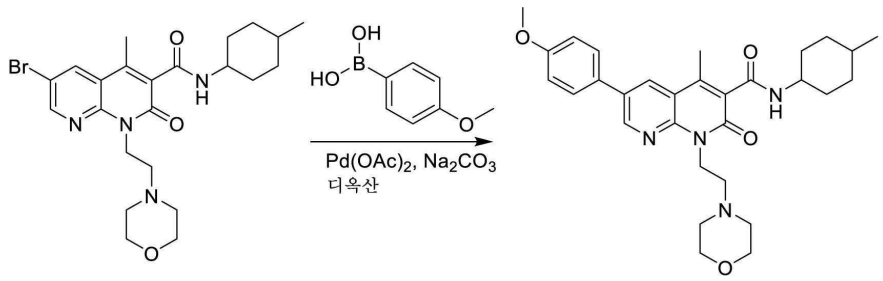
[1499] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1500] **실시예 73 - 6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 73)의 합성**



[1501]

[1502] **6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1503]

[1504] 디옥산(0.8 mL) 및 물(0.2 mL) 중 (4-메톡시페닐)보론산(56.24 mg, 370.08 μmol, 2 당량)의 용액에 $Pd(OAc)_2$(4.15 mg, 18.50 μmol, 0.1 당량), Na_2CO_3(30.72 mg, 370.08 μmol, 2 당량) 및 6-브로모-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(90.93 mg, 185.04 μmol, 1 당량)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

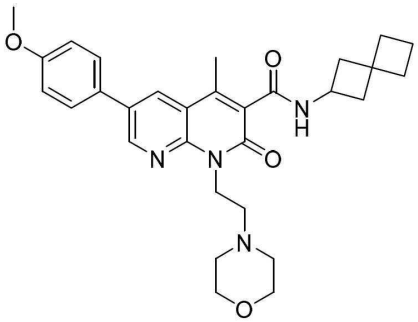
[1505] 혼합물을 NH_4Cl(10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하고, 분리하고, 유기 층을 염수(5 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조한 다음, 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 37%-60%, 10분)로 정제하여 6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(40.5 mg, 77.31 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1506] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.79 (br s, 1H), 8.25 - 8.13 (m, 1H), 7.62 - 7.40 (m, 3H), 7.04 (br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.71 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.35 - 3.81 (m, 4H), 3.69 (br s, 4H), 2.84 - 2.48 (m, 9H), 2.14 (br d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.46 (m, 3H), 1.27 (br t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.19 - 1.01 (m, 1H), 0.93 (br dd, *J* = 6.5, 12.0 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 519.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.065 분.

[1507] **LCMS 방법**

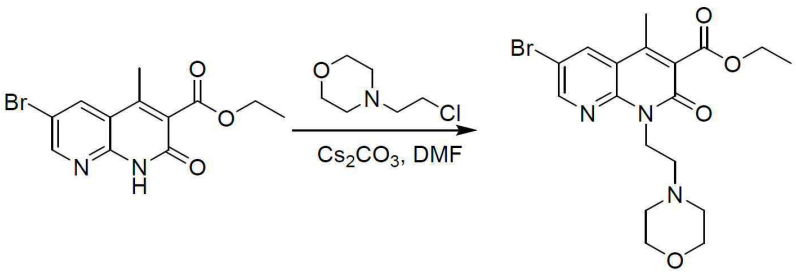
[1508] 구배는 1.0분간 5-95% B, 0.8분간 95-100% B, 0.01분간 100-5% B였고, 이어서 0.24분 동안 5% B에서 유지하였다(1.0 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 10mM NH_4HCO_3이었고, 이동상 B는 CH_3CN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, 5 μm 컬럼이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1509] **실시예 74 - 6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 74)의 합성**



[1510]

[1511] **단계 1: 에틸 6-브로모-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**



[1512]

[1513] DMF(6 mL) 중 에틸 6-브로모-4-메틸-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(600 mg, 1.93 mmol, 1 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(3.14 g, 9.64 mmol, 5 당량)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 4-(2-클로로에틸)모르폴린(577.06 mg, 3.86 mmol, 2 당량)을 50℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 50℃에서 11시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

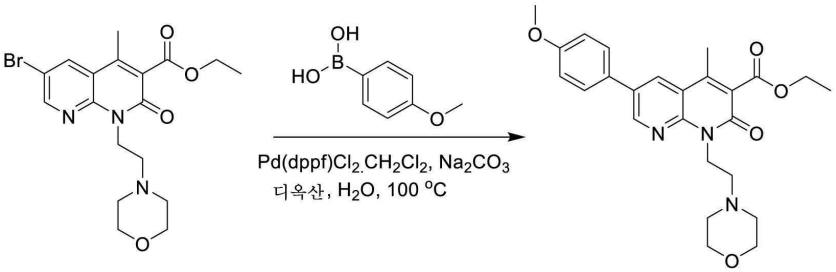
[1514] 혼합물을 NH_4Cl(100mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하고, 분리하고, 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 (50 g)상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(SiO_2, 에틸 아세테이트)로 정제하여 에틸 6-브로모-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(550 mg, 1.30 mmol)를 무색 오일로서 생성하였다.

[1515] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.63 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 4.45 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.75 - 3.58 (m, 4H), 2.74 - 2.64 (m, 2H), 2.59 (br s, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 424.1, 426.1 $[M+H]^+$, Rt: 1.988 분.

[1516] **LCMS 방법**

[1517] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30분)이었다.

[1518] **단계 2: 에틸 6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**



[1519]

[1520] 디옥산(5 mL) 및 물(1 mL) 중 에틸 6-브로모-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(550 mg, 1.30 mmol, 1 당량)의 용액에 (4-메톡시페닐)보론산(393.96 mg, 2.59 mmol, 2 당량), Na_2CO_3(274.79 mg, 2.59 mmol, 2 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(105.86 mg, 129.63 μmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

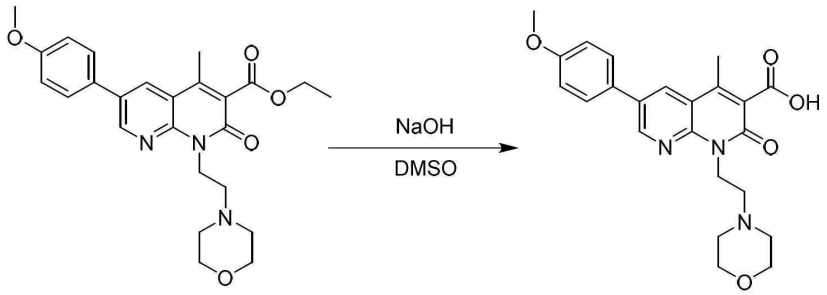
[1521] 혼합물을 NH_4Cl(100mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하고, 분리하고, 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4(30 g)상에서 건조한 다음 농축하여 에틸 6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(550 mg, 1.22 mmol)를 갈색 오일로서 생성하였다.

[1522] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 452.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.233 분.

[1523] **LCMS 방법**

[1524] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30분)이었다.

[1525] **단계 3: 6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조**

[1526] 

[1527] DMSO(3.5 mL) 중 에틸 6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(500 mg, 1.11 mmol, 1 당량)의 용액에 NaOH(2 M, 1.4 mL, 2.53 당량)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

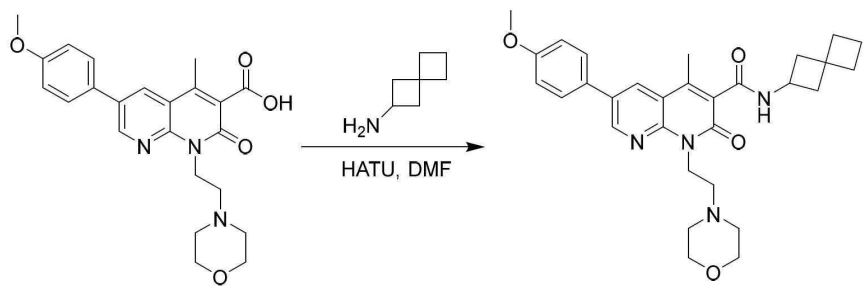
[1528] 혼합물을 HCl(2 mL, 2 N)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 x 5mL)로 세척하고, 분리하고, 수성 층을 동결건조하여 6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(250 mg, 590.37 μmol)을 오렌지색 고체로서 수득하였다.

[1529] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.89 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.79 (br d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.08 (br d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.54 (br t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.54 (br s, 4H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (br s, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 424.1 $[M+H]^+$, Rt: 1.374 분.

[1530] **LCMS 방법**

[1531] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30분)이었다.

[1532] **단계 4: 6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1533] 

[1534] DMF(1 mL) 중 6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(70 mg, 165.30 μmol, 1 당량)의 용액에 HATU(94.28 mg, 247.96 μmol, 1.5 당량), DIEA (42.73 mg, 330.61 μmol, 57

μL, 2 당량) 및 스피로[3.3]헵탄-2-아민(26.85 mg, 181.84 μmol, 1.1 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

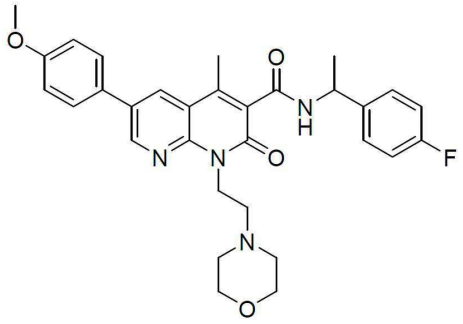
[1535] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150*30mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 35%-65%, 3분)로 정제하여 6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(20.0 mg, 47.18 μmol)를 담황색 고체로서 생성하였다.

[1536] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.50 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.72 (br t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.52 - 4.32 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.70 (br t, *J* = 4.3 Hz, 4H), 2.88 - 2.69 (m, 5H), 2.63 (br s, 4H), 2.58 - 2.48 (m, 2H), 2.09 (br t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 4H), 1.90 - 1.79 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 517.3 $[M+H]^+$, Rt: 1.007분.

[1537] **LCMS 방법**

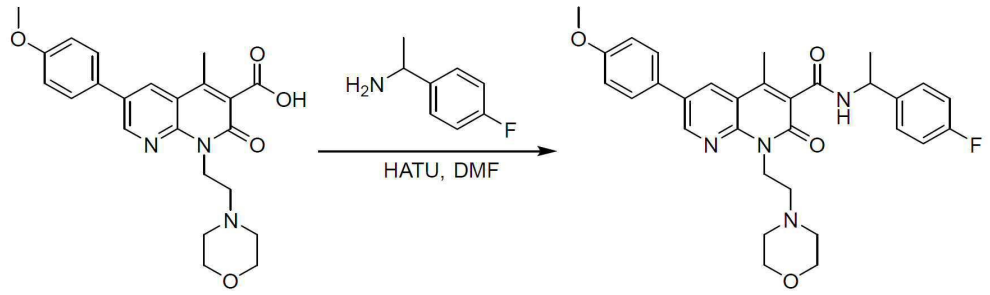
[1538] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30분)이었다.

[1539] **실시예 75 - N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 75)의 합성**



[1540]

[1541] **N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1542]

[1543] DMF(1 mL) 중 6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(70 mg, 165.30 μmol, 1 당량)의 용액에 HATU(94.28 mg, 247.96 μmol, 1.5 당량), DIEA (42.73 mg, 330.61 μmol, 57 μL, 2 당량) 및 1-(4-플루오로페닐)에탄아민(25.31 mg, 181.84 μmol, 23.87 μL, 1.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1544] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150*30mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 35%-65%, 3분)로 정제하여 N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-1-(2-모르

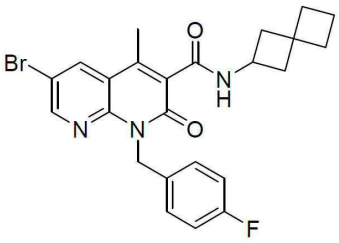
폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(24.4 mg, 44.76 μmol)를 담황색 고체로서 생성하였다.

[1545] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.81 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.07 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.55 (br d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.05 (br d, *J* = 5.0 Hz, 4H), 5.30 (br t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.74 (br t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (br s, 4H), 2.74 (br s, 5H), 2.63 (br s, 4H), 1.61 (br d, *J* = 6.8 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 545.3 $[M+H]^+$, Rt: 1.000분.

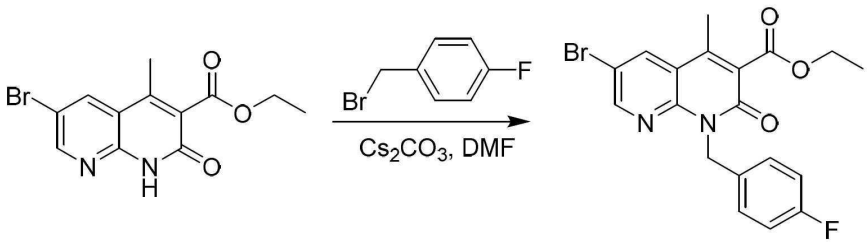
[1546] **LCMS 방법**

[1547] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30분)이었다.

[1548] **실시예 76 - 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-메틸-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 76)의 합성**

[1549] 

[1550] **단계 1: 에틸 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**

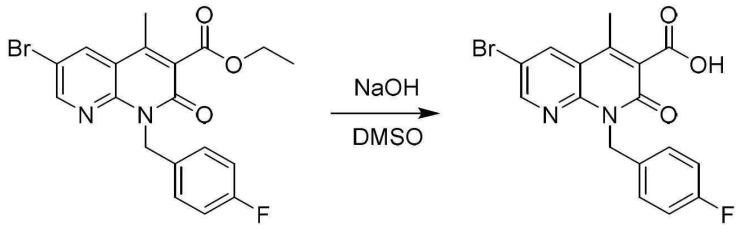
[1551] 

[1552] DMF(1 mL) 중 에틸 6-브로모-4-메틸-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(90 mg, 289.27 μmol, 1 당량)의 혼합물에 Cs_2CO_3(282.75 mg, 867.80 μmol, 3 당량)를 20℃에서 1시간 동안 첨가하고, 이어서 1-(브로모메틸)-4-플루오로-벤젠(65.61 mg, 347.12 μmol, 42.89 μL, 1.2 당량)을 50℃에서 적가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하였다.

[1553] 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고 여과한 다음 농축하여 에틸 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(110 mg, 262.38 μmol)를 적색 오일로서 생성하였다(추가의 정제 없이 사용됨).

[1554] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 5.5, 8.5 Hz, 2H), 6.94 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 4.47 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

[1555] **단계 2: 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조**

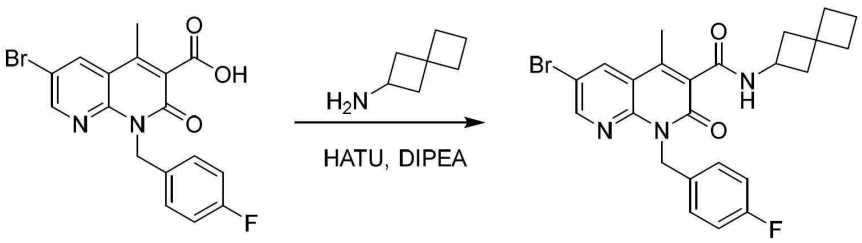
[1556] 

[1557] DMSO(1 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-메틸-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(110 mg, 262.38 μmol, 1 당량)의 용액에 NaOH(2 M, 0.26 mL, 2 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(20 mL)에 부었다. 수성 상을 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다.

[1558] 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축하였다. 잔사를 분취용 TLC(석유 에테르 / 에틸 아세테이트, 3:1)로 정제하여 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-메틸-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(21 mg, 53.68 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1559] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 5.5, 8.5 Hz, 2H), 6.98 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.78 (s, 2H), 3.08 (s, 3H).

[1560] **단계 3: 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-메틸-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1561] 

[1562] DMF(0.5 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-메틸-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(21 mg, 53.68 μmol, 1 당량) 및 스피로[3.3]헵탄-2-아민(8.72 mg, 59.05 μmol, 1.1 당량, HCl)의 혼합물에 HATU(40.82 mg, 107.36 μmol, 2 당량) 및 DIPEA (20.81 mg, 161.05 μmol, 28.05 μL, 3 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1563] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10 μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 45%-70%, 10분)로 정제하여 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-메틸-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(7.3 mg, 15.03 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

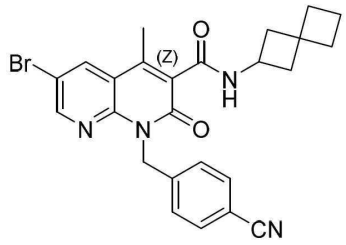
[1564] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.51 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 5.8, 8.8 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.52 (s, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 5H), 2.02 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 4H), 1.82 - 1.75 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI-): m/z 484.2, 486.1 $[M+H]^+$, Rt: 3.323 분.

[1565] **LCMS 방법**

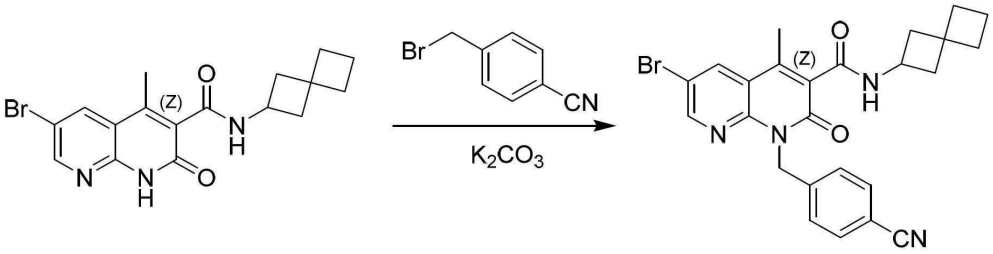
[1566] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1567] **실시예 77 - 6-브로모-1-(4-시아노벤질)-4-메틸-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리**

딘-3-카복스아미드(화합물 77)의 합성

[1568] 

[1569] 6-브로모-1-(4-시아노벤질)-4-메틸-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조

[1570] 

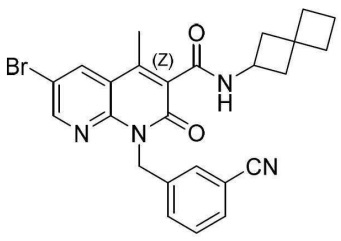
[1571] DMF(1 mL) 중 6-브로모-4-메틸-2-옥소-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-1H-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(50 mg, 132.89 μmol, 1 당량) 및 4-(브로모메틸)벤조니트릴(31.26 mg, 159.47 μmol, 1.2 당량)의 혼합물에 K_2CO_3(55.10 mg, 398.67 μmol, 3 당량)을 20℃에서 일 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응물 1이 완전히 소비되었고 하나의 주요 피크가 원하는 m/z를 갖는다는 것을 보여주었다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 여과한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 6-브로모-1-(4-시아노벤질)-4-메틸-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(15.8 mg, 31.74 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1572] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.63 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.34 (br d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 4.42 (sxt, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.59 - 2.49 (m, 2H), 2.09 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 4H), 1.90 - 1.82 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 491.1, 493.1 [M+H]+, Rt: 2.716 분.

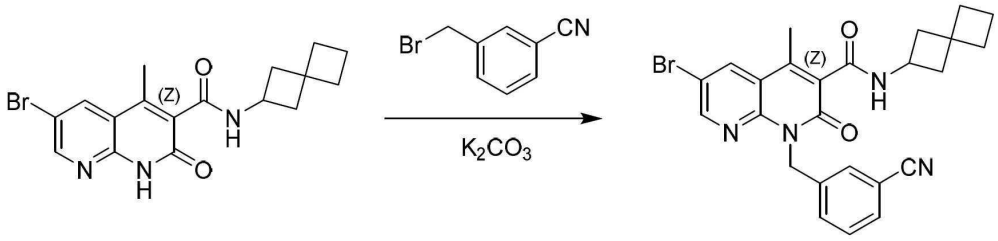
[1573] LCMS 방법

[1574] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1575] 실시예 78 - 6-브로모-1-(3-시아노벤질)-4-메틸-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 78)의 합성

[1576] 

[1577] 6-브로모-1-(3-시아노벤질)-4-메틸-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조



[1578]

[1579] DMF(1 mL) 중 6-브로모-4-메틸-2-옥소-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-1H-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(50 mg, 132.89 μmol, 1 당량) 및 3-(브로모메틸)벤조니트릴(31.26 mg, 159.47 μmol, 1.2 당량)의 혼합물에 K_2CO_3(55.10 mg, 398.67 μmol, 3 당량)을 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

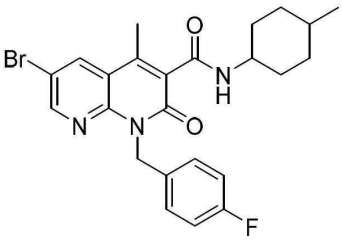
[1580] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 6-브로모-1-(3-시아노벤질)-4-메틸-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(8.6 mg, 17.36 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1581] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 1H), 7.34 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.43 (sxt, *J* = 7.9 Hz, 1H), 2.59 - 2.50 (m, 2H), 2.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 4H), 1.90 - 1.81 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 491.1, 493.1 $[M+H]^+$, Rt: 2.730 분.

[1582] **LCMS 방법**

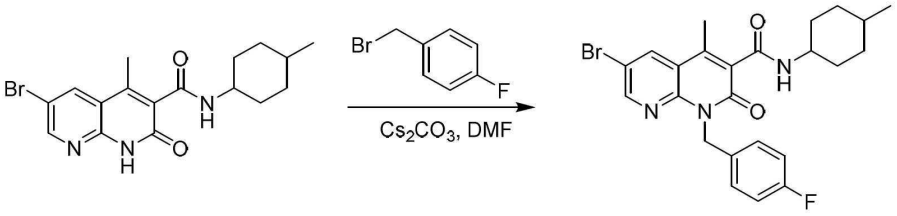
[1583] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1584] **실시예 79 - 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 79)의 합성**



[1585]

[1586] **6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1587]

[1588] DMF(4 mL) 중 6-브로모-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(400 mg, 1.06 mmol, 1 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(2.07 g, 6.34 mmol, 6 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하고, 1-(브로모메틸)-4-플루오로-벤젠(199.89 mg, 1.06 mmol, 130.65 μL, 1 당량)을 50℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 50℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의

형성을 보여주었다. 혼합물을 NH_4Cl(50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4(30 g)상에서 건조하고, 농축하였다.

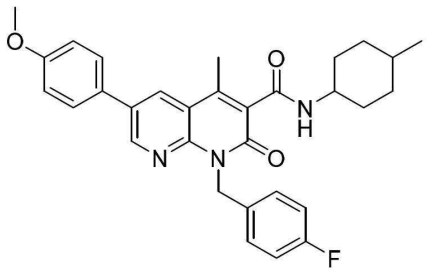
[1589] 잔사를 분취용 HPLC(NH_4CO_3 컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-75%, 10분)로 정제하여 원하는 생성물인 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(28.5 mg, 58.60 μmol)를 백색 고체로서, 그리고 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(300 mg, 616.81 μmol)를 갈색 고체로서 생성하였다.

[1590] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.75 (dd, *J* = 1.2, 2.2 Hz, 1H), 8.58 - 8.44 (m, 1H), 8.32 - 8.15 (m, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 2H), 7.18 - 7.05 (m, 2H), 5.53 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 4.08 - 3.57 (m, 1H), 2.38 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.96 - 1.81 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.60 - 1.34 (m, 3H), 1.33 - 1.19 (m, 2H), 1.15 - 0.95 (m, 1H), 0.87 (dd, *J* = 1.9, 6.4 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 486.1, 488.1 $[M+H]^+$, Rt: 1.235 분.

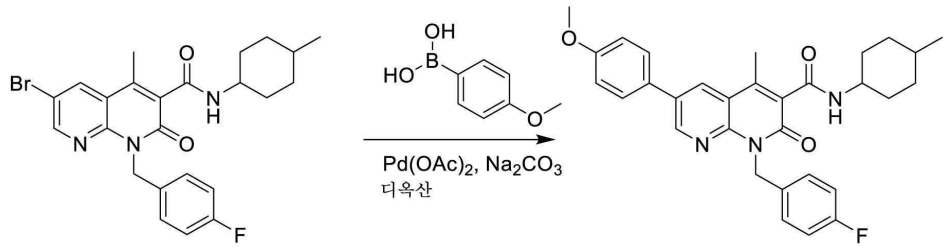
[1591] **LCMS 방법**

[1592] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1593] **실시예 80 - 1-(4-플루오로벤질)-6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 80)의 합성**

[1594] 

[1595] **1-(4-플루오로벤질)-6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1596] 

[1597] 디옥산(0.8 mL) 및 물(0.2 mL) 중 (4-메톡시페닐)보론산(56.24 mg, 370.08 μmol, 2 당량)의 용액에 $Pd(OAc)_2$(4.15 mg, 18.50 μmol, 0.1 당량) 및 Na_2CO_3(19.61 mg, 185.04 μmol, 1 당량) 및 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-메틸-N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(90 mg, 185.04 μmol, 1 당량)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1598] 혼합물을 NH_4Cl(10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수(3 mL)로 세척하고, Na_2SO_4(5 g)상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC(Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 47%-70%, 10분)로 정제하여 1-(4-플루오로벤질)-6-(4-메톡시페닐)-4-메틸-

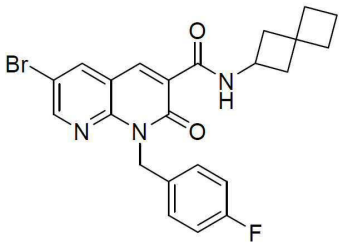
N-(4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(32 mg, 62.31 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1599] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.82 (br s, 1H), 8.21 (br s, 1H), 7.57 - 7.41 (m, 4.5H), 7.04-6.9 (m, 4.5H), 5.74 (br d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.35 - 3.75 (m, 4H), 2.72 (br d, *J* = 5.5 Hz, 3H), 2.14 (br d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 1.92 - 1.64 (m, 4H), 1.55 - 1.19 (m, 3H), 1.18 - 1.03 (m, 1H), 0.93 (br dd, *J* = 6.4, 13.4 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 514.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.500 분.

[1600] **LCMS 방법**

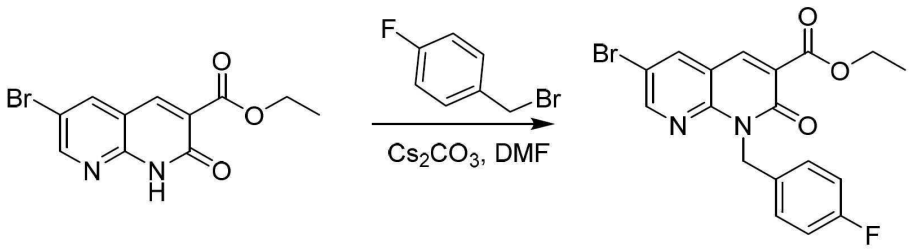
[1601] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1602] **실시예 81 - 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 81)의 합성**



[1603]

[1604] **단계 1: 에틸 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**



[1605]

[1606] DMF(2 mL) 중 에틸 6-브로모-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(300 mg, 1.01 mmol, 1 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(921.19 mg, 2.83 mmol, 2.8 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반한 다음, 1-(브로모메틸)-4-플루오로-벤젠(381.73 mg, 2.02 mmol, 249.50 μL, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다.

[1607] 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음 농축하여 에틸 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(300 mg)을 황색 고체로서 수득하였다(추가의 정제 없이 사용됨).

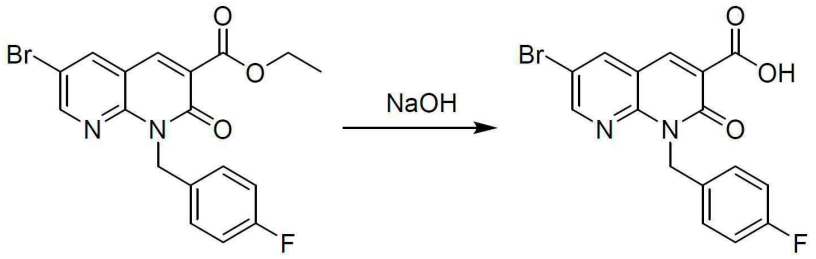
[1608] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 5.6, 8.7 Hz, 2H), 6.95 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 2H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 405.1, 406.9 [M+H]+, Rt: 2.492 분.

[1609] **LCMS 방법**

[1610] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5%

B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30 분)이었다.

[1611] **단계 2: 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조**

[1612] 

[1613] DMSO(2 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(270 mg, 666.31 μmol, 1 당량)의 용액에 NaOH(2 M, 666.31 μL, 2 당량)를 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 물(10 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다.

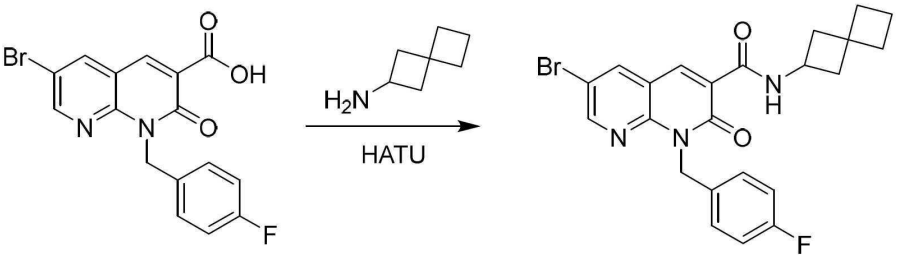
[1614] 합한 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 다음, 진공에서 농축하여 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(240 mg)을 황색 고체로서 생성하였다(추가의 정제 없이 사용됨).

[1615] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 14.03 - 13.68 (m, 1H), 8.93 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.84 - 8.79 (m, 2H), 7.45 - 7.33 (m, 2H), 7.15 - 7.08 (m, 2H), 5.64 (s, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 377.0, 379.0 [M+H]+, Rt: 1.390 분.

[1616] **LCMS 방법**

[1617] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30 분)이었다.

[1618] **단계 3: 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1619] 

[1620] DMF(1 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(80 mg, 212.11 μmol, 1 당량)의 용액에 HATU (161.30 mg, 424.22 μmol, 1 당량), DIEA (82.24 mg, 636.33 μmol, 110.84 μL, 3 당량)를 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 스피로[3.3]헵탄-2-아민(31.32 mg, 212.11 μmol, 1 당량, HCl)을 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1621] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-80%, 8분)로 정제하여 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(10.9 mg)를 담황색 고체로서 생성하였다.

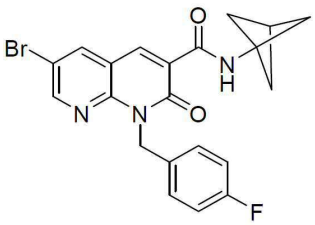
[1622] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.72 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20

(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 5.5, 8.4 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.73 (s, 2H), 4.51 - 4.37 (m, 1H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 2.09 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 4H), 1.90 - 1.81 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 469.9, 471.9 [M+H]+, Rt: 3.235 분.

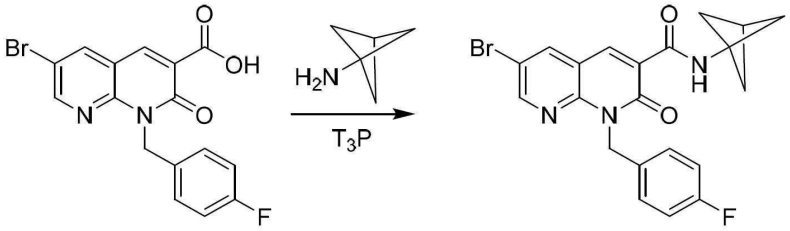
[1623] **LCMS 방법**

[1624] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1625] **실시예 82 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 82)의 합성**

[1626] 

[1627] **N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1628] 

[1629] DMF(1 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(40 mg, 106.05 μmol, 1 당량)의 용액에 비사이클로[1.1.1]펜탄-3-아민(15.22 mg, 127.27 μmol, 1.2 당량, HCl), DIEA(82.24 mg, 636.33 μmol, 110.83 μL, 6 당량) 및 T3P(134.98 mg, 212.11 μmol, 126.15 μL, 50% 순도, 2 당량)을 첨가하였다.

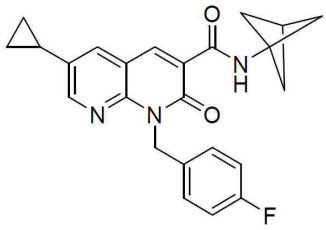
[1630] 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 메탄올(1 mL)에서 분쇄한 다음 여과하여 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(14.6 mg, 33.01 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1631] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.81 (s, 1H), 8.89 - 8.82 (m, 3H), 7.33 (dd, J = 5.7, 8.6 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.11 (s, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 442.1, 444.1 $[M+H]^+$, Rt: 3.510 분.

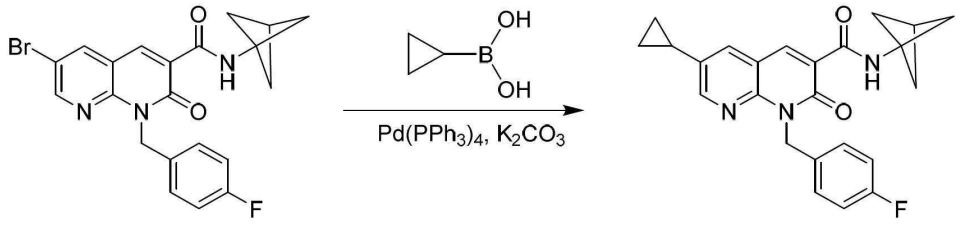
[1632] **LCMS 방법**

[1633] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30 분)이었다.

[1634] **실시예 83 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 83)의 합성**

[1635] 

[1636] **N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1637] 

[1638] 디옥산(0.4 mL) 및 물(0.1 mL) 중 N-(3-비사이클로[1.1.1]펜타닐)-6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(50 mg, 113.05 μmol, 1 당량), 사이클로프로필보론산(11.65 mg, 135.66 μmol, 1.2 당량), K_2CO_3(46.87 mg, 339.15 μmol, 3 당량), $Pd(PPh_3)_4$(13.06 mg, 11.31 μmol, 0.1 eq)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한 다음, 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

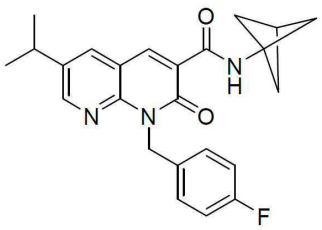
[1639] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80*30mm*3μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-80%, 7분)로 정제하여 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(7.5 mg, 18.59 μmol)를 황색 고체로서 생성하였다.

[1640] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.78 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 2.50 (s, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.15 - 1.05 (m, 2H), 0.88 - 0.79 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 404.2 $[M+H]^+$, Rt: 3.603 분.

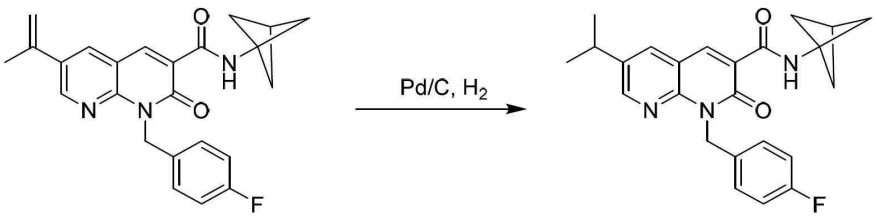
[1641] **LCMS 방법**

[1642] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30 분)이었다.

[1643] **실시예 84 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1-(4-플루오로벤질)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 84)의 합성**

[1644] 

[1645] **N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1-(4-플루오로벤질)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1646]

[1647] 에틸 아세테이트(5 mL) 중 N-(3-비사이클로[1.1.1]펜타닐)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-이소프로페닐-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(70 mg, 173.50 μmol, 1 당량)의 용액에 Pd/C(6.44 mg, 5.46 μmol, 10% 순도, 3.15e-2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2(15 psi) 하에 25℃에서 3시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

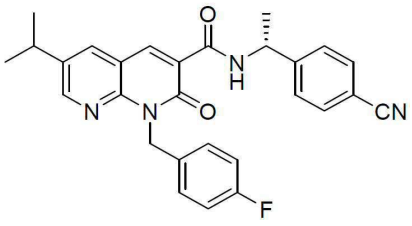
[1648] 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 40%-70%, 10분)로 정제하여 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1-(4-플루오로벤질)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(25.4 mg, 62.64 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1649] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD-d_4) δ = 8.83 (s, 1H), 8.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.39 (m, 2H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.77 (s, 2H), 3.11 (td, J = 6.9, 13.9 Hz, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 406.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.659 분.

[1650] **LCMS 방법**

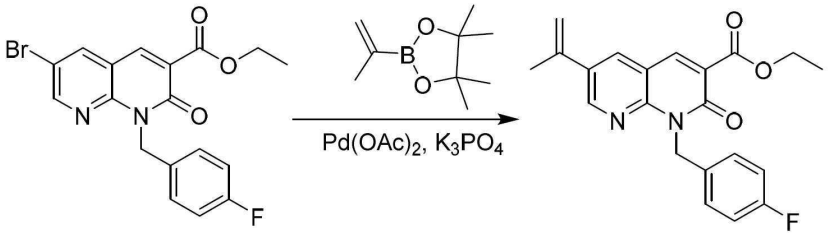
[1651] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30 분)이었다.

[1652] **실시예 85 - (R)-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-(4-플루오로벤질)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 85)의 합성**



[1653]

[1654] **단계 1: 에틸 1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-6-(프로프-1-엔-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**



[1655]

[1656] 물(0.5 mL) 및 톨루엔(5 mL) 중 2-이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(311.02 mg, 1.85 mmol, 1.5 당량), 에틸 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2- 옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(500 mg, 1.23 mmol, 1 당량) 트리사이클로헥실포스판(34.60 mg, 123.39 μmol, 40.00 μL, 0.1 당량), K_3PO_4(916.72 mg, 4.32 mmol, 3.5 당량) 및 $Pd(OAc)_2$(27.70 mg, 123.39 μmol, 0.1 당량)의 혼합물을 탈기하고 N_2로 3회 퍼징한

다음, 혼합물을 N_2 하에 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

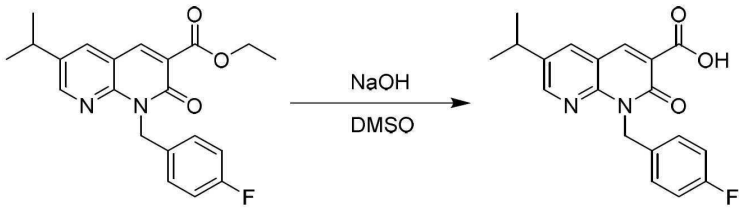
[1657] 혼합물을 물(100mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 농축하였다. 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(석유 에테르/에틸 아세테이트=50:1 내지 1:1)로 정제하여 에틸 1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-6-(프로프-1-엔-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(400 mg, 1.09 mmol)를 황색 고체로서 수득하였다.

[1658] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 5.6, 8.5 Hz, 2H), 6.94 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.73 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.43 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 367.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.159 분.

[1659] **LCMS 방법**

[1660] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1661] **단계 2: 1-(4-플루오로벤질)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조**

[1662] 

[1663] DMSO(6 mL) 중 에틸 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-이소프로필-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(200 mg, 542.89 μmol, 1 당량)의 용액에 NaOH(2 M, 0.8 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

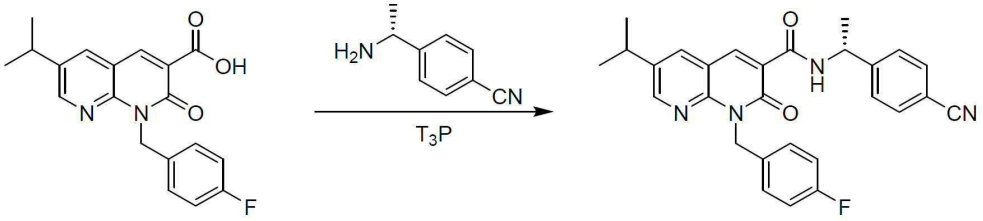
[1664] 0℃에서 2 N 염산을 적가하여 혼합물을 pH 5로 산성화하고, 혼합물을 여과한 다음, 생성된 고체를 분취용 HPLC (컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 1%-40%,12분)로 정제하여 1-(4-플루오로벤질)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(100 mg, 293.82 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1665] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.33 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.82 (s, 2H), 3.12 (td, *J* = 6.9, 13.9 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 341.1 $[M+H]^+$, Rt: 1.046 분.

[1666] **LCMS 방법**

[1667] 구배는 1.0분간 5-95% B, 0.8분간 95-100% B, 0.01분간 100-5% B였고, 이어서 0.24분 동안 5% B에서 유지하였다(1.0 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 10mM NH_4HCO_3이었고, 이동상 B는 CH_3CN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, 5μm 컬럼이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1668] **단계 3: (R)-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-(4-플루오로벤질)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1669]

[1670] DMF(0.5 mL) 중 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-이소프로필-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(50 mg, 146.91 μmol, 1 당량)의 용액에 DIEA(56.96 mg, 440.73 μmol, 76.76 μL, 3 당량) 및 4-[(1R)-1-아미노에틸]벤조니트릴(32.20 mg, 176.29 μmol, 1.2 당량, HCl)를 0℃에서 첨가하였다. T3P(186.97 mg, 293.82 μmol, 174.74 μL, 50% 순도, 2 당량)을 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

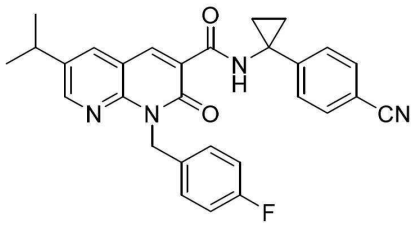
[1671] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 55%-85%, 8분)로 정제하여 (R)-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-(4-플루오로벤질)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(26.0 mg, 55.49 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1672] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.25 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 4H), 6.99 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.87 - 5.71 (m, 2H), 5.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.08 (td, *J* = 6.9, 13.9 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 469.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.447 분.

[1673] **LCMS 방법**

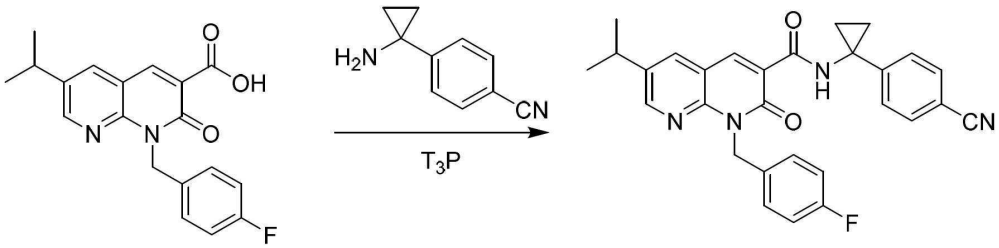
[1674] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30 분)이었다.

[1675] **실시예 86 - N-(1-(4-시아노페닐)사이클로프로필)-1-(4-플루오로벤질)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 86)의 합성**



[1676]

[1677] **N-(1-(4-시아노페닐)사이클로프로필)-1-(4-플루오로벤질)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1678]

[1679] DMF(0.5 mL) 중 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-이소프로필-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(50 mg, 146.91 μmol, 1 당량)의 용액에 DIEA(56.96 mg, 440.73 μmol, 76.76 μL, 3 당량) 및 4-(1-아미노사이클로프로필)벤조

니트릴(34.32 mg, 176.29 μmol, 1.2 당량, HCl)를 0℃에서 첨가하였다. T3P(186.97 mg, 293.82 μmol, 174.74 μL, 50% 순도, 2 당량)을 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

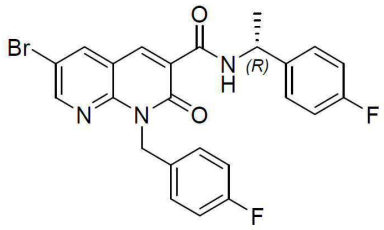
[1680] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-70%, 8분)로 정제하여 N-(1-(4-시아노페닐)사이클로프로필)-1-(4-플루오로벤질)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(33.0 mg, 68.67 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1681] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.40 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J* = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.99 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.79 (s, 2H), 3.09 (td, *J* = 6.9, 13.9 Hz, 1H), 1.53 - 1.47 (m, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 2H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 481.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.458 분.

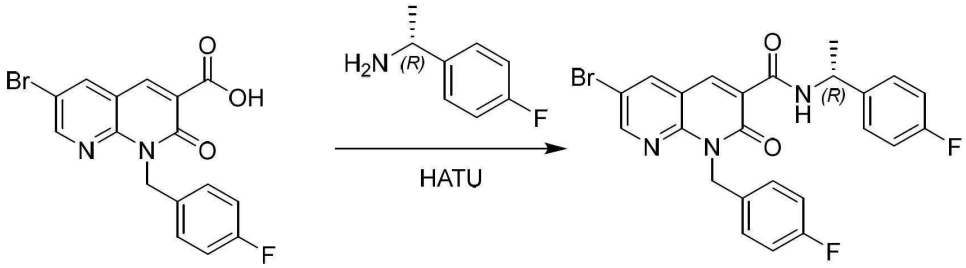
[1682] **LCMS 방법**

[1683] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30 분)이었다.

[1684] **실시예 87 - (R)-6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 87)의 합성**

[1685] 

[1686] **(R)-6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1687] 

[1688] DMF(1 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(80 mg, 212.11 u mol, 1 당량)의 용액에 HATU (161.30 mg, 424.22 μmol, 1 당량), DIEA (82.24 mg, 636.33 μmol, 110.84 μL, 3 당량)를 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. (1R)-1-(4-플루오로페닐)에탄아민(29.52 mg, 212.11 μmol, 1 당량)을 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1689] 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-80%, 8분)로 정제하여 (R)-6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(18.7 mg, 37.53 μmol)를 담황색 고체로서 생성하였다.

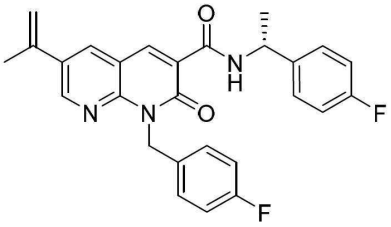
[1690] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.02 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.18

(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.10 - 6.93 (m, 4H), 5.73 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 5.37 - 5.23 (m, 1H), 1.61 (d, J = 6.8 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 497.9, 499.9 [M+H]+, Rt: 3.094 분.

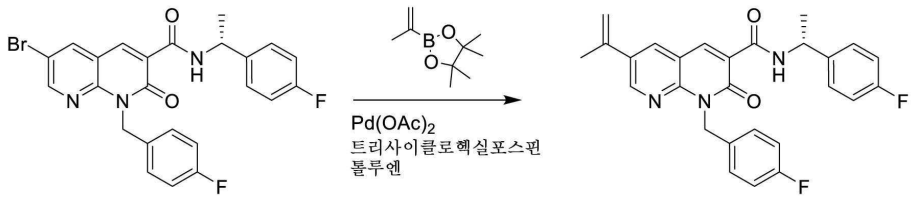
[1691] **LCMS 방법**

[1692] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1693] **실시예 88 - (R)-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-6-(프로프-1-엔-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 88)의 합성**

[1694] 

[1695] **(R)-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-6-(프로프-1-엔-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1696] 

[1697] 톨루엔(2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 2-이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(35.41 mg, 210.71 μmol, 1.5 당량), 6-브로모-N-[(1R)-1-(4-플루오로페닐) 에틸]-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(70 mg, 140.47 μmol, 1 당량)의 용액에 K_3PO_4(104.36 mg, 491.65 μmol, 3.5 당량), 트리사이클로헥실포스판(3.94 mg, 14.05 μmol, 4.55 μL, 0.1 당량)을 20℃에서 첨가하였다. $Pd(OAc)_2$(3.15 mg, 14.05 μmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 110℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

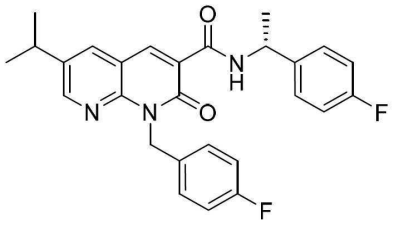
[1698] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 65%-90%, 10분)로 정제하여 (R)-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-6-(프로프-1-엔-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(14.1 mg, 29.58 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1699] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.10 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 2H), 7.08 - 6.94 (m, 4H), 5.78 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 5.31 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.61 (d, J = 7.0 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 460.2 $[M+H]^+$, Rt: 3.130 분.

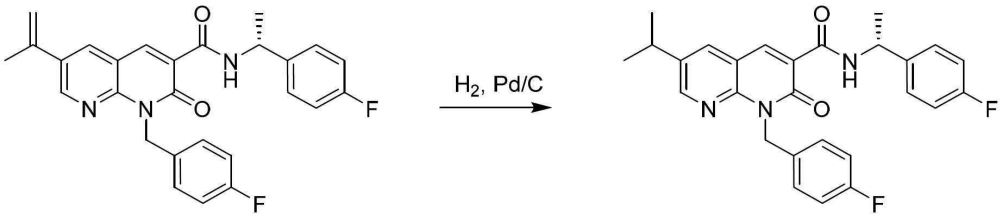
[1700] **LCMS 방법**

[1701] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.4-3.0분간 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1702] **실시예 89 - (R)-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 89)의 합성**

[1703] 

[1704] **(R)-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1705] 

[1706] EtOH(5 mL) 중 N-[(1R)-1-(4-플루오로페닐)에틸]-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-이소프로페닐-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(50 mg, 108.82 μmol, 1 당량), Pd/C(13.06 mg, 108.82 μmol, 10% 순도, 1 당량)의 혼합물을 H_2(15 psi) 하에 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

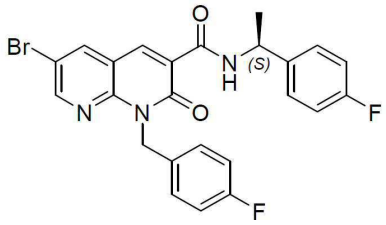
[1707] 생성물을 여과하였다. 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 65%-90%, 10분)로 정제하여 (R)-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드 (7 mg, 14.26 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1708] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.15 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 5.5, 8.4 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J* = 5.4, 8.4 Hz, 2H), 7.10 - 6.92 (m, 4H), 5.89 - 5.70 (m, 2H), 5.31 (quin, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.07 (td, *J* = 6.9, 13.8 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 462.2 $[M+H]^+$, Rt: 3.146 분.

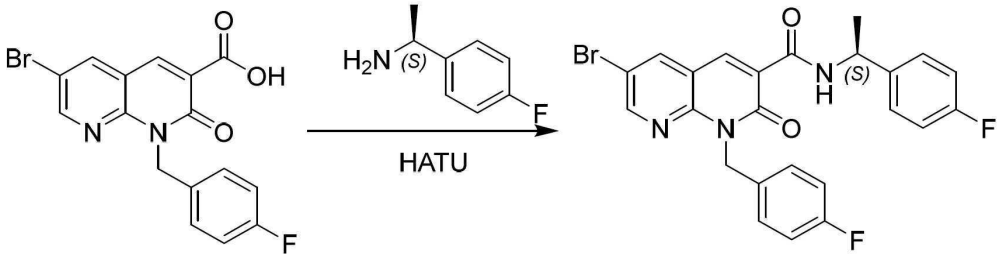
[1709] **LCMS 방법**

[1710] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.4-3.0분간 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1711] **실시예 90 - (S)-6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 90)의 합성**

[1712] 

[1713] **(S)-6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1714]

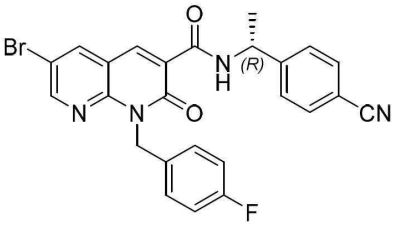
[1715] DMF(1 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 용액에 HATU (161.30 mg, 424.22 μmol, 2 당량), DIEA (82.24 mg, 636.33 μmol, 110.84 μL, 3 당량)를 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. (1S)-1-(4-플루오로페닐)에탄아민(29.52 mg, 212.11 μmol, 1 당량)을 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-80%, 8분)로 정제하여 (S)-6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(21.4 mg, 42.94 μmol)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[1716] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.13 - 9.95 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 5.5, 8.6 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.12 - 6.93 (m, 4H), 5.73 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 5.37 - 5.24 (m, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 497.9, 499.9 [M+H]+, Rt: 3.092분.

[1717] **LCMS 방법**

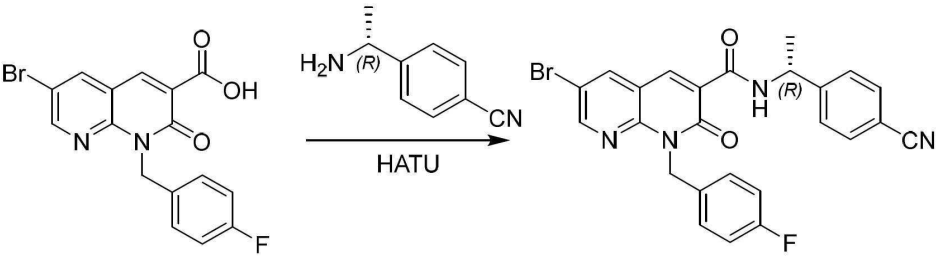
[1718] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1719] **실시예 91 - (R)-6-브로모-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 91)의 합성**



[1720]

[1721] **(R)-6-브로모-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1722]

[1723] DMF(1 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(90 mg, 238.62 μmol, 1 당량), HATU (181.46 mg, 477.25 μmol, 2 당량) 및 DIEA (92.52 mg, 715.87 μmol, 124.69 μL, 3 당량)의 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 4-[(1R)-1-아미노에틸]벤조니트릴(34.88 mg, 238.62 μmol, 1 당량)을 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원

하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

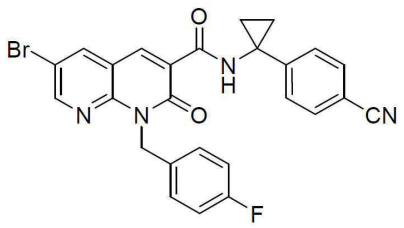
[1724] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(HCl 조건)로 정제하여 (R)-6-브로모-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(14 mg, 27.70 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1725] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.90 - 9.88 (m, 1H), 8.88 - 8.82 (m, 3H), 7.82 - 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 - 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.13 - 7.09 (m, 2H), 5.69 - 5.61 (m, 2H), 5.22 - 5.14 (m, 1 H), 1.51 - 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 504.9, 506.9 [M+H]+, Rt: 2.972분.

[1726] **LCMS 방법**

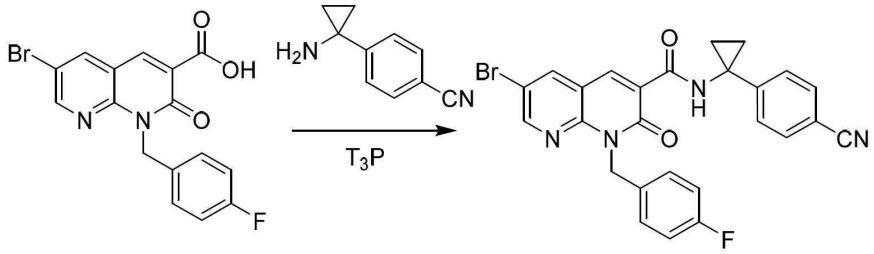
[1727] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1728] **실시예 92 - 6-브로모-N-(1-(4-시아노페닐)사이클로프로필)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 92)의 합성**



[1729]

[1730] **6-브로모-N-(1-(4-시아노페닐)사이클로프로필)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1731]

[1732] DMF(1 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(50 mg, 132.57 μmol, 1 당량)의 혼합물에 DIEA(102.80 mg, 795.41 μmol, 138.55 μL, 6 당량), 4-(1-아미노사이클로프로필)벤조니트릴(51.61 mg, 265.14 μmol, 2 당량, HCl) 및 T3P(168.72 mg, 265.14 μmol, 157.68 μL, 50% 순도, 2 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1733] 혼합물을 물(10mL)에 붓고 고체를 여과하여 수집한 다음 공기 건조시켰다. 혼합물을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 6-브로모-N-(1-(4-시아노페닐)사이클로프로필)-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(24 mg, 45.42 μmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

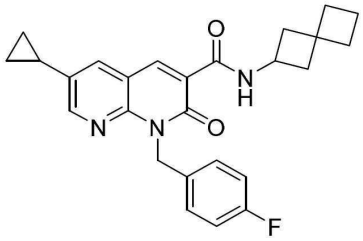
[1734] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.99 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.82 (br s, 2H), 7.73 (br d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 4H), 7.11 (br t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.65 (s, 2H), 1.41 (br d, *J* = 7.6 Hz, 4H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 517.1, 519.1 $[M+H]^+$, Rt: 3.403 분.

[1735] **LCMS 방법**

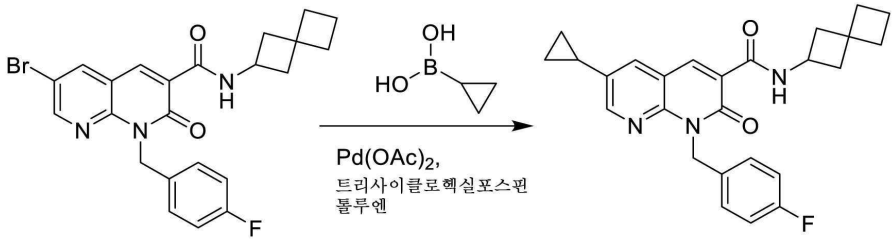
[1736] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였

으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1737] **실시예 93 - 6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 93)의 합성**

[1738] 

[1739] **6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1740] 

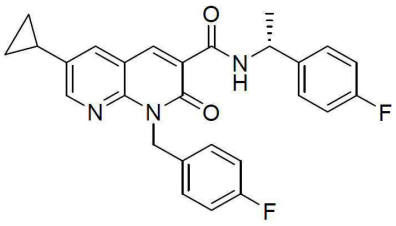
[1741] 톨루엔(2 mL) 및 H_2O(0.15 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(100 mg, 212.62 μmol, 1 당량), 사이클로프로필보론산(23.74 mg, 276.40 μmol, 1.3 당량)의 용액에 K_3PO_4(157.96 mg, 744.15 μmol, 3.5 당량) 및 트리사이클로헥실포스판(5.96 mg, 21.26 μmol, 6.89 μL, 0.1 당량)을 20℃에서 첨가하였다. $Pd(OAc)_2$(4.77 mg, 21.26 μmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 첨가한 다음, 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1742] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-80%, 10분)로 정제하여 6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(25.6 mg, 59.09 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.82 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 5.4, 8.6 Hz, 2H), 7.03 - 6.86 (m, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.45 (sxt, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 2.9, 7.6, 9.2 Hz, 2H), 2.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 5H), 1.90 - 1.80 (m, 2H), 1.14 - 1.05 (m, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 432.2 $[M+H]^+$, Rt: 3.211 분.

[1743] **LCMS 방법**

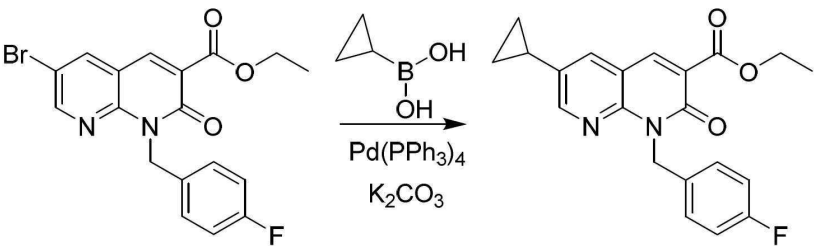
[1744] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1745] **실시예 94 - (R)-6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 94)의 합성**



[1746]

[1747] **단계 1: 에틸 6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**



[1748]

[1749] 디옥산(2 mL) 및 H_2O(0.2 mL) 중 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(200 mg, 493.56 μmol, 1 당량), K_2CO_3(204.64 mg, 1.48 mmol, 3 당량) 및 사이클로프로필보론산(63.59 mg, 740.34 μmol, 1.5 당량)의 혼합물에 $Pd(PPh_3)_4$(57.03 mg, 49.36 μmol, 0.1 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하였다.

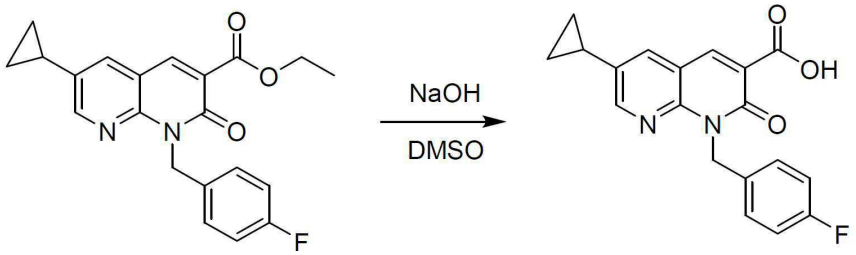
[1750] 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 에틸 6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(170 mg, 463.99 μmol)를 황색 고체로서 생성하였다(추가의 정제 없이 사용됨).

[1751] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.85 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (br d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 7.01 - 6.96 (m, 2H), 5.81 (s, 2H), 3.72 (s, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 1H), 1.21 - 1.11 (m, 2H), 0.87 - 0.79 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 367.2, 339.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.128/1.249 분.

[1752] **LCMS 방법**

[1753] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30 mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.40분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[1754] **단계 2: 6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조**



[1755]

[1756] DMSO (2 mL) 중 에틸 6-사이클로프로필-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(170 mg, 463.99 μmol, 1 당량)의 혼합물에 NaOH(2 M, 2.32 μL, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 반응 혼합물을 물(20 mL)에 붓고 에틸 아세테이트(3 × 5 mL)로 추출하였다.

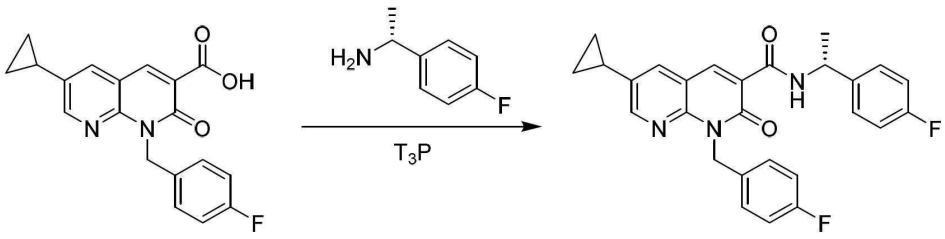
[1757] 합한 유기 상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 진공에서 농축하여 6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(150 mg, 443.35 μmol)를 생성하였으며, 이는 추가의 정제 없이 사용되었다.

[1758] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 339.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.188 분.

[1759] **LCMS 방법**

[1760] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30 mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.40분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[1761] **단계 3: (R)-6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1762] 

[1763] DMF(1 mL) 중 6-사이클로프로필-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(35 mg, 103.45 μmol, 1 당량), DIEA(80.22 mg, 620.69 μmol, 108.11 μL, 6 당량) 및 (1R)-1-(4-플루오로페닐)에탄아민(17.28 mg, 124.14 μmol, 1.2 당량)의 혼합물에 T3P(131.66 mg, 206.90 μmol, 123.05 μL, 50% 순도, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

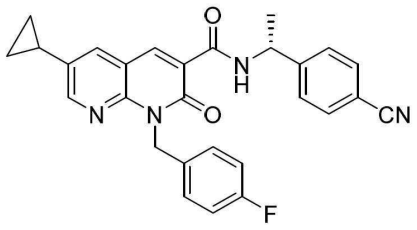
[1764] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: column: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 (R)-6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(26.5 mg, 57.67 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1765] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.14 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 4H), 7.10 - 6.90 (m, 4H), 5.82 - 5.71 (m, 2H), 5.30 (quin, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.60 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.14 - 1.06 (m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 460.2 $[M+H]^+$, Rt: 3.521 분.

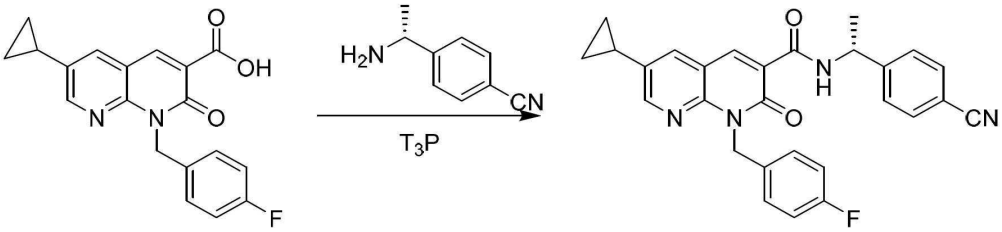
[1766] **LCMS 방법**

[1767] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1768] **실시예 95 - (R)-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 95)의 합성**

[1769] 

[1770] **(R)-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1771] 

[1772] DMF(1 mL) 중 6-사이클로프로필-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(35 mg, 103.45 μmol, 1 당량), DIEA(80.22 mg, 620.69 μmol, 108.11 μL, 6 당량) 및 4-[(1R)-1-아미노에틸]벤조니트릴(22.67 mg, 124.14 μmol, 1.2 당량, HCl)의 혼합물에 T3P(131.66 mg, 206.90 μmol, 123.05 μL, 50% 순도, 2 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

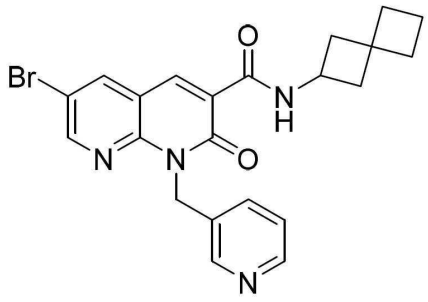
[1773] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: column: Phenomenex Gemini-NX 150*30mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 45%-75%, 8분)로 정제하여 (R)-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(20.2 mg, 43.30 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1774] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.25 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 3H), 7.54 - 7.41 (m, 4H), 6.98 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.85 - 5.72 (m, 2H), 5.31 (quin, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.15 - 1.06 (m, 2H), 0.83 - 0.75 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI-): m/z 467.2 [M+H]+, Rt: 3.420 분.

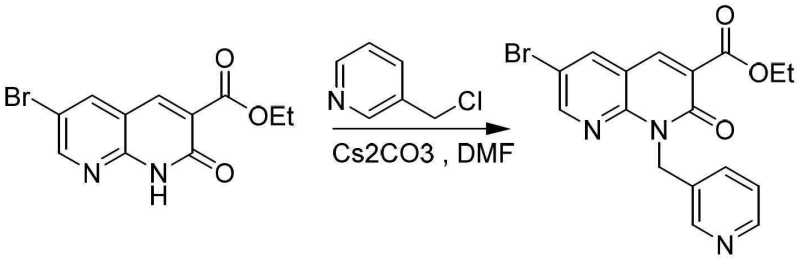
[1775] **LCMS 방법**

[1776] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1777] **실시예 96 - 6-브로모-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 96)의 합성**

[1778] 

[1779] **단계 1: 에틸 6-브로모-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**



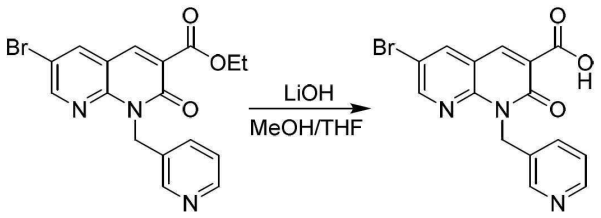
[1780]

[1781] 에틸 6-브로모-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(0.5 g, 1.68 mmol, 1 당량) 및 3-(클로로메틸)피리딘(414 mg, 2.52 mmol, 1.5 당량, HCl)을 DMF(20 mL) 중에 용해시켰다. Cs_2CO_3(1.64 g, 5.05 mmol, 3.0 당량)을 반응 용액에 첨가하였다. 용액을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 물(50 mL) 및 에틸 아세테이트(50 mL)를 첨가하고, 혼합물을 5분 동안 교반하였다.

[1782] 2개의 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트(3 × 20 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(50 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과한 다음 농축하여 에틸 6-브로모-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(0.4 g, 1.03 mmol)를 황색 고체로 생성하였다.

[1783] ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H),7.11-7.13 (m,1H), 5.64 (s, 2H), 4.35 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

[1784] **단계 2: 6-브로모-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조**



[1785]

[1786] 에틸 6-브로모-2-옥소-1-(3-피리딜메틸)-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(400 mg, 1.03 mmol, 1 당량)를 THF(5 mL), MeOH(5 mL) 및 H_2O(5 mL)에 용해시켰다. LiOH.H_2O (173 mg, 4.12 mmol, 4.0 당량)을 반응 용액에 첨가하고, 용액을 30℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 6 N HCl을 적가하여 반응 혼합물의 pH를 5 내지 6으로 조정하였다.

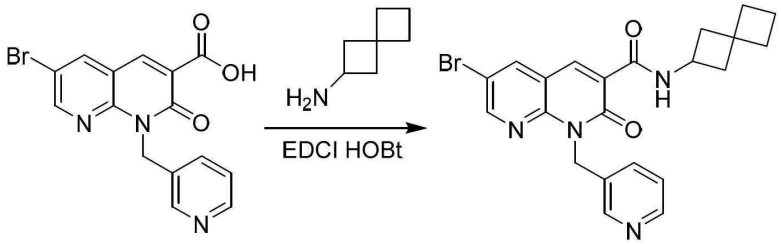
[1787] 감압 하에 용매를 제거하여 6-브로모-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(300 mg, 832.96 μmol)을 적색 오일로서 생성하였다(정제 없이 다음 단계에서 사용됨).

[1788] LCMS (ESI+): m/z 359.9, 361.9 (M+H)+, Rt: 0.934 분.

[1789] **LCMS 방법**

[1790] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1791] **단계 3: 6-브로모-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1792]

[1793] 6-브로모-2-옥소-1-(3-피리딜메틸)-1,8-나프티리딘-3-카복실산(80 mg, 222 μmol, 1.0 당량), 스피로[3.3]헵탄-2-아민(32.8 mg, 222 μmol, 1.0 당량, HCl), EDCI(85.2 mg, 444 μmol, 2.0 당량), HOBt(60.0 mg, 444 μmol, 2.0 당량)를 DMF(10 mL)에 용해시켰다. 용액을 30℃에서 15분 동안 교반하였다. 이어서, TEA(112.38 mg, 1.11 mmol, 154.58 μL, 5.0 당량)을 반응 용액에 첨가하였다. 용액을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1794] 용매를 감압 하에 제거하고, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-CH_3CN];B%: 40%-70%, 8분)로 정제하여 원하는 생성물(17.5 mg, 38.6 μmol)을 백색 고체로서 생성하였다.

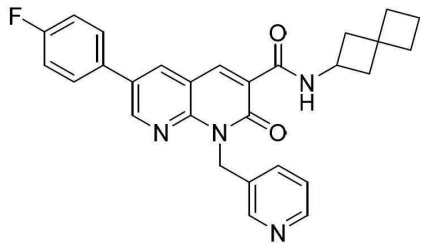
[1795] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80*30mm*3μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-80%, 7분)로 정제하여 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-사이클로프로필-1-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(7.5 mg, 18.59 μmol)를 황색 고체로서 생성하였다.

[1796] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 8.83-8.81 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 1.5, 4.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 1.7, 8.1 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 4.9, 7.8 Hz, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.54 - 2.47 (m, 2H), 2.14 - 2.09 (m, 2H), 2.04 - 1.97 (m, 4H), 1.91 - 1.89 (m, 2H). LCMS (ESI+): m/z 453.1, 455.1 $(M+H)^+$, Rt: 2.235 분.

[1797] **LCMS 방법**

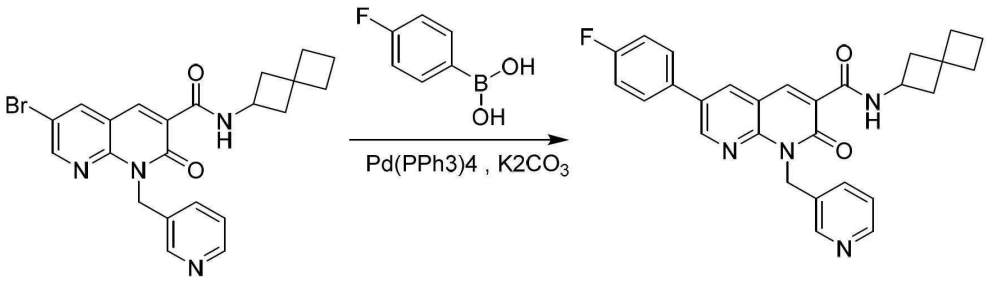
[1798] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1799] **실시예 97 - 6-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드(화합물 97)의 합성**



[1800]

[1801] **6-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1802]

[1803] (4-플루오로페닐)보론산(9.26 mg, 66.2 μmol, 1.5 당량), 6-브로모-2-옥소-1-(3-피리딜메틸)-N-스피로[3.3]헵탄-2-일-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(20 mg, 44.1 μmol, 1.0 당량), $Pd(PPh_3)_4$(5.10 mg, 4.41 μmol, 0.1 당량) 및 K_2CO_3(12.2 mg, 88.2 μmol, 2.0 당량)를 디옥산(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL)에 용해시켰다. 현탁액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

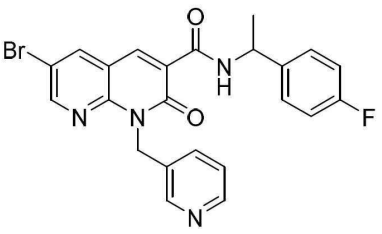
[1804] 용매를 감압 하에 제거한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm; 이동상: [물(0.04%HCl)-CH_3CN];B%: 30%-60%, 10분)로 정제하여 6-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(20 mg, 39.6 μmol, HCl)를 백색 고체로서 생성하였다(추가의 정제 없이 다음 단계에 사용됨).

[1805] (400 MHz, 메탄올-d_4) δ = 9.06 - 9.00 (m, 2H), 8.97 (s, 1H), 8.74 - 8.65 (m, 2H), 8.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, *J* = 5.6, 8.1 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 5.1, 8.6 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.02 (s, 2H), 4.36 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.52 (ddd, *J* = 2.7, 7.5, 9.4 Hz, 2H), 2.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.05 - 1.96 (m, 4H), 1.92 - 1.83 (m, 2H). LCMS (ESI+): m/z 469.2 $(M+H)^+$, Rt: 2.445 분.

[1806] **LCMS 방법**

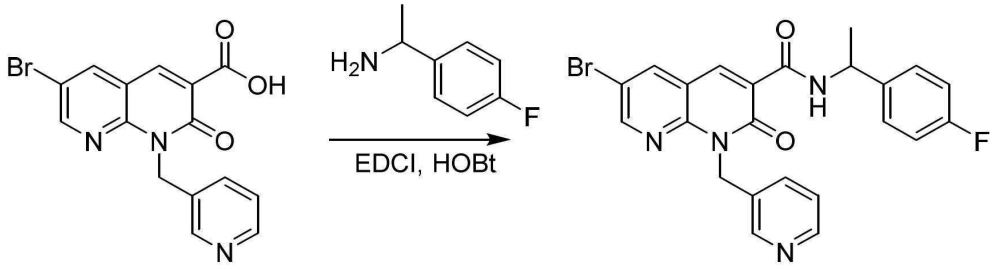
[1807] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1808] **실시예 98 - 6-브로모-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 98)의 합성**



[1809]

[1810] **6-브로모-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1811]

[1812] 6-브로모-2-옥소-1-(3-피리딜메틸)-1,8-나프티리딘-3-카복실산(50.00 mg, 138.83 μmol, 1.0 당량), 1-(4-플루

오로페닐)에탄아민(19.32 mg, 138.83 μmol, 18.23 μL, 1 당량), EDCI(53.23 mg, 277.66 μmol, 2.0 당량), HOBt(37.52 mg, 277.66 μmol, 2.0 당량)를 DMF(2 mL)에 용해시켰다. 용액을 30℃에서 15분 동안 교반하고, 이어서, TEA(70.24 mg, 694.15 μmol, 96.62 μL, 5.0 당량)을 반응 용액에 첨가하였다. 용액을 30℃에서 12시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

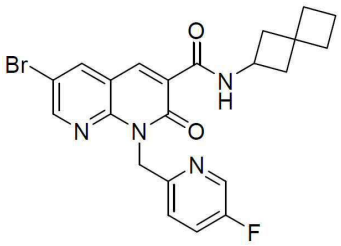
[1813] 혼합물을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna C18 200*40mm*10μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 40%-70%, 10분)로 정제하여 6-브로모-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(7.5 mg, 15.43 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1814] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 9.97 - 9.98 (d, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.74 - 8.75 (d, 1H), 8.50 - 8.51 (d, 1H), 8.18 - 8.19 (d, 1H), 7.79 - 7.81 (d, 1H), 7.36 - 7.40 (m, 2H), 7.24 - 7.27 (m, 1H), 7.02 - 7.06 (t, 2H), 5.77 (d, 2H), 5.27 - 5.31 (m, 1H), 1.57 - 1.62 (d, 3H). LCMS (ESI+): m/z 481.1, 483.1 $[M+H]^+$, Rt: 2.176 분.

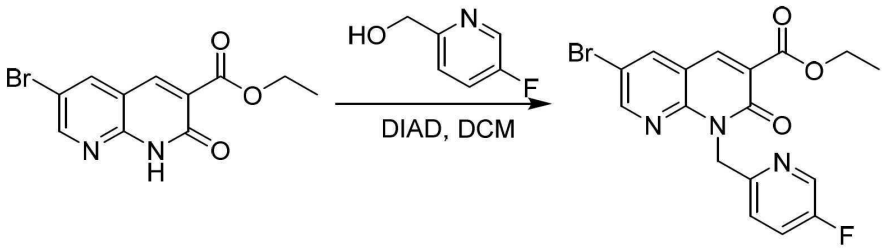
[1815] **LCMS 방법**

[1816] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1817] **실시예 99 - 6-브로모-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 99)의 합성**

[1818] 

[1819] **단계 1: 에틸 6-브로모-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**

[1820] 

[1821] DCM(3 mL) 중 에틸 6-브로모-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(150 mg, 504.87 μmol, 1 당량)의 용액에 (5-플루오로-2-피리딜)메탄올(77.01 mg, 605.85 μmol, 1.2 당량) 및 PPh_3(198.63 mg, 757.31 μmol, 1.5 당량) 및 DIAD(153.13 mg, 757.31 μmol, 147.24 μL, 1.5 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

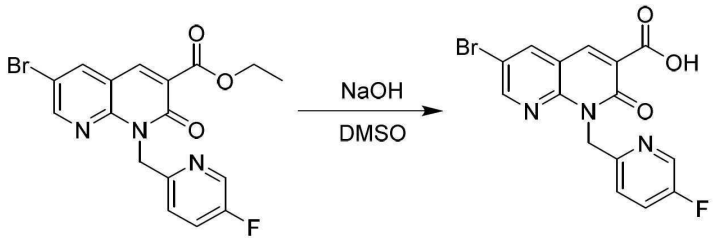
[1822] 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 TLC(석유 에테르 / 에틸 아세테이트, 2:1)로 정제하여 에틸 6-브로모-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(200 mg, 492.36 μmol)를 황색 고체로서 생성하였다.

[1823] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 406.0, 408.0 $[M+H]^+$, Rt: 1.209 분.

[1824] **LCMS 방법**

[1825] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30 분)이었다.

[1826] **단계 2: 6-브로모-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조**

[1827] 

[1828] DMSO(2 mL) 중 에틸 6-브로모-1-[(5-플루오로-2-피리딜) 메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(200 mg, 492.36 μmol, 1 당량)의 용액에 NaOH(2 M, 0.8 mL, 32.50 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 0에서 2 N 염산을 적가하여 반응 혼합물의 pH를 5로 조정하였다.

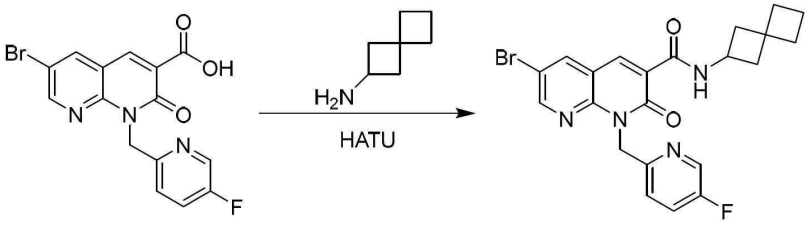
[1829] 혼합물을 여과하고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집한 다음 공기 건조하여 6-브로모-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(70 mg, 185.11 μmol)를 핑크색 고체로서 생성하였다.

[1830] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.77 (br d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.85 - 8.79 (m, 2H), 8.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.52 (m, 2H), 5.78 (s, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 377.9, 379.9 $[M+H]^+$, Rt: 0.864 분.

[1831] **LCMS 방법**

[1832] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30 분)이었다.

[1833] **단계 3: 6-브로모-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1834] 

[1835] DMF(0.5 mL) 중 6-브로모-1-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(50 mg, 132.22 μmol, 1 당량)의 용액에 HATU(80.44 mg, 211.55 μmol, 1.6 당량) 및 DIEA (51.27 mg, 396.67 μmol, 69.09 μL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하고, DMF(0.5 mL) 중 스피로[3.3]헵탄-2-아민 (21.47 mg, 145.44 μmol, 1.1 당량, HCl) 및 DIEA(25.63 mg, 198.33 μmol, 34.55 μL, 1.5 당량)의 용액을 50℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. HATU(50.27 mg, 132.22 μmol, 1 당량)를 50℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

[1836] 생성된 고체를 여과에 의해 수집한 다음 물(10 mL)로 세척하여 6-브로모-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-옥

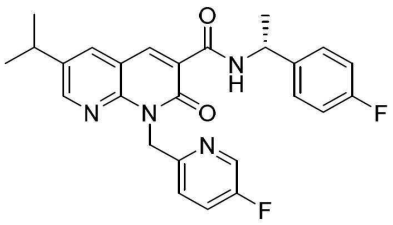
소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(6 mg, 12.46 μmol)를 황색 고체로서 생성하였다.

[1837] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.56 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.66 (dt, J = 2.9, 8.8 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 4.2, 8.6 Hz, 1H), 5.77 (s, 2H), 4.35 - 4.19 (m, 1H), 2.41 - 2.37 (m, 2H), 2.03 (br t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.97 - 1.86 (m, 4H), 1.79 (q, J = 7.6 Hz, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 471.1, 473.1 [M+H]+, Rt: 2.910 분.

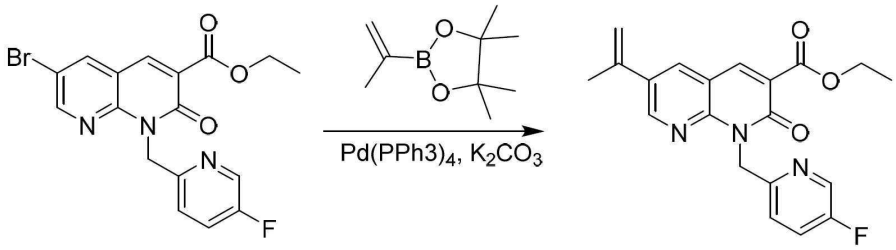
[1838] **LCMS 방법**

[1839] 구배는 3.4분간 0-80% B, 0.45분간 80-100% B, 0.01분간 100-0% B였고, 이어서 0.65분 동안 0% B에서 유지하였다(0.6 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 2.0 x 50 mm phenomenex Luna-C18 컬럼(5 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1840] **실시예 100 - (R)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 100)의 합성**

[1841] 

[1842] **단계 1: 1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-옥소-6-(프로프-1-엔-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**

[1843] 

[1844] 물(0.2 mL) 및 디옥산(2 mL) 중 2-이소프로페닐-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(337.91 mg, 2.01 mmol, 5 당량), 에틸 6-브로모-1-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(163.37 mg, 402.18 μmol, 1 당량), K_2CO_3(166.75 mg, 1.21 mmol, 3 당량) 및 $Pd(PPh_3)_4$(46.47 mg, 40.22 μmol, 0.1 당량)의 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

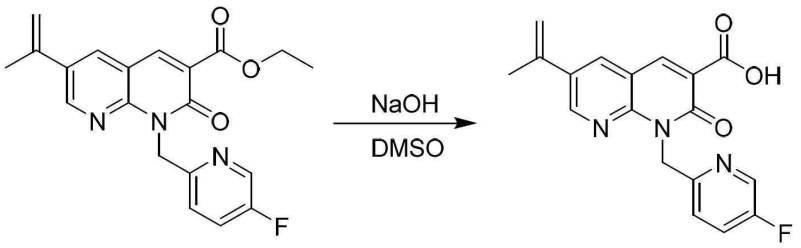
[1845] 혼합물을 물(50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 30 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조한 다음 농축하여 에틸 1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-옥소-6-(프로프-1-엔-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(140 mg, 381.08 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1846] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 368.2 $[M+H]^+$, Rt: 0.743 분.

[1847] **LCMS 방법**

[1848] 구배는 0.7분간 5-95% B, 0.45분간 95-95% B, 0.01분간 95-5% B였고, 이어서 0.44분 동안 0% B에서 유지하였다(1.5 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith Flash RP-18e 25-2mm 컬럼이다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1849] **단계 2: 1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-옥소-6-(프로프-1-엔-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조**



[1850]

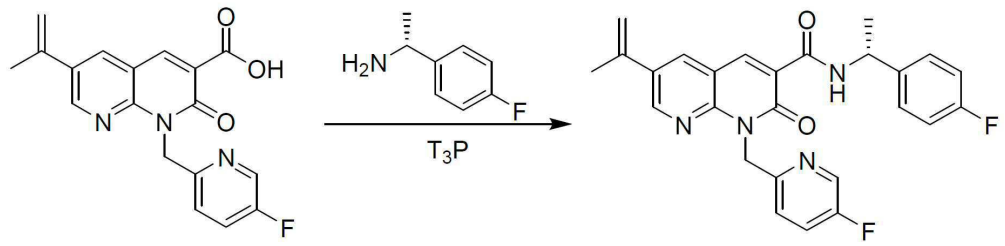
[1851] DMSO (2.5 mL) 중 에틸 1-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-6-이소프로페닐-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(120 mg, 326.64 μmol, 1 당량)의 용액에 NaOH(2 M, 1.6 mL, 10 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 물(50 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하고, 분리한 다음, 0℃에서 2 N 염산을 적가하여 수성 층을 pH 2로 산성화하였다.

[1852] 혼합물을 여과하고, 생성된 고체를 공기-건조하여 1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-옥소-6-(프로프-1-엔-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산을 백색 고체로서 생성하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.09 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 2H), 5.99 (s, 2H), 5.53 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 2.24 (s, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 340.3 $[M+H]^+$, Rt: 0.983 분.

[1853] **LCMS 방법**

[1854] 구배는 1.0분간 5-95% B, 0.8분간 95-100% B, 0.01분간 100-5% B였고, 이어서 0.24분 동안 5% B에서 유지하였다(1.0 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 10mM NH_4HCO_3이었고, 이동상 B는 CH_3CN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, 5μm 컬럼이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1855] **단계 3: (R)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-옥소-6-(프로프-1-엔-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1856]

[1857] DMF(0.5 mL) 중 1-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-6-이소프로페닐-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(60 mg, 176.82 μmol, 1 당량)의 용액에 DIEA(68.56 mg, 530.47 μmol, 92.40 μL, 3 당량) 및 (1R)-1-(4-플루오로페닐)에탄아민(37.27 mg, 212.19 μmol, 1.2 당량, HCl)를 0℃에서 첨가하였다. T3P(225.05 mg, 353.65 μmol, 210.33 μL, 50% 순도, 2 당량)을 0℃에서 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

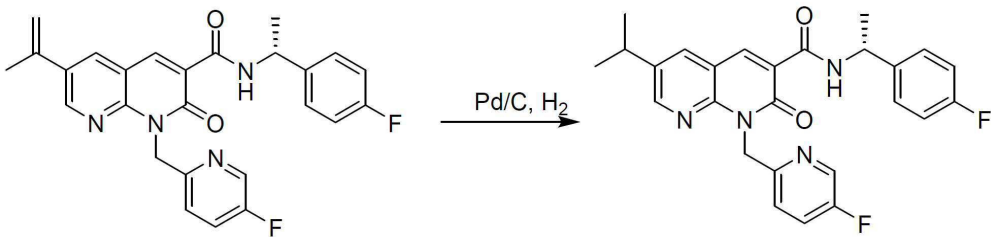
[1858] 혼합물을 물(30 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조한 다음 농축하여 (R)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-2-옥소-6-(프로프-1-엔-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(52 mg, 112.93 μmol)를 황색 고체로서 생성하였다.

[1859] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 461.3 $[M+H]^+$, Rt: 0.841 분.

[1860] **LCMS 방법**

[1861] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30분)이었다.

[1862] **단계 4: (R)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1863] 

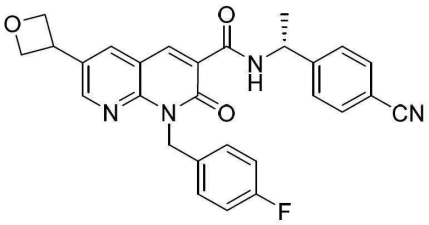
[1864] EtOAc(1 mL) 중 Pd/C(6.44 mg, 5.46 μmol, 10% 순도, 0.2 당량)의 용액에 N-[(1R)-1-(4-플루오로페닐)에틸]-1-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-6-이소프로페닐-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(50 mg, 108.58 μmol, 1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 H_2(15 psi) 하에 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 40%-70%, 10분)로 정제하여 (R)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(41.0 mg, 88.47 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1865] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.07 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 5.3, 8.8 Hz, 2H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 4.4, 8.3 Hz, 1H), 7.06 - 6.98 (m, 2H), 5.93 (d, *J* = 3.5 Hz, 2H), 5.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.06 (td, *J* = 7.1, 13.8 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 463.2 $[M+H]^+$, Rt: 3.324 분.

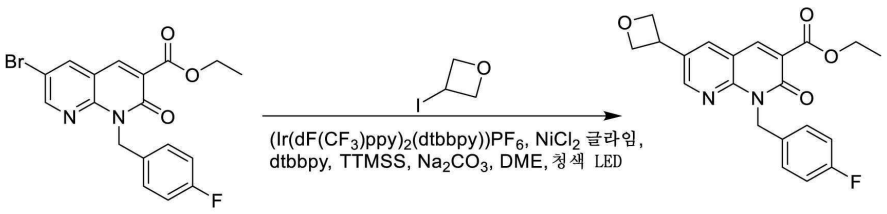
[1866] **LCMS 방법**

[1867] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30분)이었다.

[1868] **실시예 101 - (R)-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-(4-플루오로벤질)-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 101)의 합성**

[1869] 

[1870] **단계 1: 에틸 1-(4-플루오로벤질)-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**



[1871]

[1872] 장착된 8 mL 튜브에 에틸 6-브로모-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 123.39 μmol, 1 당량) 및 3-요오도옥세탄(34.05 mg, 185.09 μmol, 1.5 당량)을 첨가하고, 튜브를 글러브 박스로 이동시킨 다음, 광촉매 4-tert-부틸-2-(4-tert-부틸-2-피리딜)피리딘(165.59 ug, 6.17e-1 μmol, 0.005 당량), 디클로로니켈;1,2-디메톡시에탄(135.56 ug, 6.17e-1 μmol, 0.005 당량), TTMSS(30.68 mg, 123.39 μmol, 38.07 μL, 1 당량) 및 Na_2CO_3(26.16 mg, 246.78 μmol, 2 당량)를 첨가하였다. DME(0.5 mL)를 첨가하기 전에 튜브를 글러브 박스에서 밀봉하고, 비스[3,5-디플루오로-2-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]이리듐(1+);4-tert-부틸-2-(4-tert-부틸-2-피리딜)피리딘; 헥사플루오로포스페이트(1.38 mg, 1.23 μmol, 0.01 당량)를 DME(0.5 mL) 중 스톡 용액으로서 첨가하였다. 반응 혼합물을 글러브 박스 밖으로 옮기고, 25℃에서 6시간 동안 34W 청색 LED 램프로 조사하였다. 4개의 추가 바이알을 전술된 바와 같이 설정하였으며, 5개의 반응 혼합물을 모두 합하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 물(20 mL)에 부었다. 수성 층을 EtOAc(2 × 20 mL)로 추출하였다.

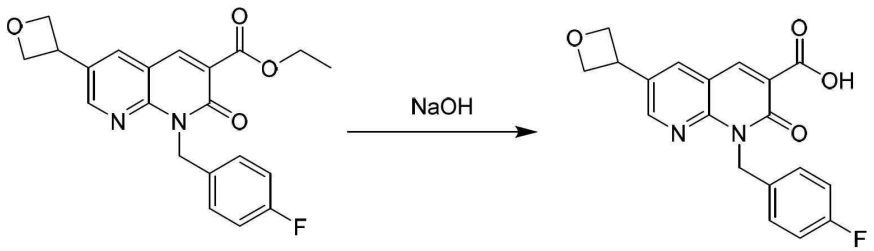
[1873] 합한 유기 상을 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 농축하였다. 잔사를 컬럼 크로마토그래피(SiO_2, 석유 에테르 / 에틸 아세테이트, 10:1 내지 1:1)로 정제하여 에틸 1-(4-플루오로벤질)-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(110 mg, 287.67 μmol)를 황색 오일로서 생성하였다.

[1874] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 383.0 $[M+H]^+$, Rt: 2.012 분.

[1875] **LCMS 방법**

[1876] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.50분 동안 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분), 3.51분간 5% B였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[1877] **단계 2: 1-(4-플루오로벤질)-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산의 제조**



[1878]

[1879] MeOH(1 mL) 중 에틸 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(108 mg, 282.44 μmol, 1 당량)의 용액에 NaOH(2 M, 564.88 μL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 2 N 염산을 적가하여 반응 혼합물의 pH를 6으로 조정하였다.

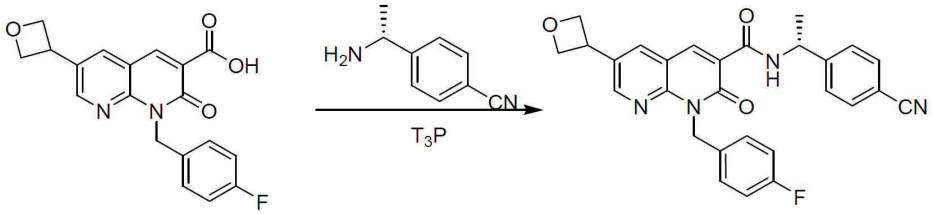
[1880] 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 1-(4-플루오로벤질)-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(60 mg, 169.33 μmol)를 갈색 고체로서 생성하였다.

[1881] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.66 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.35 (br dd, *J* = 6.0, 7.9 Hz, 2H), 7.07 (br t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.97 (dd, *J* = 6.0, 8.4 Hz, 2H), 4.69 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.40 (quin, *J* = 7.7 Hz, 1H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 355.2 [M+H]+, Rt: 1.031분.

[1882] **LCMS 방법**

[1883] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30mm, (2.7 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 2.20분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.40분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[1884] **단계 3: (R)-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-(4-플루오로벤질)-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1885] 

[1886] DMF(0.5 mL) 중 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(18 mg, 50.80 μmol, 1 당량) 및 4-[(1R)-1-아미노에틸]벤조니트릴(11.13 mg, 60.96 μmol, 1.2 당량, HCl)의 용액에 DIEA(39.39 mg, 304.80 μmol, 53.09 μL, 6 당량) 및 T3P(129.31 mg, 203.20 μmol, 120.85 μL, 50% 순도, 4 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

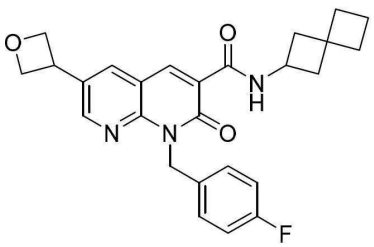
[1887] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 (R)-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-(4-플루오로벤질)-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(7.2 mg, 14.92 μmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1888] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.98 (br d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (dd, *J* = 5.7, 8.3 Hz, 2H), 7.11 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.78 - 5.65 (m, 2H), 5.22 (quin, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 6.1, 8.3 Hz, 2H), 4.70 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.42 (quin, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 483.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.131 분.

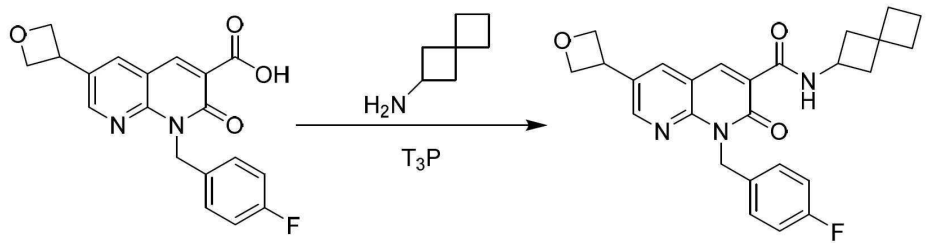
[1889] **LCMS 방법**

[1890] 구배는 1.0분간 5-95% B, 0.8분간 95-100% B, 0.01분간 100-5% B였고, 이어서 0.24분 동안 5% B에서 유지하였다(1.0 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 10 mM NH_4HCO_3이었고, 이동상 B는 CH_3CN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, 5μm 컬럼이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1891] **실시예 102 - 1-(4-플루오로벤질)-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 102)의 합성**

[1892] 

[1893] **1-(4-플루오로벤질)-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1894]

[1895] DMF(0.5 mL) 중 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(18 mg, 50.80 μmol, 1 당량) 및 스피로[3.3]헵탄-2-아민(9.00 mg, 60.96 μmol, 1.2 당량, HCl)의 용액에 DIEA(39.39 mg, 304.80 μmol, 53.09 μL, 6 당량) 및 T3P(129.31 mg, 203.20 μmol, 120.85 μL, 50% 순도, 4 당량)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

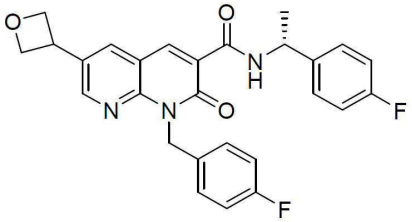
[1896] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 1-(4-플루오로벤질)-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(7.5 mg, 16.01 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1897] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.67 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 5.8, 8.3 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.68 (s, 2H), 4.97 (dd, *J* = 6.1, 8.2 Hz, 2H), 4.71 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.42 (quin, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 2.42 - 2.38 (m, 2H), 2.05 (br t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.97 - 1.90 (m, 4H), 1.84 - 1.75 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 448.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.364 분.

[1898] **LCMS 방법**

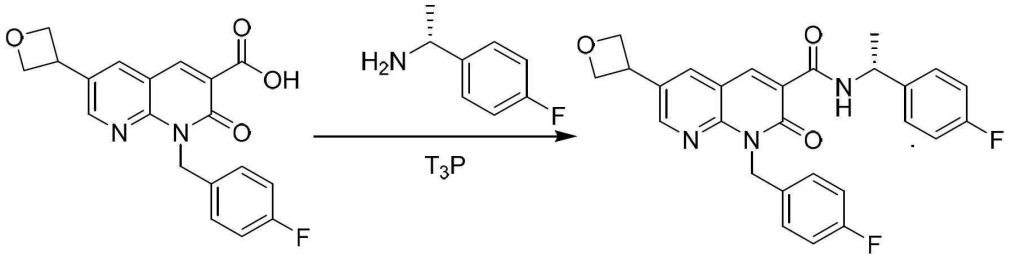
[1899] 구배는 1.0분간 5-95% B, 0.8분간 95-100% B, 0.01분간 100-5% B였고, 이어서 0.24분 동안 5% B에서 유지하였다(1.0 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 10 mM NH_4HCO_3이었고, 이동상 B는 CH_3CN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, 5μm 컬럼이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1900] **실시예 103 - (R)-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 103)의 합성**



[1901]

[1902] **(R)-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1903]

[1904] DMF(0.5 mL) 중 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(18 mg, 50.80 μmol, 1 당량) 및 (1R)-1-(4-플루오로페닐)에탄아민(8.48 mg, 60.96 μmol, 1.2 당량)의 용액에 DIEA(39.39

mg, 304.80 μmol, 53.09 μL, 6 당량) 및 T3P(129.31 mg, 203.20 μmol, 120.85 μL, 50% 순도, 4 당량)을 0 ℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

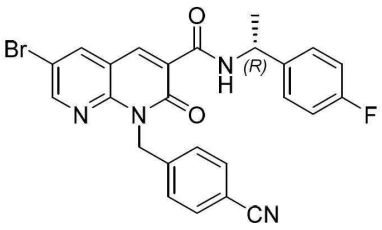
[1905] 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 (R)-1-(4-플루오로벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-6-(옥세탄-3-일)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘 -3-카복스아미드(10 mg, 21.03 μmol)를 백색 고체로서 수득하였다.

[1906] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.92 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 5.8, 8.3 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 5.7, 8.2 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.69 (br d, *J* = 4.3 Hz, 2H), 5.17 (quin, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.97 (dd, *J* = 6.2, 8.2 Hz, 2H), 4.71 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.42 (quin, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 476.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.243 분.

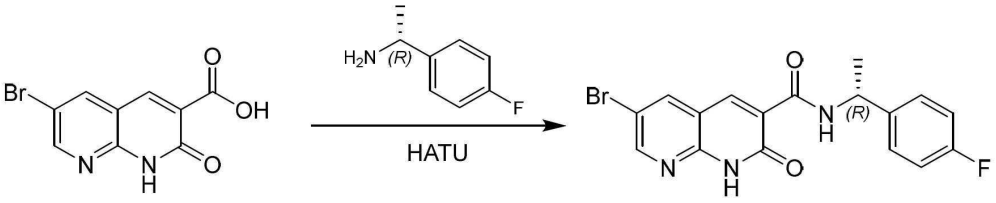
[1907] **LCMS 방법**

[1908] 구배는 1.0분간 5-95% B, 0.8분간 95-100% B, 0.01분간 100-5% B였고, 이어서 0.24분 동안 5% B에서 유지하였다(1.0 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 10mM NH_4HCO_3이었고, 이동상 B는 CH_3CN이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, 5μm 컬럼이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1909] **실시예 104 - (R)-6-브로모-1-(4-시아노벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 104)의 합성**

[1910] 

[1911] **단계 1: (R)-6-브로모-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1912] 

[1913] DMF(4 mL) 중 6-브로모-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실산(500 mg, 1.86 mmol, 1 당량)의 용액에 HATU (847.93 mg, 2.23 mmol, 1.2 당량) 및 DIEA (720.55 mg, 5.58 mmol, 1mL, 3 당량)를 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하고, DMF(1 mL) 중 (1R)-1-(4-플루오로페닐)에탄아민(310.36 mg, 2.23 mmol, 1.2 당량)의 용액을 25℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질이 소모되었고, 원하는 생성물이 검출되었음을 보여주었다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 여과하고, 생성된 고체를 건조시킨 다음, 아세테이트(10 mL)로 분쇄하였다.

[1914] 고체를 여과하여 수집하고, 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*30mm*10μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 35%-65%, 8분)로 정제하여 (R)-6-브로모-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(250 mg, 640.69 μmol)를 갈색 고체로서 제조하였다.

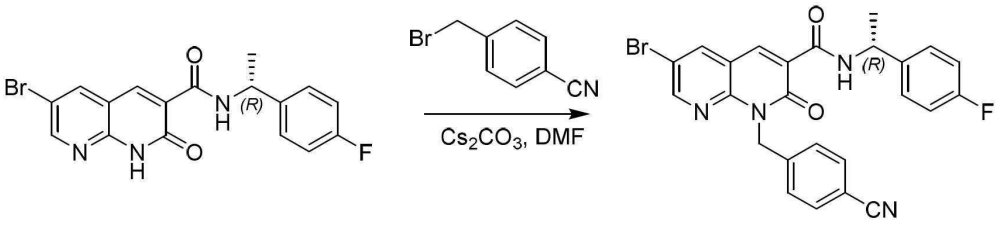
[1915] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.13 - 12.92 (m, 1H), 10.00 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.84 - 8.76 (m, 2H), 8.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 5.7, 8.3 Hz, 2H), 7.17 (br t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.16 (br

t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.9 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 390.0

[1916] **LCMS 방법**

[1917] 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 μm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30분)이었다.

[1918] **단계 2: (R)-6-브로모-1-(4-시아노벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1919]

[1920] DMF(1.5 mL) 중 6-브로모-N-[(1R)-1-(4-플루오로페닐)에틸]-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(130 mg, 333.16 μmol, 1 당량)의 용액에 K_2CO_3(138.14 mg, 999.47 μmol, 3 당량)를 50℃에서 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 1시간 동안 교반하고, 4-(브로모메틸)벤조니트릴(130.63 mg, 666.31 μmol, 2 당량)을 첨가한 다음, 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다.

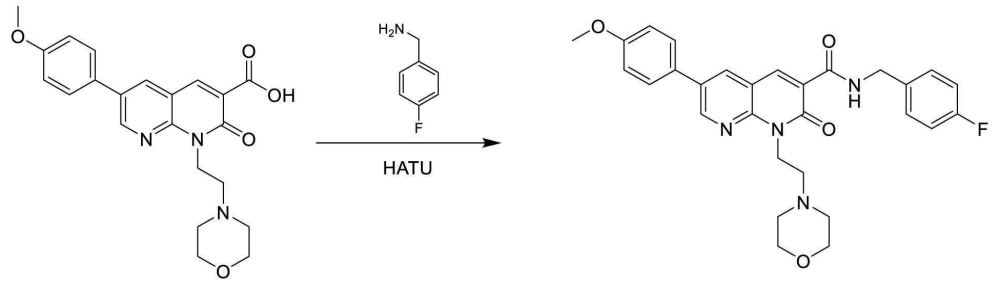
[1921] 생성된 고체를 여과에 의해 수집하고, 메탄올 / 디클로로메탄(1:1, 5 mL)에서 분쇄하여 (R)-6-브로모-1-(4-시아노벤질)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(24.4 mg, 47.71 μmol)를 백색 고체로서 생성하였다.

[1922] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.77 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.87 - 8.79 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 4H), 7.17 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 5.73 (br d, J = 3.2 Hz, 2H), 5.17 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 505.0, 507.1 [M+H]+, Rt: 2.915분.

[1923] **LCMS 방법**

[1924] 구배는 3.4분간 0-80% B, 0.45분간 80-100% B, 0.01분간 100-0% B였고, 이어서 0.65분 동안 0% B에서 유지하였다(0.6 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 2.0 x 50 mm phenomenex Luna-C18 컬럼(5 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[1925] **실시예 105 - N-(4-플루오로벤질)-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 105)의 합성**



화합물 105

[1926]

[1927] DMF(1 mL) 중 6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실산(70 mg, 170.97 μmol, 1 당량)의 용액에 HATU(130.01 mg, 341.94 pmol, 2 당량), DIEA(66.29 mg, 512.90 μmol, 89.34 mL, 3 당량)를 20℃에서 첨가하였다. (4-플루오로페닐)메탄아민(25.67 mg, 205.16 mmol, 23.34 mL, 1.2 당량)을 20℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. LCMS는 출발 물질의 완전한 소비 및 원하는 질량에 대한 새로운 피크의 형성을 보여주었다. 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5um; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-85%, 8분)로 정제하여 원하는 생성물(30 mg, 56.51 pmol)을 담황색 고체로서 수득하였다.

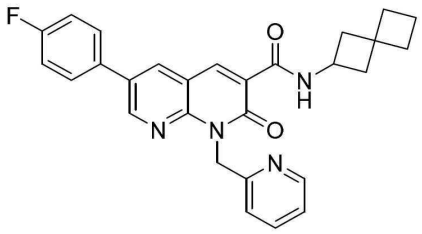
[1928] ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 10.18 (br t, J=5.6 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.91 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J=2.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.37 (dd, J=5.5, 8.3 Hz, 2H), 7.10 - 6.99 (m, 4H), 4.79 (t, J=7.1 Hz, 2H), 4.67 (d, J=5.7 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.72 - 3.66 (m, 4H), 2.75 (br t, J=7.2 Hz, 2H), 2.63 (br s, 4H).

[1929] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 517.1 $[M+H]^+$, Rt: 2.177 분.

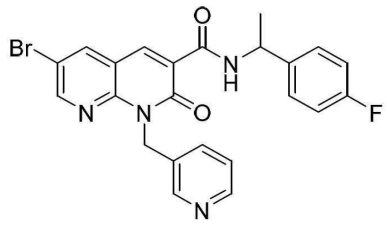
[1930] LC/MS 구배는 0.40분간 5% B이고 0.4-3.0분간 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다. MS 범위는 100 내지 1000이었다.

[1931] 본원에서 기술되는 절차를 따르거나 채택함으로써 제조되는 추가의 화합물은 다음의 것들을 포함한다:

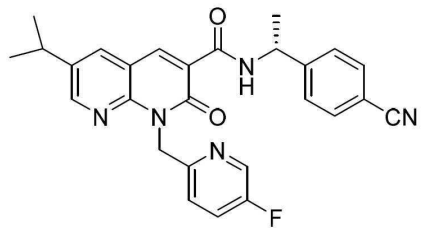
[1932] **6-(4-플루오로페닐)-2-옥소-1-(피리딘-2-일메틸)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 106):**

[1933] 

[1934] **6-브로모-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 107):**

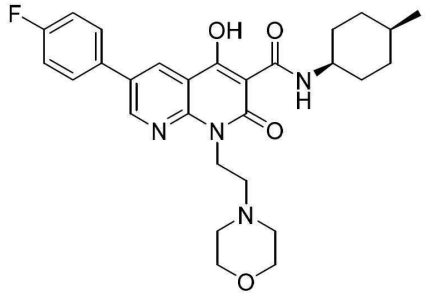
[1935] 

[1936] **(R)-N-(1-(4-시아노페닐)에틸)-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-6-이소프로필-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 108):**

[1937] 

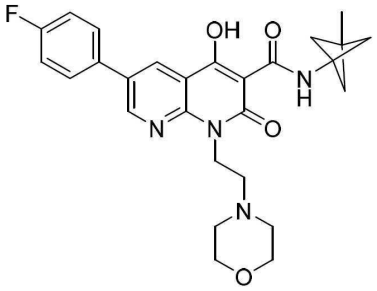
[1938] **6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드**

로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 109):



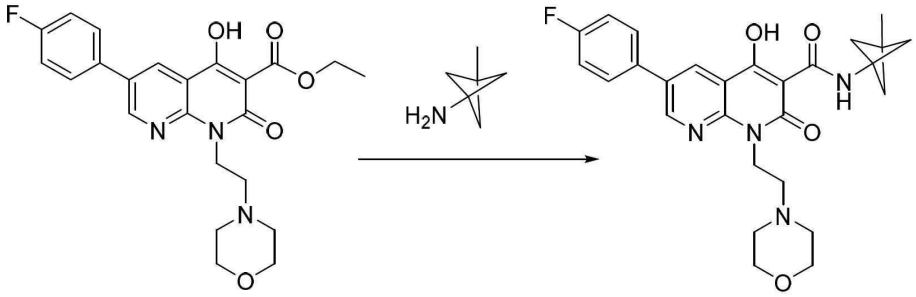
[1939]

[1940] 실시예 110 - 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-(3-메틸비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 110)의 합성



[1941]

[1942] 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-(3-메틸비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조



[1943]

[1944] 톨루엔(1 mL) 중 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 104.62 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(54.09 mg, 418.49 μmol, 72.89 mL, 4 당량) 및 3-메틸비사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민(16.78 mg, 125.55 mmol, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(39.5 mg, 80.20 pmol, 76.65% 수율, 100% 순도)을 수득하였다.

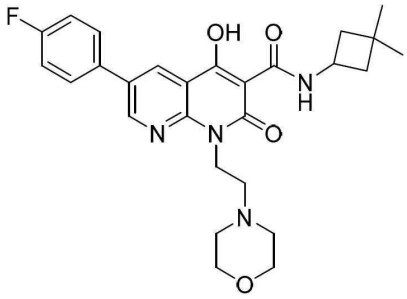
[1945] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.29 (s, 3 H), 2.08 (s, 6 H), 2.51 - 2.80 (m, 6 H), 3.71 (br s, 4 H), 4.48 - 4.79 (m, 2 H), 7.21 (br t, *J*=8.63 Hz, 2 H), 7.58 - 7.67 (m, 2 H), 8.60 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 8.88 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 10.46 (br d, *J*=4.50 Hz, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 493.1 $(M+H)^+$, Rt:2.530 분.

[1946] LCMS 방법

[1947] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

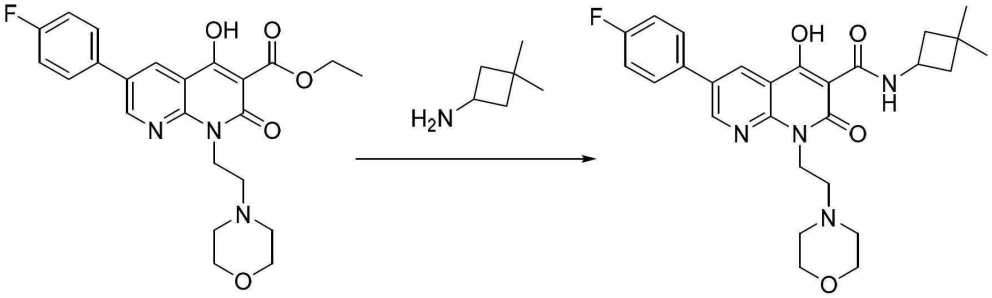
[1948] 실시예 111 - N-(3,3-디메틸사이클로부틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-

디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 111)의 합성



[1949]

[1950] N-(3,3-디메틸사이클로부틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조



[1951]

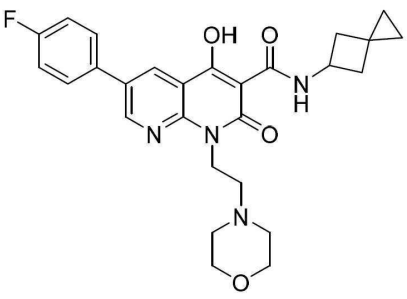
[1952] 톨루엔(1 mL) 중 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 102.05 μmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(52.76 mg, 408.21 mmol, 71.10 mL, 4 당량) 및 3,3-디메틸사이클로부탄아민(16.61 mg, 122.46 pmol, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(31.3 mg, 63.29 mmol, 62.02% 수율, 100% 순도)을 수득하였다.

[1953] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.18 (s, 3 H), 1.22 (s, 3 H), 1.84 - 1.94 (m, 2 H), 2.27 - 2.35 (m, 2 H), 2.45 - 2.69 (m, 4 H), 2.72 (br t, *J*=7.00 Hz, 2 H), 3.71 (br s, 4 H), 4.43 - 4.58 (m, 1 H), 4.63 - 4.88 (m, 2 H), 7.21 (t, *J*=8.57 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J*=8.69, 5.19 Hz, 2 H), 8.60 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 8.89 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H), 10.33 (br d, *J*=6.00 Hz, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 495.2 $(M+H)^+$, Rt:2.528 분.

[1954] LCMS 방법

[1955] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

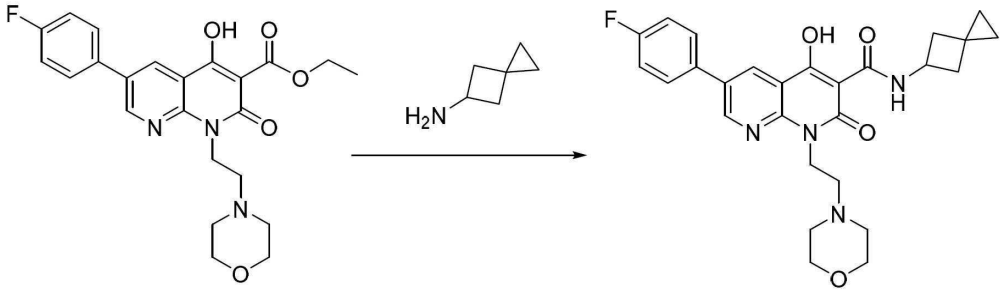
[1956] 실시예 112 - 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[2.3]헥산-5-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 112)의 합성



[1957]

[1958] 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-N-(스피로[2.3]헥산-5-일)-1,2-디하이드로-

1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조



[1959]

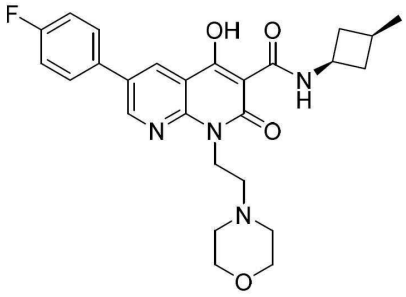
[1960] 톨루엔(1 mL) 중 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 104.62 μmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(54.09 mg, 418.49 mmol, 72.89 uL, 4 당량) 및 스피로[2.3]헥산-5-아민(16.78 mg, 125.55 mmol, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(36.5 mg, 74.11 mmol, 70.83% 수율, 100% 순도)을 수득하였다.

[1961] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.43 - 0.59 (m, 4 H), 2.36 - 2.48 (m, 4 H), 2.54 - 2.78 (m, 6 H), 3.72 (br s, 4 H), 4.57 - 4.93 (m, 3 H), 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 7.58 - 7.68 (m, 2 H), 8.60 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 8.89 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 10.34 - 10.56 (m, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 493.1 $(M+H)^+$, Rt:2.480 분.

[1962] LCMS 방법

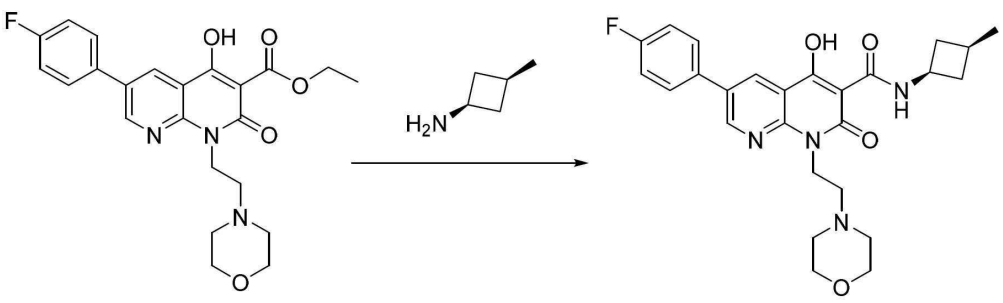
[1963] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1964] 실시예 113 - 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-((1s,3s)-3-메틸사이클로부틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 113)의 합성



[1965]

[1966] 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-((1s,3s)-3-메틸사이클로부틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조



[1967]

[1968] 톨루엔(1 mL) 중 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 104.62 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(54.09 mg, 418.49 pmol, 72.89 mL, 4 당량) 및 3-메틸사

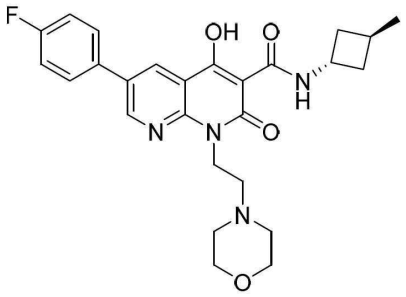
이클로부탄아민(15.27 mg, 125.55 mmol, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(31.1 mg, 64.27 mmol, 61.43% 수율, 99.3% 순도)을 수득하였다.

[1969] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.13 (d, *J*=6.63 Hz, 3 H), 1.61 - 1.76 (m, 2 H), 2.06 - 2.23 (m, 1 H), 2.41 - 2.81 (m, 8 H), 3.71 (br s, 4 H), 4.20 - 4.46 (m, 1 H), 4.69 (br t, *J*=6.44 Hz, 2 H), 7.21 (t, *J*=8.63 Hz, 2 H), 7.58 - 7.68 (m, 2 H), 8.60 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H), 8.88 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 10.13 - 10.43 (m, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 481.1 $(M+H)^+$, Rt:2.448 분.

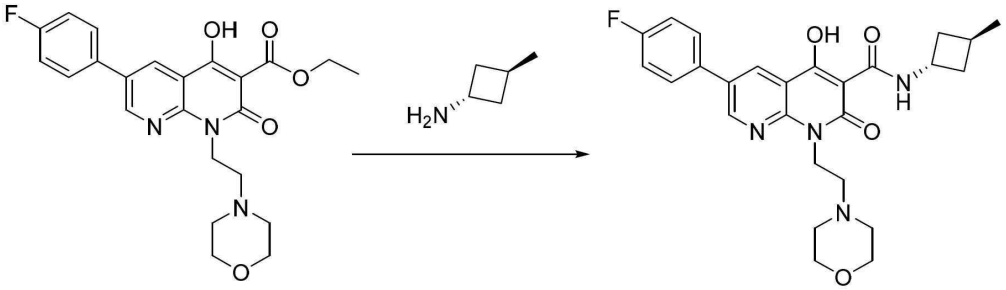
[1970] **LCMS 방법**

[1971] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1972] **실시예 114 - 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-((1r,3r)-3-메틸사이클로부틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 114)의 합성**

[1973] 

[1974] **6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-((1r,3r)-3-메틸사이클로부틸)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1975] 

[1976] 톨루엔(1 mL) 중 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 104.62 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(54.09 mg, 418.49 mmol, 72.89 uL, 4 당량) 및 3-메틸사이클로부탄아민(15.27 mg, 125.55 μmol, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(27.9 mg, 58.06 mmol, 55.50% 수율, 100% 순도)을 수득하였다.

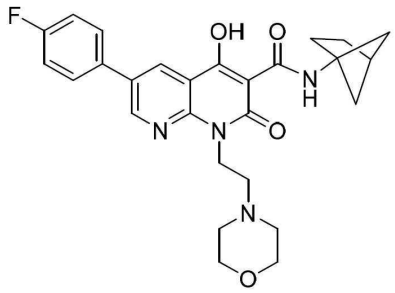
[1977] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.22 (d, *J*=7.00 Hz, 3 H), 2.08 - 2.18 (m, 2 H), 2.23 - 2.34 (m, 2 H), 2.40 - 2.54 (m, 1 H), 2.58 - 2.81 (m, 6 H), 3.71 (br s, 4 H), 4.67 (dq, *J*=14.66, 7.29 Hz, 3 H), 7.17 - 7.23 (m, 2 H), 7.59 - 7.65 (m, 2 H), 8.60 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 8.89 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 10.40 (br d, *J*=6.88 Hz, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 481.1 $(M+H)^+$, Rt:2.448 분.

[1978] **LCMS 방법**

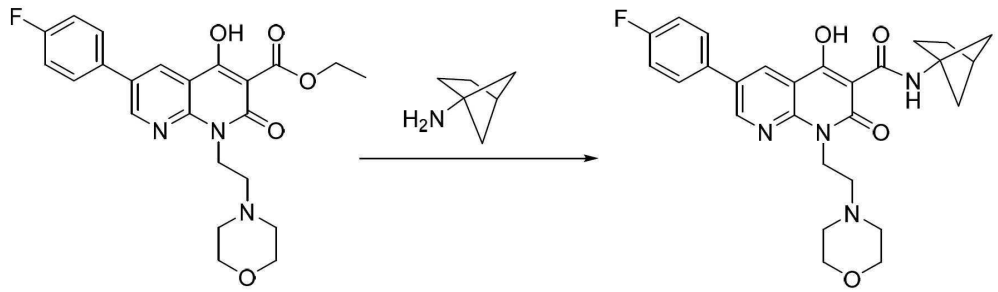
[1979] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였

으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1980] **실시예 115 - N-(비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8- 나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 115)의 합성**

[1981] 

[1982] **N-(비사이클로[2.1.1]헥산-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8- 나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[1983] 

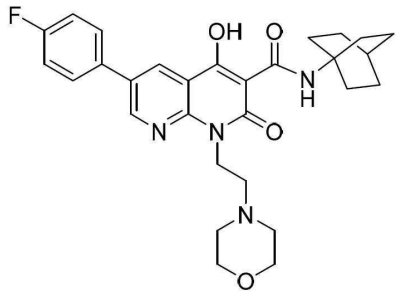
[1984] 톨루엔(1 mL) 중 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 104.62 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(54.09 mg, 418.49 mmol, 72.89 uL, 4 당량) 및 비사이클로[2.1.1]헥산-1-아민(16.78 mg, 125.55 pmol, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(30.5 mg, 61.92 mmol, 59.19% 수율, 100% 순도)을 수득하였다.

[1985] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.58 - 1.62 (m, 2 H), 1.72 - 1.81 (m, 2 H), 1.91 - 2.01 (m, 4 H), 2.46 (br s, 1 H), 2.53 - 2.95 (m, 6 H), 3.72 (br s, 4 H), 4.70 (br d, *J*=1.88 Hz, 2 H), 7.21 (t, *J*=8.57 Hz, 2 H), 7.63 (dd, *J*=8.63, 5.13 Hz, 2 H), 8.61 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H), 8.88 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H), 10.41 - 10.66 (m, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 493.2 $(M+H)^+$, Rt:2.526 분.

[1986] **LCMS 방법**

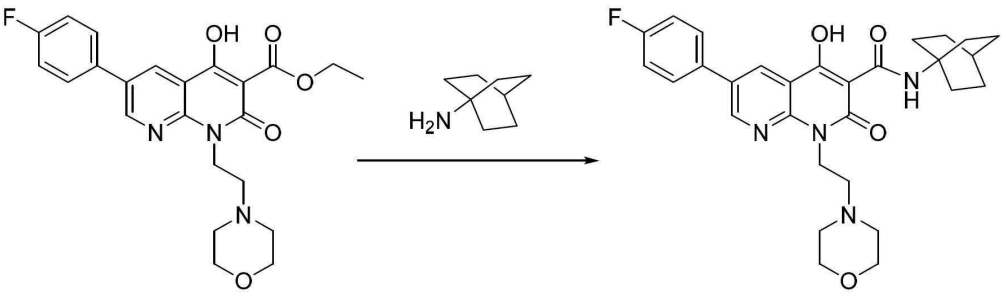
[1987] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1988] **실시예 116 - N-(비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8- 나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 116)의 합성**



[1989]

[1990] **N-(비사이클로[2.2.2]옥탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8- 나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1991]

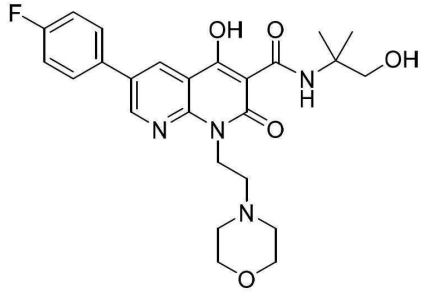
[1992] 톨루엔(1 mL) 중 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 104.62 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(54.09 mg, 418.49 mmol, 72.89 uL, 4 당량) 및 비사이클로[2.2.2]옥탄-1-아민(20.30 mg, 125.55 mmol, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(21.4 mg, 39.34 mmol, 37.60% 수율, 95.7% 순도)을 수득하였다.

[1993] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.62 - 1.66 (m, 1 H), 1.69 - 1.78 (m, 6 H), 1.96 - 2.08 (m, 6 H), 2.57 - 2.81 (m, 6 H), 3.70 (br s, 4 H), 4.55 - 4.76 (m, 2 H), 7.19 - 7.23 (m, 2 H), 7.59 - 7.65 (m, 2 H), 8.59 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 8.87 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 10.15 (br s, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 521.2 $(M+H)^+$, Rt:2.646 분.

[1994] **LCMS 방법**

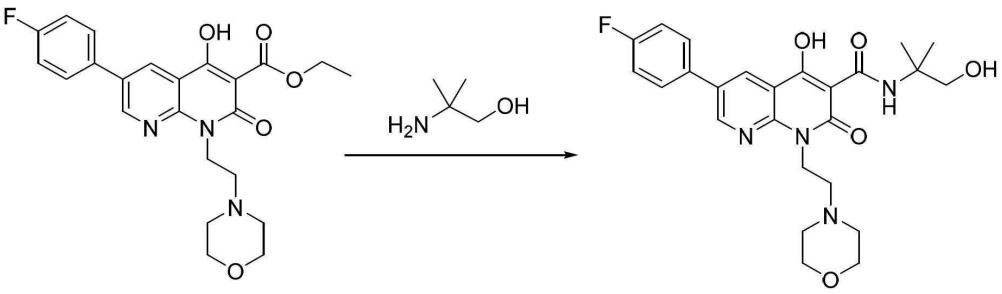
[1995] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[1996] **실시예 117 - 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 117)의 합성**



[1997]

[1998] **6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-(1-하이드록시-2-메틸프로판-2-일)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[1999]

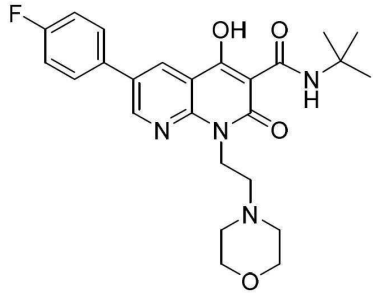
[2000] 톨루엔(1 mL) 중 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 104.62 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(40.56 mg, 313.86 mmol, 54.67 uL, 3 당량) 및 2-아미노-2-메틸-프로판-1-올(11.19 mg, 125.54 μmol, 11.98 mL, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(26.3 mg, 51.13 mmol, 48.87% 수율, 94.2% 순도)을 수득하였다.

[2001] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.47- 1.48 (s, 6 H), 2.53 - 2.82 (m, 6 H), 3.62 - 3.87 (m, 7 H), 4.68 (br d, *J*=6.50 Hz, 2 H), 7.19 - 7.25 (m, 2 H), 7.59 - 7.65 (m, 2 H), 8.59 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H), 8.89 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 10.59 (br s, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 485.1 $(M+H)^+$, Rt:2.241 분.

[2002] **LCMS 방법**

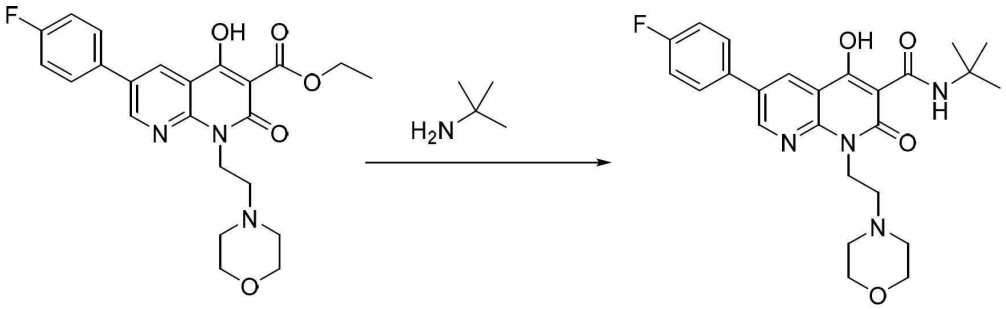
[2003] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2004] **실시예 118 - N-(tert-부틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 118)의 합성**



[2005]

[2006] **N-(tert-부틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2007]

[2008] 톨루엔(1 mL) 중 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 104.62 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(40.56 mg, 313.86 mmol, 54.67 uL, 3 당량) 및 2-메틸프

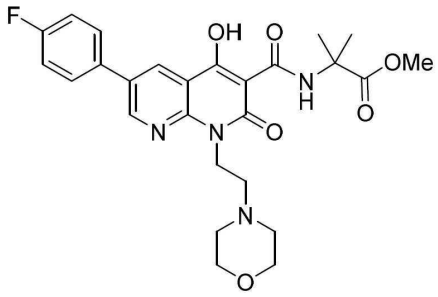
로판-2-아민(9.18 mg, 125.54 mmol, 13.19 uL, 1.2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(28.2 mg, 58.99 mmol, 56.38% 수율, 98% 순도)을 수득하였다.

[2009] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.52 (s, 9 H), 2.56 - 2.78 (m, 6 H), 3.71 (br s, 4 H), 4.68 (br t, *J*=6.13 Hz, 2 H), 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 7.60 - 7.65 (m, 2 H), 8.60 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 8.87 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 10.23 - 10.40 (m, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 469.1 $(M+H)^+$, Rt:2.448 분.

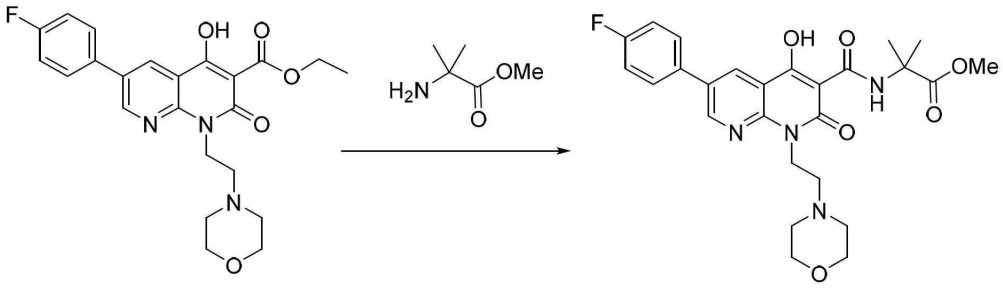
[2010] **LCMS 방법**

[2011] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2012] **실시예 119 - 메틸 2-(6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)-2-메틸프로파노에이트(화합물 119)의 합성**

[2013] 

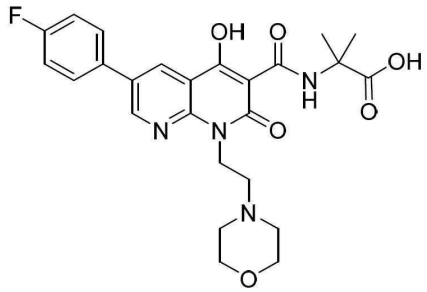
[2014] **메틸 2-(6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)-2-메틸프로파노에이트의 제조**

[2015] 

[2016] 톨루엔(1 mL) 중 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 104.62 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(40.56 mg, 313.86 mmol, 54.67 uL, 3 당량) 및 메틸 2-아미노-2-메틸-프로파노에이트(19.28 mg, 125.54 pmol, 11.98 mL, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(35 mg, 68.29 mmol, 65.27% 수율)을 수득하였다.

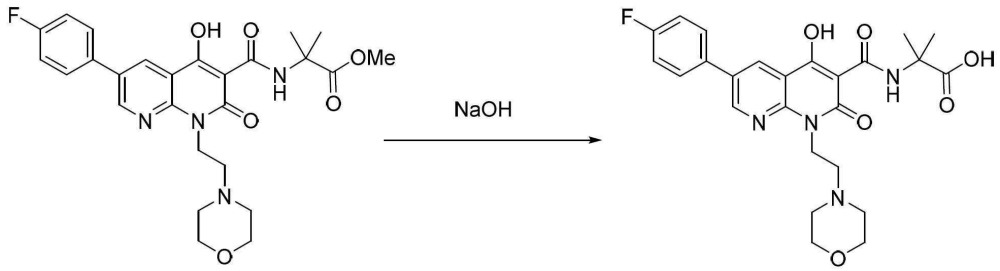
[2017] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.68 (s, 6 H) 2.49 - 2.76 (m, 6 H) 3.71 (br s, 4 H) 3.79 (s, 3 H) 4.53 - 4.86 (m, 2 H) 7.19 - 7.23 (m, 2 H) 7.62 (dd, *J*=8.63, 5.25 Hz, 2 H) 8.59 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H) 8.89 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H) 10.64 (br s, 1 H).

[2018] **실시예 120 - 2-(6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)-2-메틸프로판산(화합물 120)의 합성**



[2019]

[2020] **2-(6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)-2-메틸프로판산의 제조**



[2021]

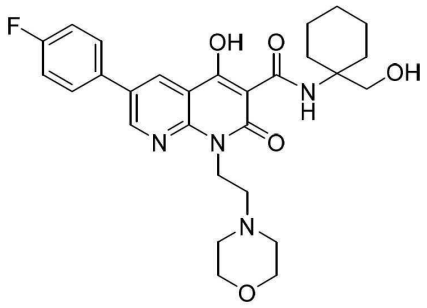
[2022] DMSO(0.3 mL) 중 메틸 2-(6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미도)-2-메틸프로파노에이트 (30 mg, 58.53 mmol, 1 당량)의 용액에 NaOH(2 M, 0.1 mL, 3.42 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC (컬럼: Phenomenex Luna 80*30mm*3um; 이동상: [물(0.04%HCl)-ACN];B%: 10%-50%, 8분)로 정제하여 원하는 화합물(8.1 mg, 15.55 mmol, 26.57% 수율, 95.7% 순도, HCl)을 수득하였다.

[2023] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.58 (s, 6 H), 3.08 - 3.23 (m, 2 H), 3.41 - 3.54 (m, 2 H), 3.59 - 3.75 (m, 4 H), 3.90 - 4.09 (m, 2 H), 4.78 (br s, 2 H), 7.37 (t, *J*=8.82 Hz, 2 H), 7.84 - 7.93 (m, 2 H), 8.64 (d, *J*=2.13 Hz, 1 H), 9.13 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 9.59 - 10.00 (m, 1 H), 10.58 (s, 1 H), 12.70 - 13.20 (m, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 499.1 $(M+H)^+$, Rt:2.196 분.

[2024] **LCMS 방법**

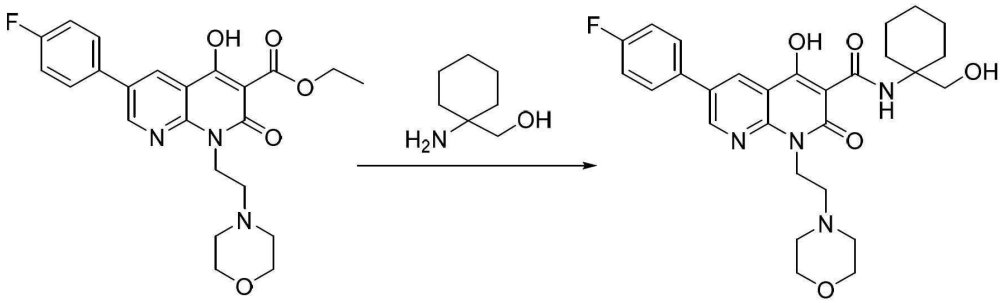
[2025] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2026] **실시예 121 - 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드 (화합물 121)의 합성**



[2027]

[2028] **6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-(1-(하이드록시메틸)사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2029]

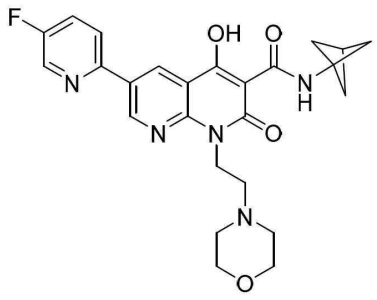
[2030] 톨루엔(1 mL) 중 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 104.62 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(40.56 mg, 313.86 mmol, 54.67 uL, 3 당량) 및 (1-아미노사이클로헥실)메탄올(20.80 mg, 125.54 mmol, 11.98 mL, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 10시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조시켜 생성물을 수득하고, 생성물을 MeOH(0.5 mL)로 희석한 다음, HCl(31.79 mg, 313.86 mmol, 31.16 mL, 36% 순도, 3 당량)을 첨가하고, 혼합물을 블로우-드라이(blow-dry) 건조 및 동결건조하여 원하는 화합물(17.6 mg, 32.83 mmol, 31.38% 수율, 97.3% 순도, HCl)을 수득하였다.

[2031] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.22 - 1.54 (m, 3 H), 1.55 - 1.75 (m, 5 H), 2.17 (br d, *J*=12.47 Hz, 2 H), 2.96 - 3.08 (m, 2 H), 3.43 (br s, 2 H), 3.72 - 3.92 (m, 4 H), 3.98 - 4.08 (m, 2 H), 4.25 - 4.47 (m, 2 H), 5.05 (br t, *J*=6.17 Hz, 2 H), 7.22 (t, *J*=8.50 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J*=8.56, 5.26 Hz, 2 H), 8.64 (s, 1 H), 8.87 (d, *J*=1.96 Hz, 1 H), 10.28 (br s, 1 H), 12.94 - 13.38 (m, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 525.2 $(M+H)^+$, Rt:2.356 분.

[2032] **LCMS 방법**

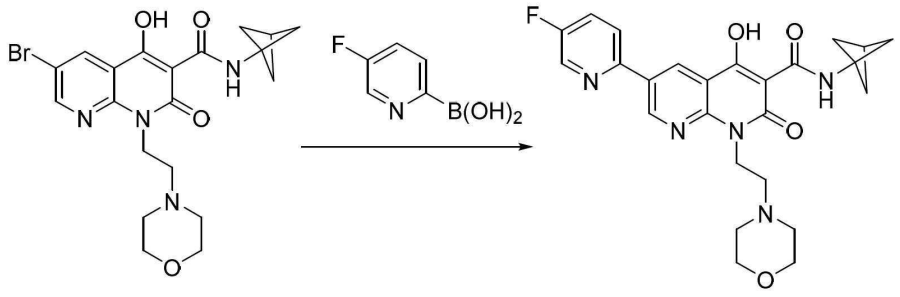
[2033] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2034] **실시예 122 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 122)의 합성**



[2035]

[2036] **N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(5-플루오로피리딘-2-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2037]

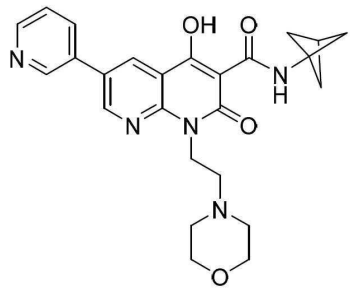
[2038] 디옥산(1 mL) 및 H_2O(0.2 mL) 중 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드(50 mg, 107.92 mmol, 1 당량) 및 (5-플루오로-2-피리딜)보론산(18.25 mg, 129.50 mmol, 1.2 당량)의 혼합물에 K_2CO_3(44.75 mg, 323.75 mmol, 3 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(7.90 mg, 10.79 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 농축한 다음, 분취용 HPLC (HCl 조건)로 정제하여 원하는 화합물(12 mg, 23.52 mmol, 21.80% 수율, 94% 순도)을 수득하였다.

[2039] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.24 (s, 6H), 2.55 (s, 1H), 3.04 (br s, 2H), 3.29-3.50 (m, 2H), 3.63-3.82 (m, 2H), 3.94-4.09 (m, 2H), 4.27-4.47 (m, 2H), 5.05 (br s, 2H), 7.47-7.66 (m, 1H), 7.84 (br s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H), 13.24-13.70 (m, 1H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 480.1 $(M+H)^+$, Rt:2.331 분.

[2040] **LCMS 방법**

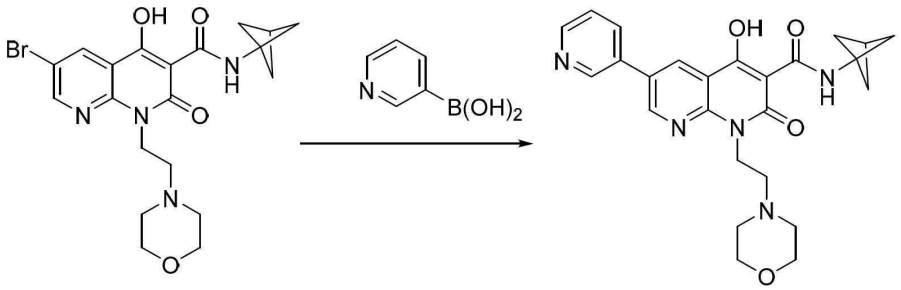
[2041] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2042] **실시예 123 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리딘-3-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 123)의 합성**



[2043]

[2044] **N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리딘-3-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2045]

[2046] 디옥산(0.5 mL) 및 H_2O(0.1 mL) 중 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드(50 mg, 107.92 mmol, 1 당량) 및 3-피리딜보론산(15.92 mg, 129.50 mmol, 1.2 당량)의 혼합물에 K_2CO_3(44.75 mg, 323.75 mmol, 3 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(7.90 mg, 10.79 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(HCl 조건)로 정제하여 원하는 화합물(20 mg, 43.34 mmol, 40.16% 수율, 100% 순도)을 수득하였다.

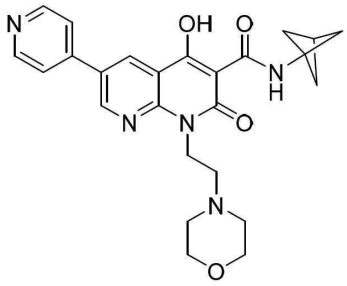
[2047] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.18 (s, 6H), 2.56 (s, 1H), 3.12-3.23 (m, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.65-3.78

(m, 4H), 4.00 (br d, J=12.76 Hz, 2H), 4.80 (br t, J=6.13 Hz, 2H), 7.80 (dd, J=8.00, 5.25 Hz, 1H), 8.59 (br d, J=8.00 Hz, 1H), 8.78 (dd, J=5.07, 1.19 Hz, 1H), 8.85 (d, J=2.50 Hz, 1H), 9.25 (dd, J=7.38, 2.00 Hz, 2H), 10.45 (br s, 1H), 10.51-10.68 (m, 1H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 462.2 $(M+H)^+$, Rt:1.904 분.

[2048] **LCMS 방법**

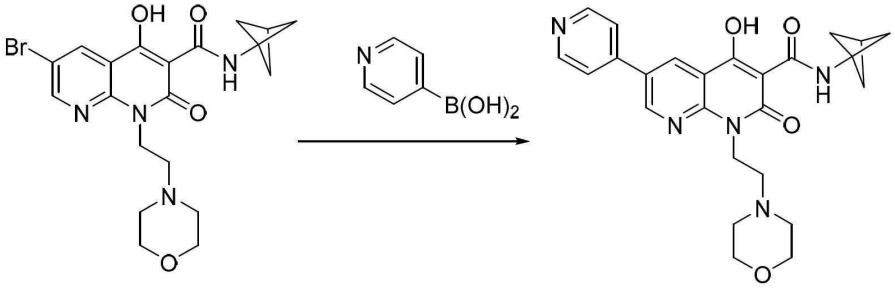
[2049] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2050] **실시예 124 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리딘-4-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 124)의 합성**



[2051]

[2052] **N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(피리딘-4-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2053]

[2054] 디옥산(0.5 mL) 및 H_2O(0.1 mL) 중 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드(50 mg, 107.92 mmol, 1 당량) 및 4-피리딜보론산(15.92 mg, 129.50 mmol, 1.2 당량)의 혼합물에 K_2CO_3(44.75 mg, 323.75 mmol, 3 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(7.90 mg, 10.79 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(HCl 조건)로 정제하여 원하는 화합물(30 mg, 65.00 mmol, 60.24% 수율, 100% 순도)을 수득하였다.

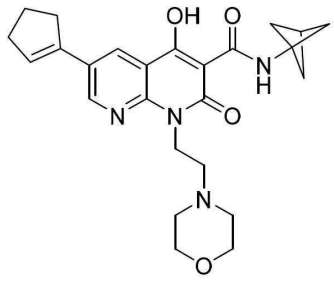
[2055] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.19 (s, 6H), 2.56 (s, 1H), 3.17 (br s, 2H), 3.45-3.54 (m, 2H), 3.67 (br d, J=11.38 Hz, 2H), 3.72-3.83 (m, 2H), 3.99 (br d, J=11.51 Hz, 2H), 4.81 (br t, J=6.07 Hz, 2H), 8.35 (br d, J=5.75 Hz, 2H), 8.91 (br d, J=6.25 Hz, 2H), 8.96 (d, J=2.38 Hz, 1H), 9.38 (d, J=2.50 Hz, 1H), 10.41 (br s, 1H), 10.89 (br d, J=8.88 Hz, 1H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 462.1 $(M+H)^+$, Rt:1.810 분.

[2056] **LCMS 방법**

[2057] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로

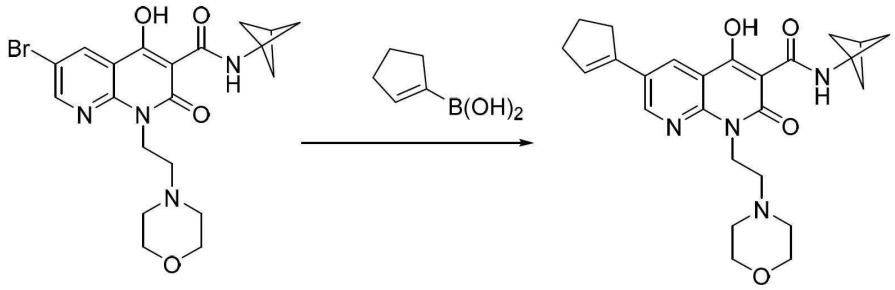
마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2058] **실시예 125 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(사이클로펜트-1-엔-1-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 125)의 합성**



[2059]

[2060] **N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(사이클로펜트-1-엔-1-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2061]

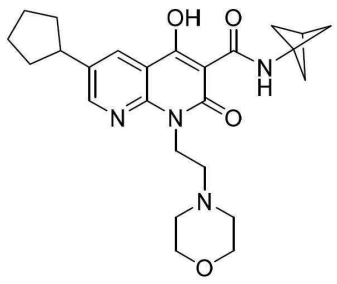
[2062] 디옥산(1 mL) 및 H_2O(0.2 mL) 중 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3- 카복스아미드(100 mg, 215.83 μmol, 1 당량) 및 사이클로펜텐-1-일보론산(84.56 mg, 755.41 mmol, 3.5 당량)의 혼합물에 K_2CO_3(89.49 mg, 647.49 mmol, 3 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(15.79 mg, 21.58 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 2시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC (HCl 조건)로 정제하여 원하는 화합물(55 mg, 116.95 mmol, 54.19% 수율, 95.8% 순도)을 수득하였다.

[2063] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.04-2.14 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.54 (s, 1H), 2.61 (br t, J=6.23 Hz, 2H), 2.74-2.83 (m, 2H), 2.97-3.10 (m, 2H), 3.32-3.43 (m, 2H), 3.62-3.76 (m, 2H), 4.01 (br dd, J=12.35, 1.71 Hz, 2H), 4.34-4.46 (m, 2H), 5.02 (br s, 2H), 6.38 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 10.25 (s, 1H), 13.34-13.74 (m, 1H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 451.2 $(M+H)^+$, Rt:2.506 분.

[2064] **LCMS 방법**

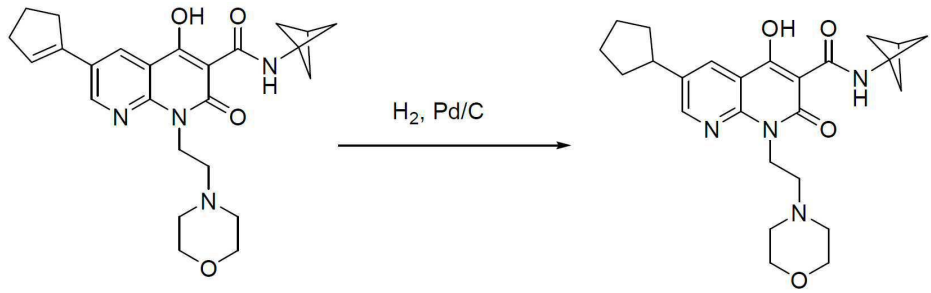
[2065] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2066] **실시예 126 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-사이클로펜틸-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 126)의 합성**



[2067]

[2068] **N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-사이클로펜틸-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2069]

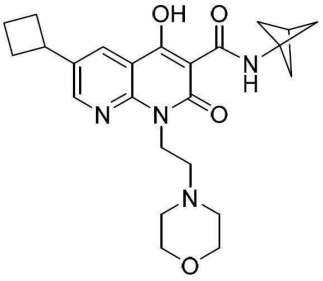
[2070] THF(5 mL) 중 Pd/C(1 mg, 110.98 mmol, 10% 순도, 1 당량)의 혼합물에 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(사이클로펜트-1-엔-1-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(50 mg, 110.98 mmol, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 2시간 동안 H_2(15 psi) 하에 교반하였다. 반응물을 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC (중성 조건)로 정제하여 원하는 화합물(16 mg, 34.68 mmol, 31.25% 수율, 98.1% 순도)을 수득하였다.

[2071] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.59-1.70 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 2H), 1.85-1.97 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.54 (s, 1H), 2.98-3.19 (m, 3H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.68 (br d, J=11.98 Hz, 2H), 4.01 (dd, J=12.72, 2.69 Hz, 2H), 4.37 (br t, J=11.80 Hz, 2H), 5.02 (t, J=6.85 Hz, 2H), 8.36 (d, J=2.32 Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.32 Hz, 1H), 10.23 (s, 1H), 13.35-13.55 (m, 1H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 453.1 $(M+H)^+$, Rt:2.518 분.

[2072] **LCMS 방법**

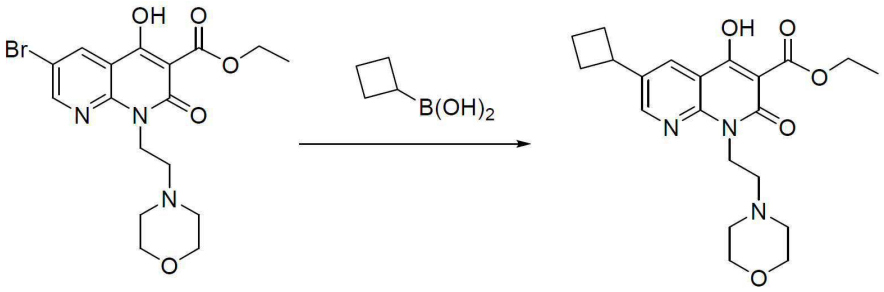
[2073] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2074] **실시예 127 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-사이클로부틸-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 127)의 합성**



[2075]

[2076] **단계 1. 에틸 6-사이클로부틸-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**



[2077]

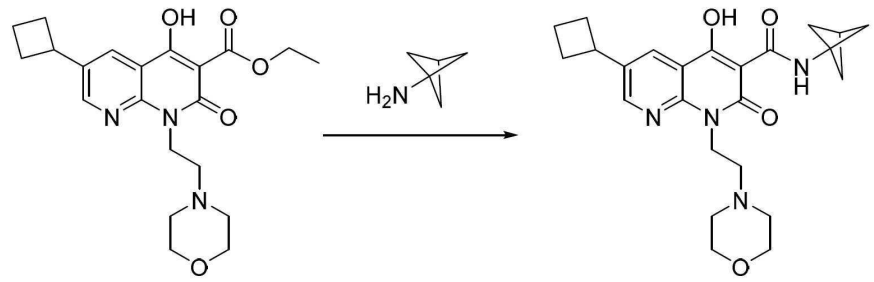
[2078] 톨루엔(2 mL) 및 H_2O(0.5 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(100 mg, 234.60 mmol, 1 당량) 및 사이클로부틸보론산(234.42 mg, 2.35 mmol, 10 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(152.87 mg, 469.20 mmol, 2 당량) 및 DTBPF $PdCl_2$(15.29 mg, 23.46 mmol, 0.1 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 12시간 동안 N_2 하에 교반하였다. 하나의 추가 바이알을 전술된 바와 같이 설정하고 2개의 반응 혼합물을 모두 합하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC (중성 조건)로 정제하여 원하는 화합물(3 mg, 7.47 mmol, 3.19% 수율)을 수득하였다.

[2079] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 402.2 $(M+H)^+$, Rt:1.816 분.

[2080] **LCMS 방법**

[2081] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2082] **단계 2. N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-사이클로부틸-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2083]

[2084] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 6-사이클로부틸-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(3 mg, 7.47 mmol, 1 당량) 및 비사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민(983.06 mg, 8.22 mmol, 1.1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(965.81 ug, 7.47 mmol, 1.30 mL, 1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하였다. 잔사를 분취용 HPLC (HCl 조건)로 정제하여 원하는 화합물(1.5 mg, 3.04 mmol, 40.74% 수율, 89% 순도)을 수득하였다.

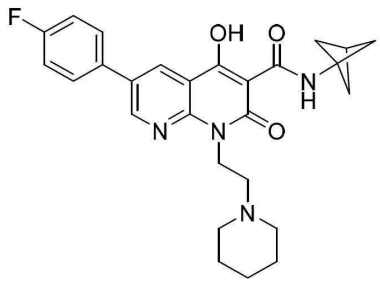
[2085] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.91-2.00 (m, 1H), 2.03-2.21 (m, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.40-2.49 (m, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.97-3.09 (m, 2H), 3.37 (br s, 2H), 3.60-3.72 (m, 3H), 4.01 (br d, J=10.76 Hz, 2H), 4.38 (br t, J=12.23 Hz, 2H), 5.00 (br t, J=6.66 Hz, 2H), 8.33 (d, J=1.83 Hz, 1H), 8.53 (d, J=2.08 Hz, 1H), 10.26 (s, 1H), 13.48 (br d, J=2.20 Hz, 1H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 439.1 $(M+H)^+$, Rt:2.449 분.

[2086] **LCMS 방법**

[2087] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레

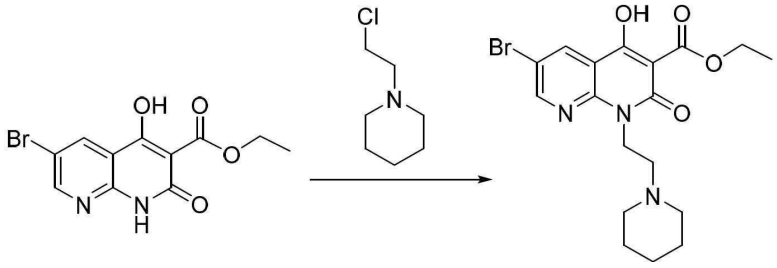
이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2088] **실시예 128 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 128)의 합성**



[2089]

[2090] **단계 1. 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**

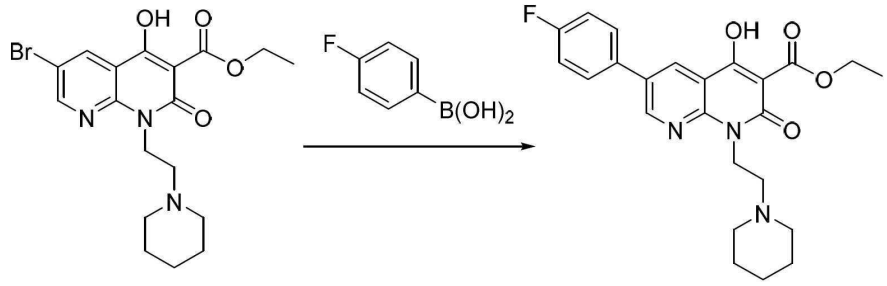


[2091]

[2092] DMF(3 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(200 mg, 638.77 mmol, 1 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(1.66 g, 5.11 mmol, 8 당량), 1-(2-클로로에틸)피페리딘(141.12 mg, 766.52 mmol, 1.2 당량, HCl)을 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트(3 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(2 mL)로 세척한 다음 건조하여 원하는 화합물(180 mg, 424.24 mmol, 66.42% 수율)을 수득하였다.

[2093] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.19 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H), 1.37 (br d, *J*=5.25 Hz, 2 H), 1.44 - 1.51 (m, 4 H), 2.26 - 2.47 (m, 6 H), 4.03 (q, *J*=7.00 Hz, 2 H), 4.17 - 4.34 (m, 2 H), 8.20 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 8.45 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H).

[2094] **단계 2. 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**

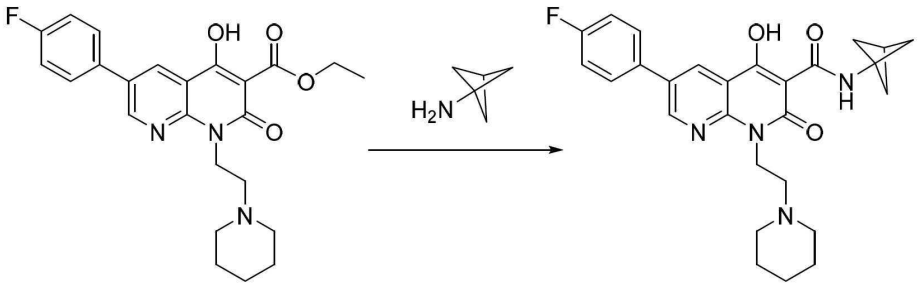


[2095]

[2096] 디옥산(2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(180 mg, 424.24 μmol, 1 당량)의 용액에 (4-플루오로페닐)보론산(71.23 mg, 509.09 mmol, 1.2 당량), K_2CO_3(175.90 mg, 1.27 mmol, 3 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(31.04 mg, 42.42 mmol, 0.1 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80*30mm*3mm; 이동상: [물(0.04%HCl)-ACN];B%: 20%-45%, 8분)로 정제하여 원하는 화합물(40 mg, 91.02 mmol, 21.45% 수율)을 수득하였다.

[2097] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.50 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H), 1.78 - 1.97 (m, 3 H), 2.25 - 2.52 (m, 2 H), 2.72 - 2.99 (m, 2 H), 3.35 (br s, 2 H), 3.75 (br d, *J*=11.76 Hz, 2 H), 4.56 (q, *J*=7.13 Hz, 2 H), 5.02 (br dd, *J*=7.82, 6.32 Hz, 2 H), 7.18 - 7.25 (m, 2 H), 7.55 - 7.65 (m, 2 H), 8.58 (d, *J*=2.25 Hz, 1 H), 8.92 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H), 12.45 - 12.72 (m, 1 H), 14.44 (s, 1 H).

[2098] **단계 3. N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1,2 -디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[2099] 

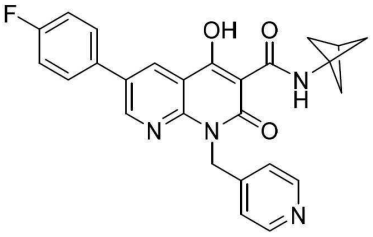
[2100] 톨루엔(1 mL) 중 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(피페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(40 mg, 84.04 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(43.45 mg, 336.18 mmol, 58.55 mL, 4 당량) 및 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민(10.05 mg, 84.04 mmol, 1 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(29.5 mg, 61.90 mmol, 73.66% 수율, 100% 순도)을 수득하였다.

[2101] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.54 - 1.66 (m, 6 H), 2.23 (s, 6 H), 2.30 - 2.98 (m, 7 H), 4.50 - 4.92 (m, 2 H), 7.21 (br t, *J*=8.50 Hz, 2 H), 7.63 (dd, *J*=8.51, 5.25 Hz, 2 H), 8.59 (d, *J*=2.25 Hz, 1 H), 8.89 (d, *J*=2.25 Hz, 1 H), 10.23 - 10.73 (m, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 477.1 $(M+H)^+$, Rt:2.539 분.

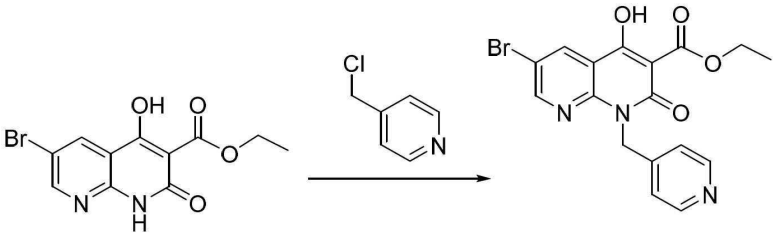
[2102] **LCMS 방법**

[2103] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2104] **실시예 129 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(피리딘-4-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 129)의 합성**

[2105] 

[2106] **단계 1. 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1-(피리딘-4-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**

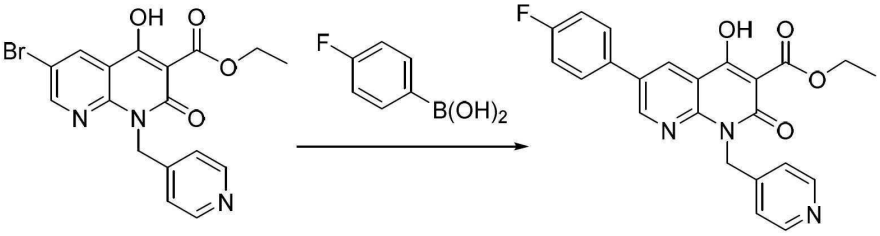


[2107]

[2108] DMF(3 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(200 mg, 638.77 mmol, 1 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(1.66 g, 5.11 mmol, 8 당량), 4-(클로로메틸)피리딘(125.73 mg, 766.52 mmol, 1.2 당량, HCl)을 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트(3 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(2 mL)로 세척한 다음 건조하여 원하는 화합물(180 mg, 445.31 mmol, 69.71% 수율)을 수득하였다.

[2109] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.19 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H), 4.04 (q, *J*=7.13 Hz, 2 H), 5.38 (s, 2 H), 7.09 (d, *J*=6.00 Hz, 2 H), 8.26 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H), 8.36 - 8.44 (m, 3 H).

[2110] **단계 2. 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(피리딘-4-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**

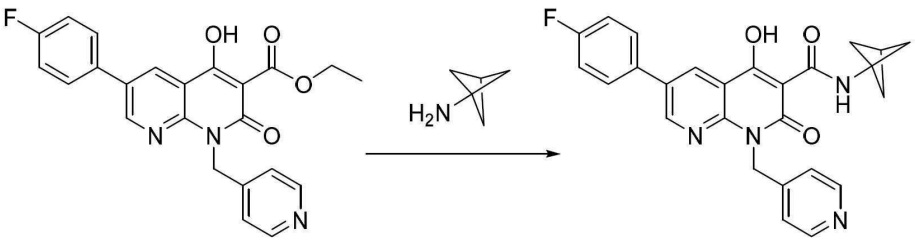


[2111]

[2112] 디옥산(2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1-(피리딘-4-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(180 mg, 445.31 mmol, 1 당량)의 용액에 (4-플루오로페닐)보론산(74.77 mg, 534.37 mmol, 1.2 당량), K_2CO_3(184.64 mg, 1.34 mmol, 3 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(32.58 mg, 44.53 mmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80*30mm*3mm; 이동상: [물(0.04%HCl)-ACN];B%: 20%-45%, 8분)로 정제하여 원하는 화합물(40 mg, 95.37 mmol, 21.42% 수율)을 수득하였다.

[2113] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.48 - 1.52 (m, 3 H), 4.56 (q, *J*=7.34 Hz, 2 H), 5.90 (br s, 2 H), 7.19 - 7.26 (m, 3 H), 7.60 (br s, 2 H), 7.81 - 8.09 (m, 2 H), 8.64 (s, 2 H), 8.85 (br d, *J*=1.13 Hz, 1 H), 14.60 (s, 1 H).

[2114] **단계 3. N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(피리딘-4-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2115]

[2116] 톨루엔(0.5 mL) 중 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(피리딘-4-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(31 mg, 68.00 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(35.15 mg, 272.01 mmol, 47.38 uL, 4 당량) 및 비사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민(9.76 mg, 81.60 mmol, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 120

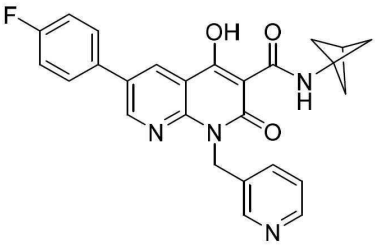
℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(16.4 mg, 35.93 mmol, 52.83% 수율, 100% 순도)을 수득하였다.

[2117] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.16 - 2.25 (m, 6 H), 2.54 (s, 1 H), 5.76 (s, 2 H), 7.18 - 7.23 (m, 2 H), 7.33 (br d, *J*=4.88 Hz, 2 H), 7.62 (dd, *J*=8.50, 5.25 Hz, 2 H), 8.55 (br d, *J*=4.75 Hz, 2 H), 8.65 (d, *J*=2.25 Hz, 1 H), 8.85 (d, *J*=2.13 Hz, 1 H), 10.34 (s, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 457.1 $(M+H)^+$, Rt:2.572 분.

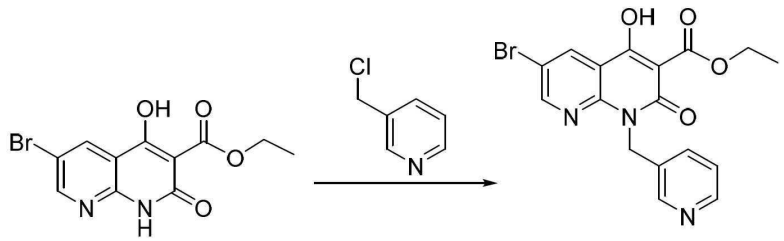
[2118] **LCMS 방법**

[2119] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2120] **실시예 130 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 130)의 합성**

[2121] 

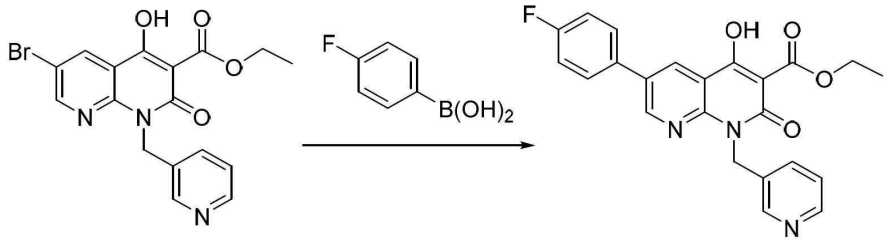
[2122] **단계 1. 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**

[2123] 

[2124] DMF(3 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(200 mg, 638.77 mmol, 1 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(1.66 g, 5.11 mmol, 8 당량), 4-(클로로메틸)피리딘(125.73 mg, 766.52 mmol, 1.2 당량, HCl)을 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트(3 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 에틸 아세테이트(2 mL)로 세척한 다음 건조하여 원하는 화합물(180 mg, 445.31 mmol, 69.71% 수율)을 수득하였다.

[2125] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.19 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H), 4.05 (q, *J*=7.21 Hz, 2 H), 5.39 (s, 2 H), 7.26 (dd, *J*=7.69, 4.82 Hz, 1 H), 7.57 (br d, *J*=7.88 Hz, 1 H), 8.25 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H), 8.38 (br d, *J*=4.50 Hz, 1 H), 8.44 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H), 8.49 (s, 1 H).

[2126] **단계 2. 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**

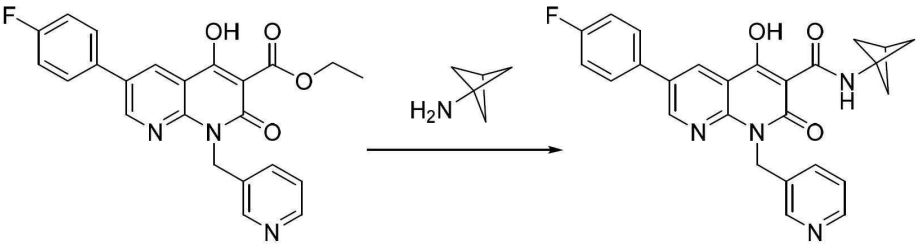


[2127]

[2128] 디옥산(2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(180 mg, 445.31 mmol, 1 당량)의 용액에 (4-플루오로페닐)보론산(74.77 mg, 534.37 mmol, 1.2 당량), K_2CO_3(184.64 mg, 1.34 mmol, 3 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(32.58 mg, 44.53 mmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 디옥산으로 세척한 다음 건조하여 원하는 화합물(40 mg, 95.37 mmol, 21.42% 수율)을 수득하였다.

[2129] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.22 (t, *J*=7.13 Hz, 3 H), 4.09 (q, *J*=7.13 Hz, 2 H), 5.52 (s, 2 H), 7.24 - 7.34 (m, 3 H), 7.67 (dt, *J*=7.85, 1.89 Hz, 1 H), 7.71 - 7.77 (m, 2 H), 8.37 (dd, *J*=4.75, 1.63 Hz, 1 H), 8.46 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 8.60 (d, *J*=1.75 Hz, 1 H), 8.65 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H).

[2130] **단계 3. N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(피리딘-3-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2131]

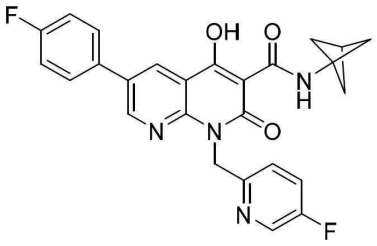
[2132] 톨루엔(0.5 mL) 중 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(피리딘-4-일메틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(31 mg, 73.91 mmol, 1 당량)의 용액에 DIEA(38.21 mg, 295.66 mmol, 51.50 mL, 4 당량) 및 비사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민(10.61 mg, 88.70 mmol, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(6.1 mg, 13.07 mmol, 17.68% 수율, 97.8% 순도)을 수득하였다.

[2133] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.23 (s, 6 H), 2.54 (s, 1 H), 5.74 (s, 2 H), 7.14 - 7.26 (m, 3 H), 7.62 (dd, *J*=8.63, 5.25 Hz, 2 H), 7.79 (br d, *J*=8.00 Hz, 1 H), 8.50 (dd, *J*=4.82, 1.19 Hz, 1 H), 8.61 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H), 8.80 (d, *J*=1.38 Hz, 1 H), 8.90 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H), 10.35 - 10.54 (m, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 457.1 $(M+H)^+$, Rt: 2.638 분.

[2134] **LCMS 방법**

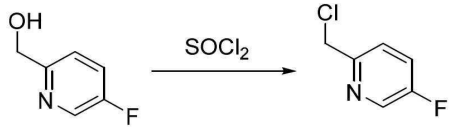
[2135] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2136] **실시예 131 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 131)의 합성**



[2137]

[2138] **단계 1. 2-(클로로메틸)-5-플루오로피리딘의 제조**

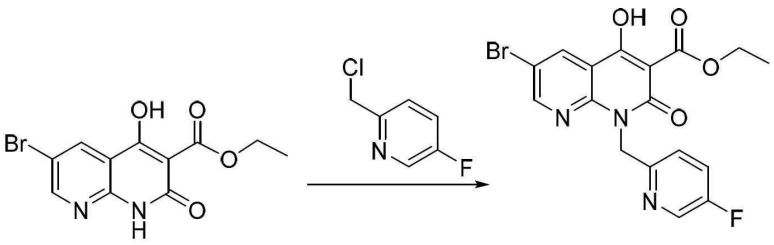


[2139]

[2140] $CHCl_3$(3 mL) 중 알코올(300 mg, 2360.04 mmol, 1 당량)의 용액에 $CHCl_3$(1.5 mL) 중 $SOCl_2$(421.17 mg, 3.54 mmol, 85.60 mL, 1.5 당량)의 용액을 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(300 mg, 2.06 mmol, 87.33% 수율)을 수득하였다.

[2141] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.65 (dd, *J*=8.63, 4.50 Hz, 1 H) 7.79 (td, *J*=8.69, 2.88 Hz, 1 H) 8.57 (d, *J*=3.00 Hz, 1 H).

[2142] **단계 2. 에틸 6-브로모-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**

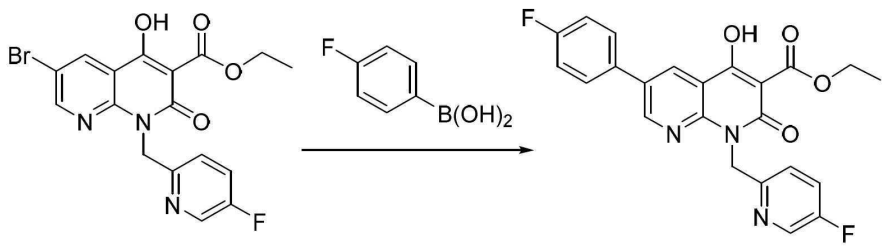


[2143]

[2144] DMF(2 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(200 mg, 638.67 mmol, 1 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(1.67 g, 5.11 mmol, 8 당량), 2-(클로로메틸)-5-플루오로-피리딘(162.78 mg, 0.89 mmol, 1.4 당량, HCl)을 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 50℃에서 11시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트(5 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(100 mg, 157.90 mmol, 25.22% 수율)을 수득하였다.

[2145] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.19 (t, *J*=7.04 Hz, 3 H), 4.05 (q, *J*=7.04 Hz, 2 H), 5.46 (s, 2 H), 6.95 (dd, *J*=8.66, 4.40 Hz, 1 H), 7.56 (td, *J*=8.80, 2.93 Hz, 1 H), 8.27 (d, *J*=2.64 Hz, 1 H), 8.34 - 8.38 (m, 1 H), 8.44 (d, *J*=2.93 Hz, 1 H).

[2146] **단계 3. 에틸 6-(4-플루오로페닐)-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**



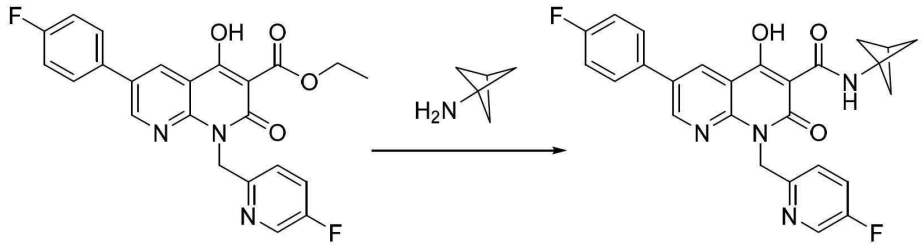
[2147]

[2148] 디옥산(1 mL) 및 물(0.1 mL) 중 에틸 6-브로모-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하

이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(100 mg, 157.90 mmol, 1 당량)의 용액에 (4-플루오로페닐)보론산(39.77 mg, 284.22 mmol, 1.2 당량), K_2CO_3(98.21 mg, 710 mmol, 3 당량) 및 Pd(dppf)Cl_2(17.33 mg, 23.63 mmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80*30mm*3mm; 이동상: [물(0.04%HCl)-ACN];B%: 25%-40%, 8분)로 정제하여 원하는 화합물(30 mg, 68.59 mmol, 28.96% 수율)을 수득하였다.

[2149] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.21 (d, *J*=7.00 Hz, 3 H), 4.05 (q, *J*=7.05 Hz, 2 H), 5.53 (s, 2 H), 6.94 (dd, *J*=8.82, 4.44 Hz, 1 H), 7.29 - 7.33 (m, 2 H), 7.52 - 7.58 (m, 1 H), 7.67 - 7.73 (m, 2 H), 8.42 (d, *J*=2.63 Hz, 1 H), 8.45 (d, *J*=2.88 Hz, 1 H), 8.59 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H).

[2150] 단계 4. N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-하이드록시-2-옥소-1,2 -디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조

[2151] 

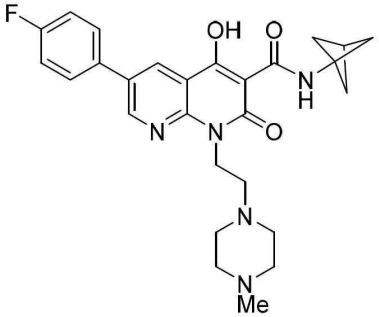
[2152] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 6-(4-플루오로페닐)-1-((5-플루오로피리딘-2-일)메틸)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(30 mg, 63.31 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(32.73 mg, 253.24 mmol, 44.11 uL, 4 당량) 및 비사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민(11.36 mg, 94.97 mmol, 1.5 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5mm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 50%-85%, 10분)로 정제하여 원하는 화합물(4.7 mg, 9.91 mmol, 15.65% 수율, 100% 순도)을 수득하였다.

[2153] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.21 (s, 6 H), 2.52 (s, 1 H), 5.86 (s, 2 H), 7.15 - 7.25 (m, 3 H), 7.30 - 7.37 (m, 1 H), 7.58 - 7.63 (m, 2 H), 8.39 (d, *J*=2.75 Hz, 1 H), 8.64 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H), 8.84 (d, *J*=2.50 Hz, 1 H), 10.42 (s, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 475.1 $(M+H)^+$, Rt:3.332 분.

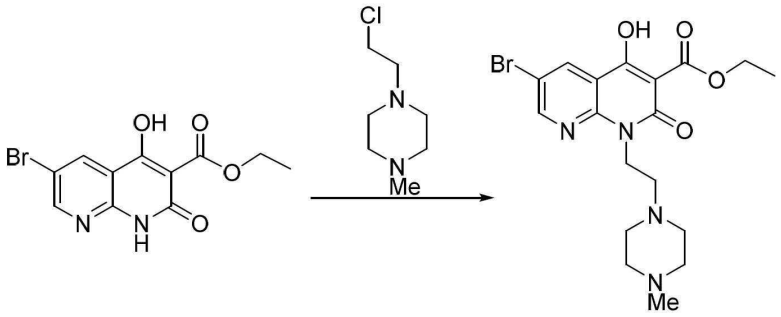
[2154] **LCMS 방법**

[2155] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2156] **실시예 132 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 132)의 합성**

[2157] 

[2158] **단계 1. 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**

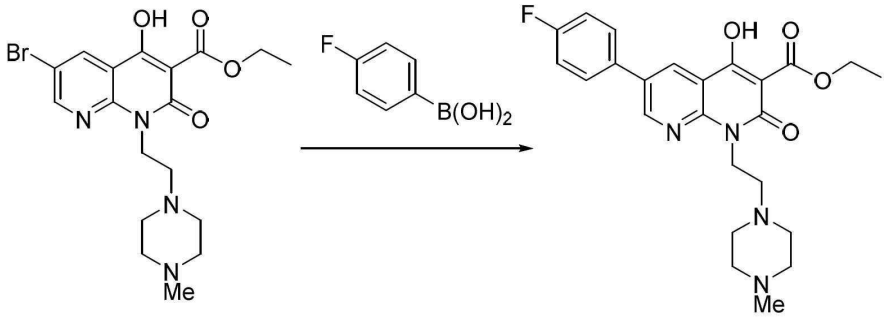


[2159]

[2160] NMP(3 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(200 mg, 638.77 mmol, 1 당량)의 용액에 NaH(76.64 mg, 1.92 mmol, 2.55e-1 mL, 60% 순도, 3 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 1-(2-클로로에틸)-4-메틸-피페라진(190.79 mg, 958.15 mmol, 1.5 당량, HCl) 및 DIEA(82.56 mg, 638.77 mmol, 111.26 mL, 1 당량)을 20℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 100℃에서 24시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80*30mm*3mm; 이동상: [물(0.04%HCl)-ACN];B%: 1%-30%, 8분)로 정제하여 원하는 화합물(80 mg, 182.11 mmol, 28.51% 수율)을 수득하였다.

[2161] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.47 (t, *J*=7.00 Hz, 3 H), 2.89 (br s, 3 H), 3.44 - 3.68 (m, 4 H), 3.91 - 4.19 (m, 6 H), 4.52 (q, *J*=7.05 Hz, 2 H), 4.85 (br t, *J*=5.19 Hz, 2 H), 8.47 - 8.73 (m, 2 H), 13.53 - 13.77 (m, 1 H), 14.39 (s, 1 H).

[2162] **단계 2. 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**



[2163]

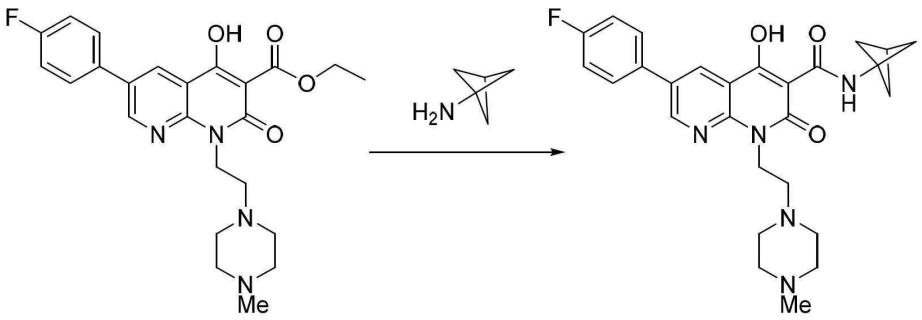
[2164] 디옥산(1 mL) 및 물(0.1 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(80 mg, 182.11 mmol, 1 당량)의 용액에 (4-플루오로페닐)보론산(30.58 mg, 218.53 mmol, 1.2 당량), K_2CO_3(75.51 mg, 546.32 mmol, 3 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(13.32 mg, 18.21 mmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10mL)에 붓고, 혼합물을 여과하고, 여액을 0℃에서 12 N 염산을 적가하여 여액을 pH = 2로 산성화하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 물로 세척한 다음 건조하여 원하는 화합물(35 mg, 71.29 μmol, 39.15% 수율, HCl)을 수득하였다.

[2165] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 455.2 $(M+H)^+$, Rt:1.434 분.

[2166] **LCMS 방법**

[2167] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2168] **단계 3. N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2169]

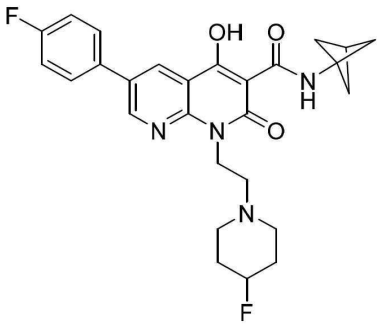
[2170] 톨루엔(0.5 mL) 중 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(4-메틸피페라진-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(35 mg, 71.29 mmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(27.64 mg, 213.87 mmol, 37.25 uL, 3 당량) 및 비사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민(10.23 mg, 85.55 mmol, 2.40 mL, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 DCM(2 mL)에 용해시킨 다음, HCl(43.32 mg, 427.74 mmol, 42.47 mL, 36% 순도, 6 당량)을 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 농축하고 동결건조하여 원하는 화합물(16.5 mg, 31.25 mmol, 43.83% 수율, 100% 순도, HCl)을 수득하였다.

[2171] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 2.24 (s, 6 H) 2.55 (s, 1 H) 2.86 - 2.95 (m, 3 H) 3.43 - 3.61 (m, 4 H) 3.91 - 4.10 (m, 4 H) 4.34 (br d, *J*=19.76 Hz, 2 H) 4.98 (br t, *J*=6.25 Hz, 2 H) 7.20 - 7.24 (m, 2 H) 7.59 - 7.65 (m, 2 H) 8.64 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H) 8.84 (d, *J*=2.38 Hz, 1 H) 10.15 (s, 1 H) 13.93 - 14.02 (m, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 492.2 $(M+H)^+$, Rt:2.423 분.

[2172] **LCMS 방법**

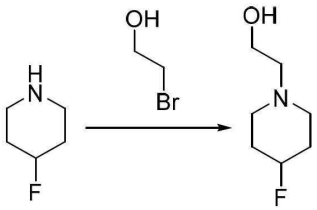
[2173] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2174] **실시예 133 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 133)의 합성**



[2175]

[2176] **단계 1. 2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에탄-1-올의 제조**



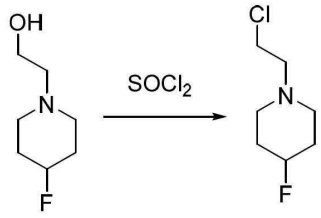
[2177]

[2178] ACN(10 mL) 중 4-플루오로피페리딘(1 g, 9.70 mmol, 1 당량)의 용액에 2-브로모에탄올(2.42 g, 19.39 mmol, 1.38 mL, 2 당량) 및 K_2CO_3(6.70 g, 48.48 mmol, 5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하

였다. 혼합물을 물(100mL)에 붓고, 에틸 아세테이트(3 × 50 mL)로 추출하고, 유기 층을 염수(30 mL)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시킨 다음 농축하여 2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에탄-1-올(500 mg, 3.40 mmol, 35.04% 수율)을 수득하였다.

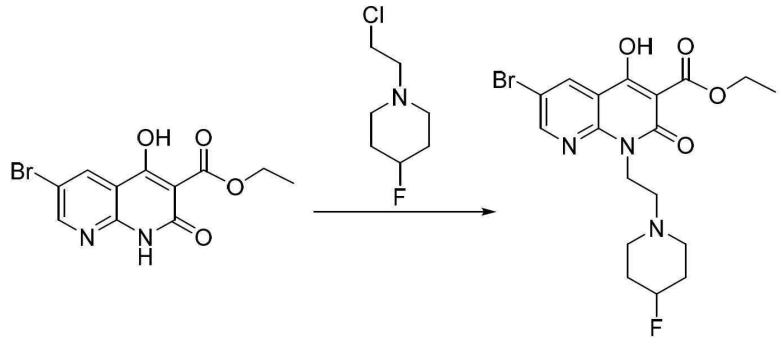
[2179] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.80 - 2.02 (m, 4 H), 2.39 - 2.52 (m, 2 H), 2.52 - 2.59 (m, 2 H), 2.61 - 2.70 (m, 2 H), 3.61 (t, *J*=5.44 Hz, 2 H), 4.58 - 4.85 (m, 1 H).

[2180] **단계 2. 1-(2-클로로에틸)-4-플루오로피페리딘의 제조**

[2181] 

[2182] DCE(2 mL) 중 2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에탄-1-올(150 mg, 1.02 mmol, 1 당량)의 용액에 $SOCl_2$(363.72 mg, 3.06 mmol, 221.78 mL, 3 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 85℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트(10 mL)로 분쇄하였다. 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(130 mg, 784.85 mmol, 77.02% 수율)을 수득하였다.

[2183] 단계 3. 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조

[2184] 

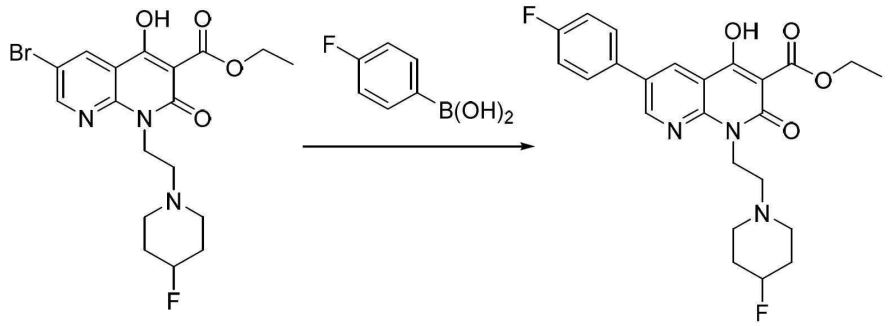
[2185] DMF(2 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(200 mg, 638.77 mmol, 1 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(1.66 g, 5.11 mmol, 8 당량), 1-(2-클로로에틸)-4-플루오로-피페리딘(322.73 mg, 1.60 mmol, 2.5 당량, HCl)을 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 50℃에서 11시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 에틸 아세테이트(5 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 원하는 화합물(120 mg, 271.32 mmol, 42.48% 수율)을 수득하였다.

[2186] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 442.2, 444.2 $(M+H)^+$, Rt:0.722 분.

[2187] **LCMS 방법**

[2188] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2189] **단계 4. 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**

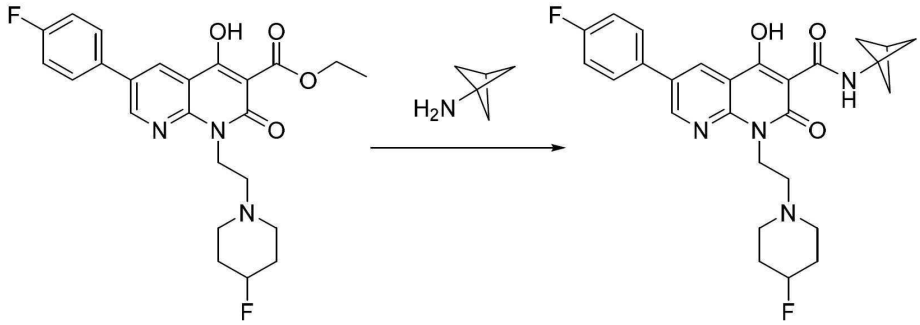


[2190]

[2191] 디옥산(2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(120 mg, 271.32 mmol, 1 당량)의 용액에 (4-플루오로페닐)보론산(45.56 mg, 325.59 mmol, 1.2 당량), K_2CO_3(112.50 mg, 813.97 mmol, 3 당량) 및 $Pd(dppf)Cl_2$(19.85 mg, 27.13 mmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Luna 80*30mm*3mm; 이동상: [물(0.04%HCl)-ACN];B%: 10%-40%, 8분)로 정제하여 원하는 화합물(80 mg, 174.88 mmol, 64.45% 수율)을 수득하였다.

[2192] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.50 (t, *J*=7.07 Hz, 3 H), 2.13 - 2.24 (m, 2 H), 2.54 - 2.87 (m, 2 H), 3.04 - 3.28 (m, 2 H), 3.40 (br d, *J*=1.25 Hz, 2 H), 3.73 (br d, *J*=10.01 Hz, 2 H), 4.55 (q, *J*=7.09 Hz, 2 H), 4.87 - 5.11 (m, 3 H), 7.20 - 7.24 (m, 2 H), 7.59 (dd, *J*=8.63, 5.13 Hz, 2 H), 8.59 (d, *J*=2.13 Hz, 1 H), 8.89 (d, *J*=2.13 Hz, 1 H), 12.44 - 12.75 (m, 1 H), 14.45 (s, 1 H).

[2193] **단계 5.N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2194]

[2195] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-(4-플루오로피페리딘-1-일)에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(40 mg, 80.98 μmol, 1 당량, HCl)의 용액에 DIEA(41.87 mg, 323.93 mmol, 56.42 mL, 4 당량) 및 스피로[2.3]헥산-5-아민(12.99 mg, 97.18 mmol, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 메탄올(2 mL)로 분쇄하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조시켜 생성물을 수득하고, 생성물을 MeOH(0.5 mL)에 용해시킨 다음 HCl(9.02 mg, 89.08 mmol, 8.85 uL, 36% 순도, 1.1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 블로우-드라이 건조 및 동결건조하여 원하는 화합물(20.2 mg, 38.81 mmol, 47.92% 수율, 97.7% 순도, HCl)을 수득하였다.

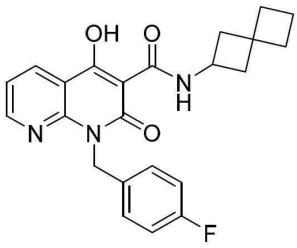
[2196] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.45 - 0.52 (m, 2 H), 0.53 - 0.61 (m, 2 H), 2.15 - 2.26 (m, 2 H), 2.37 - 2.53 (m, 4 H), 2.61 - 2.90 (m, 2 H), 3.14 - 3.32 (m, 2 H), 3.39 (br s, 2 H), 3.60 - 3.77 (m, 2 H), 4.63 - 4.78 (m, 1 H), 4.92 - 5.14 (m, 3 H), 7.20 - 7.24 (m, 2 H), 7.62 (dd, *J*=8.63, 5.25 Hz, 2 H), 8.62 (d, *J*=2.13 Hz, 1 H), 8.89 (d, *J*=2.25 Hz, 1 H), 10.22 (br d, *J*=7.25 Hz, 1 H), 12.82 - 13.26 (m, 1 H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 509.1 $(M+H)^+$, Rt:2.530 분.

[2197] **LCMS 방법**

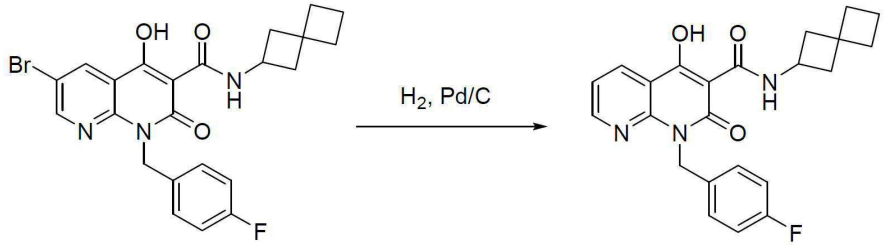
[2198] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로

마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2199] **실시예 134 - 1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 134)의 합성**

[2200] 

[2201] **1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[2202] 

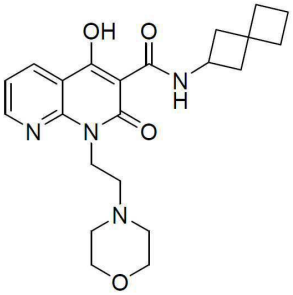
[2203] THF(1 mL) 중 Pd/C(0.01 mg, 19.13 mmol, 10% 순도, 1 당량)의 혼합물에 6-브로모-1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-2-옥소-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(10 mg, 19.13 mmol, 1 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 H_2(15 psi) 하에 교반하였다. 반응물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 원하는 화합물(1 mg, 2.45 mmol, 12.83% 수율, 100% 순도)을 수득하였다.

[2204] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.80-1.91 (m, 2H), 1.94-2.13 (m, 6H), 2.44-2.55 (m, 2H), 4.38 (sxt, J=8.00 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 6.91-7.02 (m, 2H), 7.25 (d, J=4.77 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=8.50, 5.56 Hz, 2H), 8.48 (dd, J=7.82, 1.83 Hz, 1H), 8.70 (dd, J=4.71, 1.90 Hz, 1H), 10.25 (br d, J=7.46 Hz, 1H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 408.1 $(M+H)^+$, Rt:3.530 분.

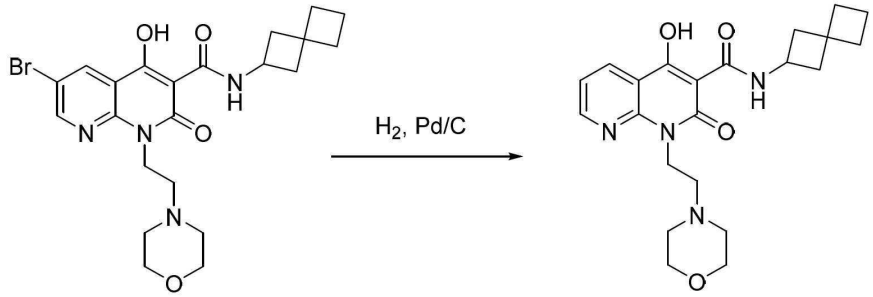
[2205] **LCMS 방법**

[2206] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2207] **실시예 135 - 4-하이드록시-2-옥소-1-(2-모르폴리노에틸)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 135)의 합성**

[2208] 

[2209] **4-하이드록시-2-옥소-1-(2-모르폴리노에틸)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2210]

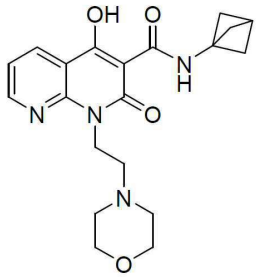
[2211] THF(1 mL) 중 Pd/C(0.01 mg, 7.58 mmol, 10% 순도, 1 당량)의 혼합물에 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-모르폴리노에틸)-N-(스피로[3.3]헵탄-2-일)-1,2-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(4 mg, 7.58 mmol, 1 당량, HCl) 및 TEA(76.68 mg, 7.58e-1 mmol, 1.05e-1 mL, 0.1 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 H_2(15 psi) 하에 교반하였다. 반응물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(중성 조건)로 정제하여 원하는 화합물(1 mg, 2.29 mmol, 30.20% 수율, 94.4% 순도)을 수득하였다.

[2212] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 1.82-1.90 (m, 2H), 1.96-2.11 (m, 6H), 2.37-2.85 (m, 8H), 3.70 (br s, 4H), 4.33-4.47 (m, 1H), 4.54-4.79 (m, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 8.46 (dd, J=7.82, 1.69 Hz, 1H), 8.69 (dd, J=4.63, 1.88 Hz, 1H), 10.20-10.37 (m, 1H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 413.2 $(M+H)^+$, Rt:3.580 분.

[2213] **LCMS 방법**

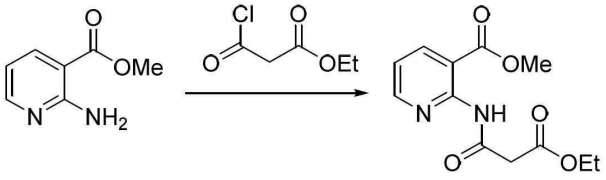
[2214] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2215] **실시예 136 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 136)의 합성**



[2216]

[2217] **단계 1. 메틸 2-[(3-에톡시-3-옥소-프로파노일)아미노]피리딘-3-카복실레이트의 제조**



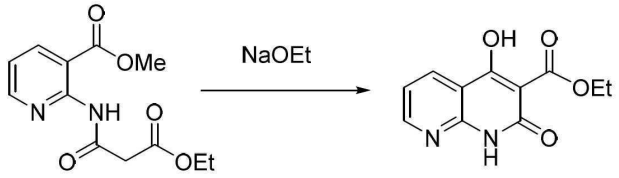
[2218]

[2219] THF(80 mL) 중 메틸 2-아미노피리딘-3-카복실레이트(2 g, 13.14 mmol, 1 당량)의 용액에 Py(1.56 g, 19.72 mmol, 1.59 mL, 1.5 당량) 및 에틸 3-클로로-3-옥소-프로파노에이트(2.37 g, 15.77 mmol, 1.98 mL, 1.2 당량)를 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 25℃에서 물 80 mL를 첨가하여 반응 혼합물을 켄칭한 다음, 에틸 아세테이트 80 mL(80 mL * 3)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수 50 mL(50 mL *2)로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조하고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 메틸

2-[(3-에톡시-3-옥소-프로파노일)아미노]피리딘-3-카복실레이트(4.1 g, 9.69 mmol, 73.69% 수율, 62.9% 순도)를 수득하였다.

[2220] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 267.0 $[M+H]^+$, Rt: 0.690 분.

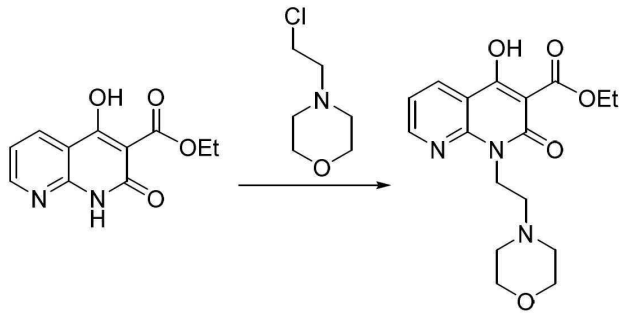
[2221] **단계 2. 에틸 4-하이드록시-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**

[2222] 

[2223] EtOH(100 mL) 중 메틸 2-[(3-에톡시-3-옥소-프로파노일)아미노]피리딘-3-카복실레이트(4.1 g, 9.69 mmol, 62.9% 순도, 1당량)의 용액에 NaOEt(2.64 g, 38.74 mmol, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 1M HCl을 적가하여 pH = 4로 산성화하고, 생성된 (침전) 고체를 여과에 의해 수집하여 에틸 4-하이드록시-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(2.2 g, 9.39 mmol, 96.98% 수율)를 수득하였다.

[2224] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 13.36 - 12.82 (m, 1H), 11.93 (br s, 1H), 8.61 (br d, **J** = 3.3 Hz, 1H), 8.32 (br d, **J** = 7.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, **J** = 4.7, 7.8 Hz, 1H), 4.33 (q, **J** = 7.1 Hz, 2H), 1.30 (t, **J** = 7.0 Hz, 3H).

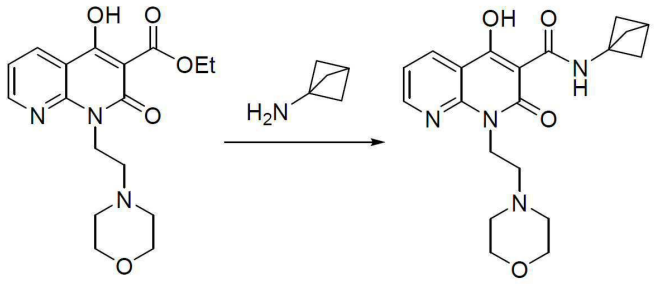
[2225] **단계 3. 에틸 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**

[2226] 

[2227] DMF(10 mL) 중 에틸 4-하이드록시-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(500 mg, 2.13 mmol, 1 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(5.56 g, 17.08 mmol, 8 당량)를 20℃에서 1시간 동안 첨가하였다. 이어서, 4-(2-클로로에틸)모르폴린(638.83 mg, 4.27 mmol, 2 당량)을 첨가하였다. 혼합물을 140℃까지 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 다음 감압 하에 농축하여 잔사를 수득하였다. 잔사를 20℃에서 0.5시간 동안 석유 에테르:에틸 아세테이트(10 ml/ 10 ml)로 분쇄하였다. 생성된 (침전) 고체를 여과에 의해 수집하여 에틸 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(650 mg, 1.87 mmol, 87.65% 수율)를 수득하였다.

[2228] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.36 (dd, **J** = 1.8, 4.6 Hz, 1H), 8.16 (dd, **J** = 1.7, 7.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, **J** = 4.7, 7.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 4.03 (q, **J** = 7.1 Hz, 2H), 3.56 (br t, **J** = 4.5 Hz, 4H), 3.33 (br s, 2H), 2.45 (br d, **J** = 5.3 Hz, 4H), 1.19 (t, **J** = 7.1 Hz, 3H).

[2229] **단계 4. N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2230]

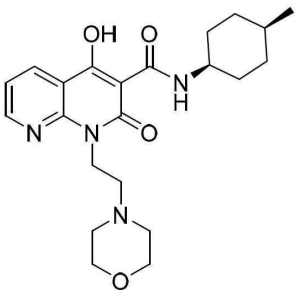
[2231] 톨루엔(4 mL) 중 비사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민(62.33 mg, 521.15 mmol, 1.2 당량, HCl) 및 에틸 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(150.86 mg, 434.29 mmol, 1 당량)의 용액에 DIEA(140.32 mg, 1.09 mmol, 189.11 mL, 2.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃까지 가열하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축하였다. 잔사를 분취형 HPLC(FA 조건; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25mm* 10mm; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 17%-37%, 9분)로 정제하고 동결건조하여 N-(1-비사이클로[1.1.1]펜타닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(45 mg, 113.57 mmol, 26.15% 수율, 97.02% 순도)를 수득하였다.

[2232] ^{1}H NMR (400 MHz, 메탄올-d4) δ = 8.74 (dd, *J* = 1.8, 4.6 Hz, 1H), 8.50 (dd, *J* = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 4.71 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 4H), 2.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.77 (br s, 4H), 2.51 (s, 1H), 2.21 (s, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 385.1 $[M+H]^+$, Rt: 0.798 분.

[2233] **LCMS 방법**

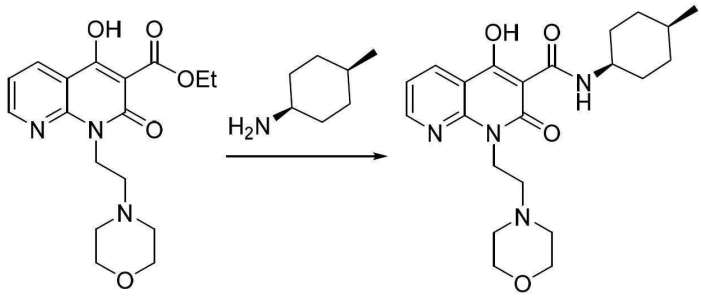
[2234] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2235] **실시예 137 - 4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 137)의 합성**



[2236]

[2237] **4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2238]

[2239] 톨루엔(2 mL) 중 에틸 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(80 mg, 230.31 mmol, 1 당량)의 혼합물에 DIPEA(74.42 mg, 575.78 mmol, 100.29 mL, 2.5 당량) 및 4-메틸사이클로헥산

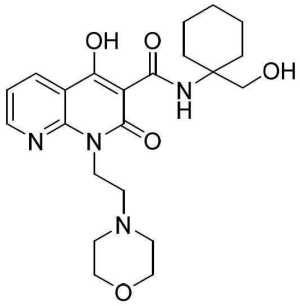
아민(34.47 mg, 230.31 mmol, 1 당량, HCl)을 20° C에서 N_2 하에 일 분획으로 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 120℃까지 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔사를 수득하였다. 잔사를 분취형 HPLC(FA 조건; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25mm* 10um; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 15%-45%, 10분)로 정제하고 동결건조하여 원하는 생성물인 4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(28 mg, 67.55 mmol, 29.33% 수율)를 수득하였다.

[2240] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.56 (br d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 1.5, 4.5 Hz, 1H), 8.46 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.44 - 7.42 (m, 1H), 4.56 (br t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.21 - 3.99 (m, 1H), 3.52 (t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.58 (br t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.48 (br s, 4H), 1.81 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.58 (m, 4H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.24 - 1.10 (m, 2H), 0.94 (d, J = 6.5 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 415.2 $[M+H]^+$, Rt: 0.777 분.

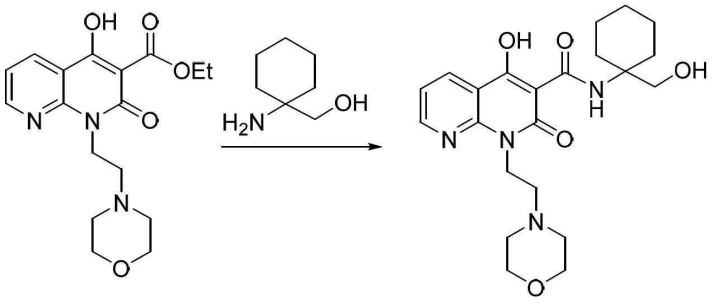
[2241] **LCMS 방법**

[2242] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2243] **실시예 138 -4-하이드록시-N-[1-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 138)의 합성**

[2244] 

[2245] 4-하이드록시-N-[1-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조

[2246] 

[2247] 톨루엔(2 mL) 중 에틸 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(80 mg, 230.31 mmol, 1 당량)의 혼합물에 (1-아미노사이클로헥실)메탄올 하이드로클로라이드(30.52 mg, 184.24 mmol, 0.8 당량) 및 DIPEA(89.30 mg, 690.92 mmol, 120.35 mL, 3 당량)을 20° C에서 일 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 120℃로 가열하고, 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔사를 수득하였다. 잔사를 분취형 HPLC(FA 조건; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25mm* 10mm; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 9%-39%, 10분)로 정제하여 화합물 4-하이드록시-N-[1-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(40 mg, 92.92 mmol, 40.34% 수율)를 수득하였다.

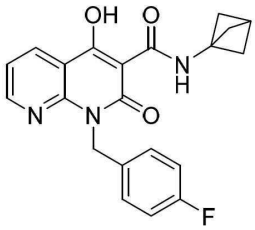
[2248] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.30 (br d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.45 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 0.74H, HCOOH), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 4.99 - 4.68 (m, 1H), 4.54 (br t, *J* = 6.4 Hz, 2H),

3.63 (s, 2H), 3.54 - 3.50 (m, 4H), 2.56 (br t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.48 (br s, 4H), 2.13 (br d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.57 (br d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 1.44 - 1.42 (m, 4H), 1.27 (br d, *J* = 2.1 Hz, 1H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 431.1 $[M+H]^+$, Rt: 0.720 분.

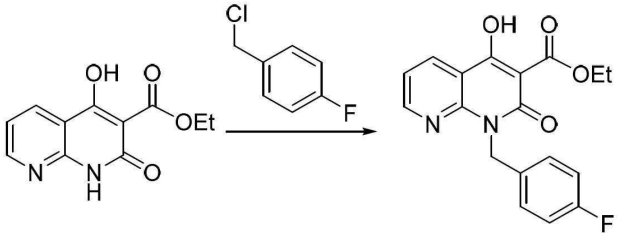
[2249] **LCMS 방법**

[2250] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2251] **실시예 139 - N-(1-비사이클로[1.1.1]펜타닐)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 139)의 합성**

[2252] 

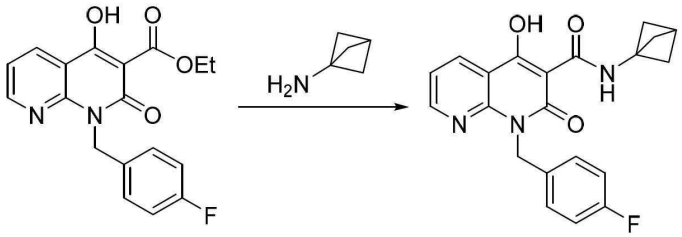
[2253] **단계 1. 에틸 1-[(4-플루오로페닐) 메틸]-4-하이드록시-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트의 제조**

[2254] 

[2255] DMF(10 mL) 중 에틸 4-하이드록시-2-옥소-1H-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(500 mg, 2.13 mmol, 1 당량)의 용액에 Cs_2CO_3(5.56 g, 17.08 mmol, 8 당량)를 20℃에서 1시간 동안 첨가하고, (브로모메틸)-4-플루오로-벤젠(807.08 mg, 4.27 mmol, 527.50 mL, 2당량)을 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 90℃에서 16시간 동안 교반하였다. 그런 다음, Cs_2CO_3(1.39 g, 4.27 mmol, 2 당량) 및 1-(브로모메틸)-4-플루오로-벤젠(403.54 mg, 2.13 mmol, 263.06 mL, 1 당량)을 첨가하고, 혼합물을 90℃에서 또 다른 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과한 다음 감압 하에 농축하여 잔사를 수득하였다. 조 생성물을 20℃에서 0.5시간 동안 석유 에테르:에틸 아세테이트(10 ml/10 ml)로 분쇄하였다. 케이크를 역상 HPLC(0.05% FA 조건; 물/ACN=45%/55%)로 정제하고 동결건조하여 에틸 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(170 mg, 496.61 mmol, 23.26% 수율)를 수득하였다.

[2256] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.70 (dd, **J** = 1.6, 4.6 Hz, 1H), 8.43 (dd, **J** = 1.7, 7.9 Hz, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.09 (t, **J** = 8.8 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.31 (q, **J** = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (t, **J** = 7.1 Hz, 3H).

[2257] **단계 2. 4-하이드록시-N-(1-비사이클로[1.1.1]펜타닐)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2258]

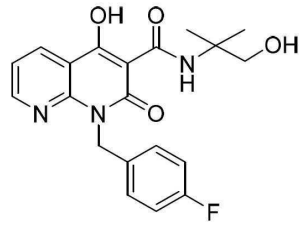
[2259] 톨루엔(3 mL) 중 에틸 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(60 mg, 175.27 μmol, 1 당량) 및 비사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민(25.15 mg, 210.33 mmol, 1.2 당량, HCl)의 용액에 DIEA(56.63 mg, 438.19 mmol, 76.32 mL, 2.5 당량)를 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축하였다. 잔사를 분취형 HPLC(FA 조건; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25mm* 10um; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 78%-100%, 10분)로 정제하고 동결건조하여 N-(1-비사이클로[1.1.1]펜타닐)-1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(28 mg, 73.80 mmol, 42.11% 수율, 100% 순도)를 수득하였다.

[2260] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.51 (br s, 1H), 8.80 (dd, *J* = 1.8, 4.6 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 4.7, 7.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 2H), 7.14 - 7.02 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 2.53 (br s, 1H), 2.15 (s, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 380.0 $[M+H]^+$, Rt: 1.134 분.

[2261] **LCMS 방법**

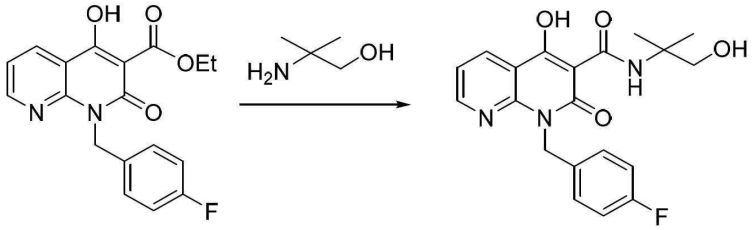
[2262] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2263] **실시예 140 - 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-N-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 140)의 합성**



[2264]

[2265] **1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-N-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2266]

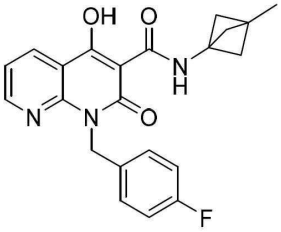
[2267] 톨루엔(2 mL) 중 에틸 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(40 mg, 116.85 mmol, 1 당량) 및 2-아미노-2-메틸-프로판-1-올(17.61 mg, 197.56 mmol, 18.85 mL, 1.69 당량)의 용액에 DIEA(37.75 mg, 292.12 mmol, 50.88 mL, 2.5 당량)를 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축하였다. 잔사를 분취형 HPLC(FA 조건; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25mm* 10mm; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 57%-77%, 10분)로 정제하고 동결건조하여 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-N-(2-하이드록시-1,1-디메틸-에틸)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(29 mg, 72.65 mmol, 62.17% 수율, 96.54% 순도)를 수득하였다.

[2268] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.36 (s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 1.7, 4.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 4.6, 7.9 Hz, 1H), 7.29 (br dd, *J* = 5.7, 8.4 Hz, 2H), 7.15 - 7.04 (m, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.16 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 386.0 $[M+H]^+$, Rt: 0.989 분.

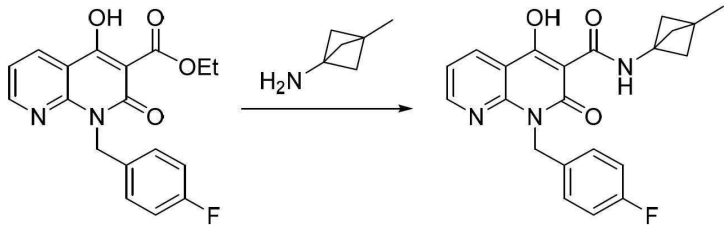
[2269] **LCMS 방법**

[2270] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2271] **실시예 141 - 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-N-(3-메틸-1-비사이클로[1.1.1]펜타닐)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 141)의 합성**

[2272] 

[2273] **1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-N-(3-메틸-1-비사이클로[1.1.1]펜타닐)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[2274] 

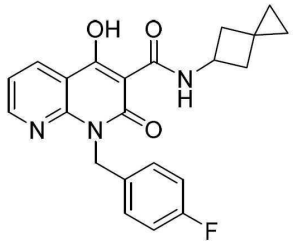
[2275] 톨루엔(2 mL) 중 에틸 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 146.06 mmol, 1 당량) 및 3-메틸비사이클로[1.1.1]펜탄- 1-아민(23.42 mg, 175.27 mmol, 1.2 당량, HCl)의 용액에 DIEA(47.19 mg, 365.15 mmol, 63.60 mL, 2.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축하였다. 잔사를 분취형 HPLC(FA 조건; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25mm* 10mm; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 85%-100%, 10분)로 정제하고 동결건조하여 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-N-(3-메틸-1-비사이클로[1.1.1]펜타닐)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(28 mg, 69.26 mmol, 47.42% 수율, 97.31% 순도)를 수득하였다.

[2276] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.48 (br s, 1H), 8.78 (br d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 4.7, 7.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 5.6, 8.6 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.24 (s, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 386.0 $[M+H]^+$, Rt: 0.989 분.

[2277] **LCMS 방법**

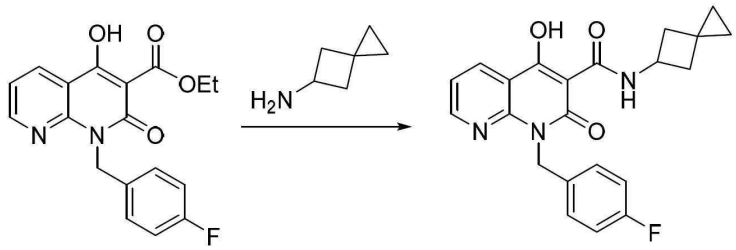
[2278] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2279] **실시예 142 - 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-N-스피로[2.3]헥산-5-일-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 142)의 합성**



[2280]

[2281] **1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-N-스피로[2.3]헥산-5-일-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**



[2282]

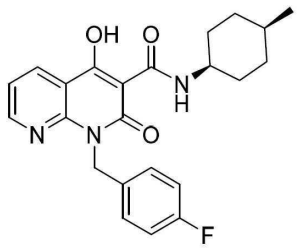
[2283] 톨루엔(2 mL) 중 에틸 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 146.06 mmol, 1 당량) 및 스피로[2.3]헥산-5-아민(23.42 mg, 175.27 mmol, 1.2 당량, HCl)의 용액에 DIEA(47.19 mg, 365.15 mmol, 63.60 mL, 2.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축하였다. 그런 다음, 잔사에 DMF 2 ml를 첨가하고 침전물을 여과하여 수집하고, 생성된 (침전) 고체를 EtOH로 20℃에서 30분 동안 분쇄하고 여과하여 수집하였다. 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-N-스피로[2.3]헥산-5-일-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(23 mg, 58.46 mmol, 40.03% 수율, 100% 순도).

[2284] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.42 (br dd, *J* = 1.7, 3.9 Hz, 1H), 8.79 (dd, *J* = 1.8, 4.6 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 1.7, 7.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 4.6, 7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 5.6, 8.6 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.64 - 4.48 (m, 1H), 2.43 - 2.27 (m, 4H), 0.54 - 0.48 (m, 2H), 0.47 - 0.40 (m, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 394.0 $[M+H]^+$, Rt: 1.146 분.

[2285] **LCMS 방법**

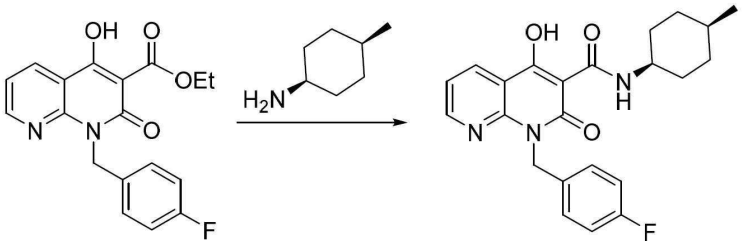
[2286] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2287] **실시예 143 - 1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 143)의 합성**



[2288]

[2289] **1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-N-((1s,4s)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[2290] 

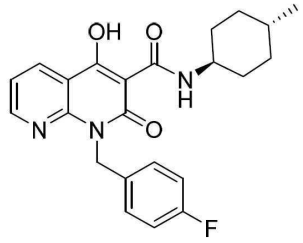
[2291] 톨루엔(2 mL) 중 에틸 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 146.06 mmol, 1 당량) 및 4-메틸사이클로헥산아민(21.86 mg, 146.06 mmol, 1 당량, HCl)의 현탁액에 DIEA(47.19 mg, 365.15 mmol, 63.60 mL, 2.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축하였다. 잔사를 분취형 HPLC(FA 조건; 컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3 mm; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 70%-100%, 10분)로 정제하고 동결건조하여 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(24 mg, 55.62 mmol, 38.08 % 수율, 94.89% 순도)를 수득하였다.

[2292] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.45 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.78 (dd, *J* = 1.6, 4.6 Hz, 1H), 8.49 (dd, *J* = 1.6, 7.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 4.6, 7.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 5.7, 8.4 Hz, 2H), 7.10 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.68 - 1.45 (m, 5H), 1.22 - 1.08 (m, 2H), 0.92 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 410.1 $[M+H]^+$, Rt: 1.201 분.

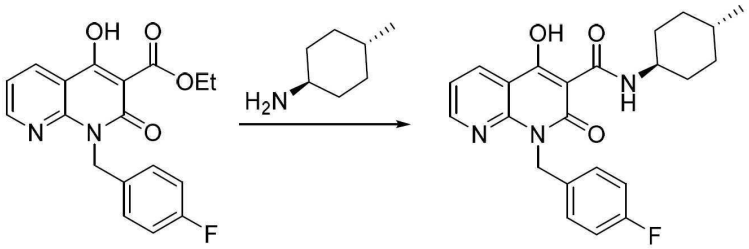
[2293] **LCMS 방법**

[2294] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2295] **실시예 144 - 1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-N-((1r,4r)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 144)의 합성**

[2296] 

[2297] **1-(4-플루오로벤질)-4-하이드록시-N-((1R,4R)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[2298] 

[2299] 톨루엔(3 mL) 중 에틸 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(45 mg, 131.46 mmol, 1 당량) 및 4-메틸사이클로헥산아민;하이드로클로라이드(19.67 mg, 131.46 mmol, 1 당량)의 용액에 DIEA(42.47 mg, 328.64 mmol, 57.24 mL, 2.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축하였다. 잔사를 분취형 HPLC(FA 조건; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25mm*

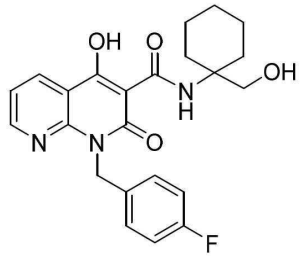
10mm; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 85%-100%, 10분)로 정제하고 동결건조하여 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-N-((1R,4R)-4-메틸사이클로헥실)-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(25 mg, 61.06 mmol, 46.45 % 수율, 100% 순도)를 수득하였다.

[2300] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.07 (br d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.78 (dd, *J* = 1.8, 4.7 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 1.9, 7.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 4.6, 7.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 2H), 7.09 (br dd, *J* = 4.6, 9.0 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 2H), 1.70 (br d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 1.45 - 1.27 (m, 3H), 1.11 - 0.96 (m, 2H), 0.88 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 410.1 $[M+H]^+$, Rt: 1.217 분.

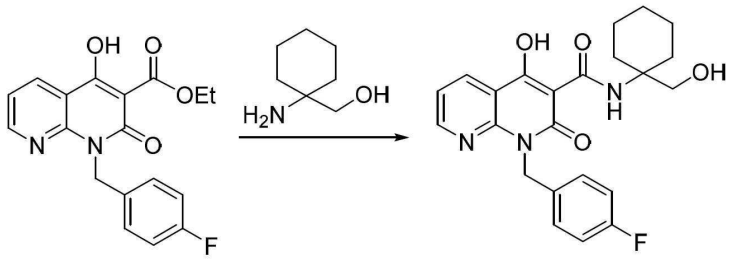
[2301] **LCMS 방법**

[2302] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2303] **실시예 145 - 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-N-[1-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 145)의 합성**

[2304] 

[2305] **1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-N-[1-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드의 제조**

[2306] 

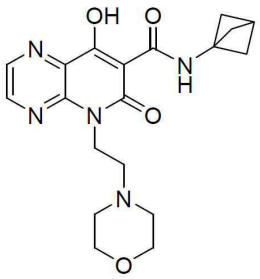
[2307] 톨루엔(1.5 mL) 중 에틸 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(40 mg, 116.85 mmol, 1 당량) 및 (1-아미노사이클로헥실)메탄올(21.29 mg, 128.53 mmol, 1.1당량, HCl)의 용액에 DIEA(37.75 mg, 292.12 mmol, 50.88 mL, 2.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축하였다. 잔사를 일차로 분취형 HPLC(FA 조건; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25mm* 10mm; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 68%-88%, 10분)로 정제하고 동결건조하였다. 이어서, 이차로 조 생성물을 분취형 HPLC(FA 조건; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25mm* 10mm; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 74%-94%, 8분)로 정제하고 동결건조하여 1-[(4-플루오로페닐)메틸]-4-하이드록시-N-[1-(하이드록시메틸)사이클로헥실]-2-옥소-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(8.6 mg, 20.11 mmol, 17.21% 수율, 99.48% 순도)를 수득하였다.

[2308] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.43 - 10.13 (m, 1H), 8.85 - 8.65 (m, 1H), 8.47 (br d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.29 (br d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.09 (br s, 2H), 5.59 (br s, 2H), 4.99 - 4.65 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.10 (br s, 2H), 1.53 (br s, 3H), 1.41 (br s, 6H), 1.23 (br s, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 426.0 $[M+H]^+$, Rt: 1.066 분.

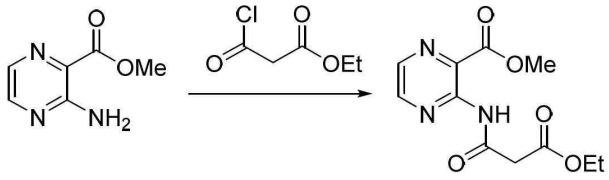
[2309] **LCMS 방법**

[2310] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2311] **실시예 146 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-8-하이드록시-5-(2-모르폴리노에틸)-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드(화합물 146)의 합성**

[2312] 

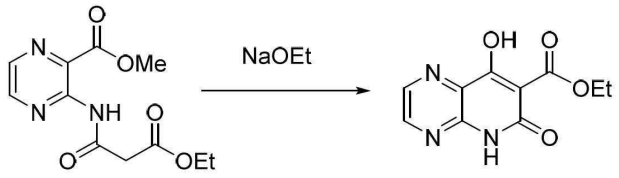
[2313] **단계 1. 메틸 3-[(3-에톡시-3-옥소-프로파노일)아미노]피라진-2-카복실레이트의 제조**

[2314] 

[2315] DCM(30 mL) 중 메틸 3-아미노피라진-2-카복실레이트(2 g, 13.06 mmol, 1 당량)의 혼합물에 DCM(5 mL) 중 에틸 3-클로로-3-옥소프로파노에이트(7.68 g, 50.94 mmol, 6.39 mL, 3.9 당량)를 0℃에서 N_2 하에 적가하였다. 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반한 다음, DIEA(5.07 g, 39.18 mmol, 6.81 mL, 3.0 당량)를 반응 혼합물에 적가하고, 첨가 후, 혼합물을 20℃로 가온하고 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔사를 수득하였다. 조 생성물인 메틸 3-[(3-에톡시-3-옥소-프로파노일)아미노]피라진-2-카복실레이트(5 g, 조질)은 추가로 정제하지 않고 다음 단계에 사용하였다.

[2316] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 268.1 $[M+H]^+$, Rt: 0.701 분.

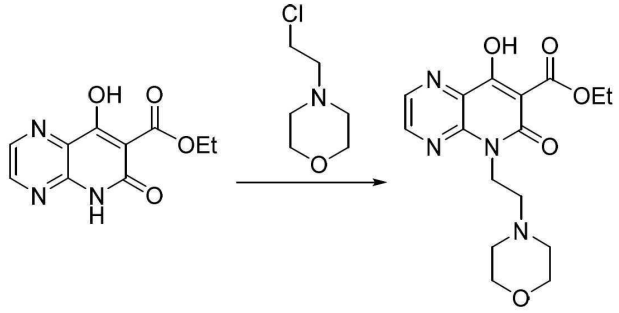
[2317] **단계 2. 에틸 8-하이드록시-6-옥소-5H-피리도[2,3-b]피라진-7-카복실레이트의 제조**

[2318] 

[2319] EtOH(35mL) 중 메틸 3-[(3-에톡시-3-옥소-프로파노일)아미노]피라진-2-카복실레이트(3.49 g, 13.07 mmol, 1 당량)의 혼합물에 EtONa(3.56 g, 52.28 mmol, 4당량)를 N_2 하에 20℃에서 일 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 80℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각하고, 이어서 물 5mL를 첨가하여 고체를 용해시킨 결과, 반응 혼합물은 징명한 용액이 되었으며, 이어서 약 10mL의 1M HCl 용액을 첨가한 다음 고체가 나타났다. 침전된 고체를 20℃에서 0.5시간 동안 교반한 후 여과하고, 물 20mL로 세척한 다음, 필터 케이크를 감압 건조하여 원하는 생성물을 수득하였다. 화합물 에틸 8-하이드록시-6-옥소-5H-피리도[2,3-b]피라진-7-카복실레이트(2.5 g, 10.63 mmol, 81.33% 수율)를 갈색 고체로 수득하였다.

[2320] 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.31 (br s, 2H), 8.68 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 4.27 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.28 (br t, J = 7.0 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 236.1 $[M+H]^+$, Rt: 0.426 분.

[2321] **단계 3. 에틸 8-하이드록시-5-(2-모르폴리노에틸)-6-옥소-피리도[2,3-b]피라진-7-카복실레이트의 제조**

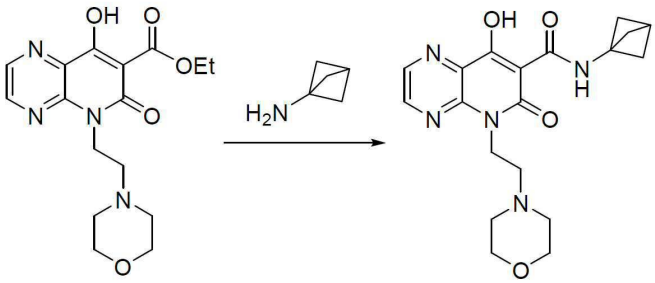


[2322]

[2323] DMF(4 mL) 중 에틸 8-하이드록시-6-옥소-5H-피리도[2,3-b]피라진-7-카복실레이트(200 mg, 850.36 mmol, 1 당량)의 혼합물에 Cs_2CO_3(2.22 g, 6.80 mmol, 8 당량)를 N_2 하에 20℃에서 일 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하고, 4-(2-클로로에틸)모르폴린(127.23 mg, 850.36 μmol, 1 당량)을 첨가한 다음, 혼합물을 12시간 동안 140℃로 가열하였다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각한 후 여과하고 DMF 5 mL로 세척한 후 농축하여 잔사를 수득하였다. 잔사에 EA 5 mL를 첨가하고, 20℃에서 30분 동안 교반하고, 고체가 형성한 후 EA를 감압 제거하여 원하는 생성물을 수득하였다. 화합물 에틸 8-하이드록시-5-(2-모르폴리노에틸)-6-옥소-피리도[2,3-b]피라진-7-카복실레이트(130 mg, 373.18 mmol, 43.89% 수율)를 수득하였다.

[2324] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.62 - 8.55 (m, 1H), 8.45 (br s, 1H), 4.37 (br t, J = 6.9 Hz, 2H) 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.67 - 3.47 (m, 4H), 2.65 - 2.53 (m, 6H), 1.24 (br t, J = 7.1 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 349.1 $[M+H]^+$, Rt: 0.633 분.

[2325] **단계 4. N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-8-하이드록시-5-(2-모르폴리노에틸)-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드의 제조**



[2326]

[2327] 톨루엔(3 mL) 중 에틸 8-하이드록시-5-(2-모폴리노에틸)-6-옥소-피리도[2,3-b]피라진-7-카복실레이트(130 mg, 373.18 mmol, 1 당량)의 혼합물에 비사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민(31.02 mg, 373.18 μmol, 1 당량) 및 DIEA(120.58 mg, 932.96 mmol, 162.51 mL, 2.5 당량)를 20℃에서 N_2 하에 일 분획으로 첨가하였다. 이어서, 혼합물을 120℃로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축하여 잔사를 수득하였다. 잔사를 분취형 HPLC(FA 조건; 컬럼: Phenomenex Synergi C18 150*25mm* 10um; 이동상: [물(0.225%FA)-ACN]; B%: 4%-34%, 10분)로 정제하고 동결건조하여 원하는 생성물을 수득하였다. 화합물 N-(1-비사이클로[1.1.1]펜타닐)-8-하이드록시-5-(2-모르폴리노에틸)-6-옥소-피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드(25.4 mg, 65.90 mmol, 17.66% 수율)를 수득하였다.

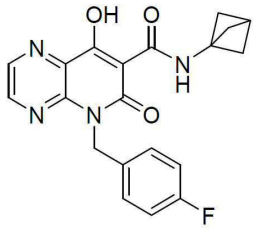
[2328] 1H NMR (EW28564-42-P1, 400 MHz, 클로로포름-d) δ = 10.36 (br s, 1H), 8.66 (s, 2H), 4.64 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.71 (br t, J = 4.3 Hz, 4H), 2.74 (br t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.66 (br s, 4H), 2.54 (s, 1H), 2.23 (s, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 386.1 $[M+H]^+$, Rt: 0. 0.667 분.

[2329] **LCMS 방법**

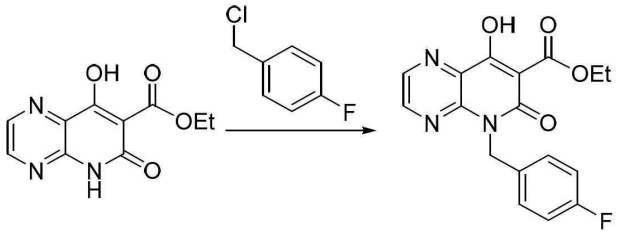
[2330] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레

이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2331] **실시예 147 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-플루오로벤질)-8-하이드록시-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드(화합물 147)의 합성**

[2332] 

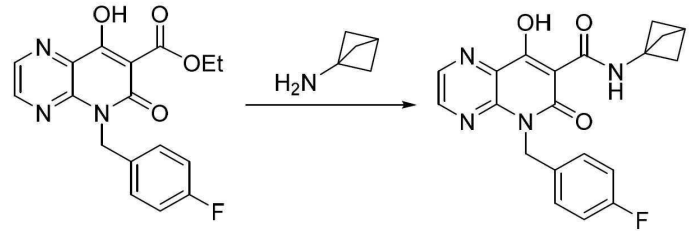
[2333] **단계 1. 에틸 5-[(4-플루오로페닐)메틸]-8-하이드록시-6-옥소-피리도[2,3-b]피라진-7-카복실레이트의 제조**

[2334] 

[2335] DMF(10 mL) 중 에틸 8-하이드록시-6-옥소-5H-피리도[2,3-b]피라진-7-카복실레이트(500 mg, 2.13 mmol, 1 당량)의 혼합물에 Cs_2CO_3(4.16 g, 12.76 mmol, 6 당량)를 N_2 하에 20℃에서 일 분획으로 첨가하였다. 혼합물을 50℃로 가열하고 50℃에서 15분 동안 교반한 다음, 1-(클로로메틸)-4-플루오로-벤젠(368.82 mg, 2.55 mmol, 304.81 mL, 1.2 당량)을 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 20℃로 냉각한 다음, 반응 혼합물을 여과하고 DMF 10mL로 세척하고, 필터 케이크를 물 5mL에 용해시키고, 1M HCl 용액 10mL를 첨가하여 pH를 3으로 조정하고, 그 결과 고체가 나타났으며, 이어서 여과하고 물 10 mL로 세척한 다음, 필터 케이크를 감압 건조하여 원하는 생성물을 수득하였다. 화합물 에틸 5-[(4-플루오로페닐)메틸]-8-하이드록시-6-옥소-피리도[2,3-b]피라진-7-카복실레이트(480 mg, 1.40 mmol, 65.77% 수율)를 회색 고체로서 수득하였다.

[2336] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.74 - 12.31 (m, 1H), 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 2H), 7.11 (t, J = 4.5, 9.0 Hz, 2H), 5.47 (s, 2H), 4.35 - 4.23 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 344.1 $[M+H]^+$, Rt: 0.993 분.

[2337] **단계 2. N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-플루오로벤질)-8-하이드록시-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드의 제조**

[2338] 

[2339] 톨루엔(5 mL) 중 에틸 5-[(4-플루오로페닐)메틸]-8-하이드록시-6-옥소-피리도[2,3-b]피라진-7-카복실레이트(200 mg, 582.57 mmol, 1당량) 및 비사이클로[1.1.1] 펜탄-1-아민(83.60 mg, 699.08 mmol, 1.2당량, HCl)의 용액에 DIEA(188.23 mg, 1.46 mmol, 253.68 mL, 2.5 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 직접 농축하였다. 잔사를 분취형 HPLC(컬럼: Unisil 3-100 C18 Ultra 150*50mm*3 mm; 이동상: [FA 조건; 물(0.225%FA)-ACN]; B%: 58%-88%, 10분)로 정제하고 동결건조하여 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-5-(4-플루오로벤질)-8-하이드록시-6-옥소-5,6-디하이드로피리도[2,3-b]피라진-7-카복스아미드(28 mg, 69.26 mmol, 47.42% 수율, 97.31% 순도)를 수득하였다.

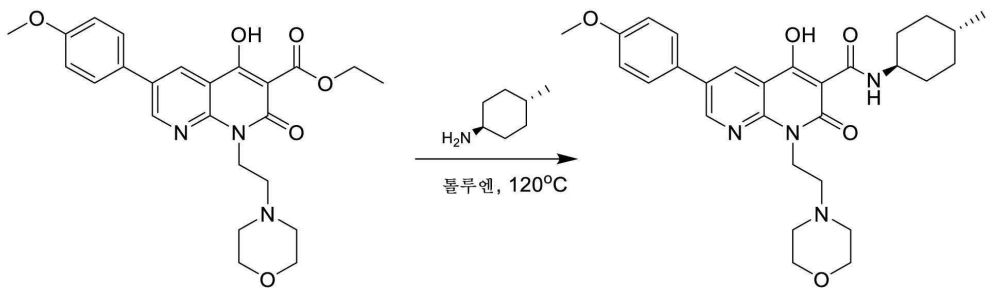
[2340] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.48 (br s, 1H), 8.78 (br d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 1.6, 7.9

Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 4.7, 7.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 5.6, 8.6 Hz, 2H), 7.08 (t, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.24 (s, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 381.0 $[M+H]^+$, Rt: 1.031 분.

[2341] **LCMS 방법**

[2342] 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD) 및 양성 전기분무 이온화이다.

[2343] **실시예 148 - 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-N-((1R,4R)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 148)의 합성**

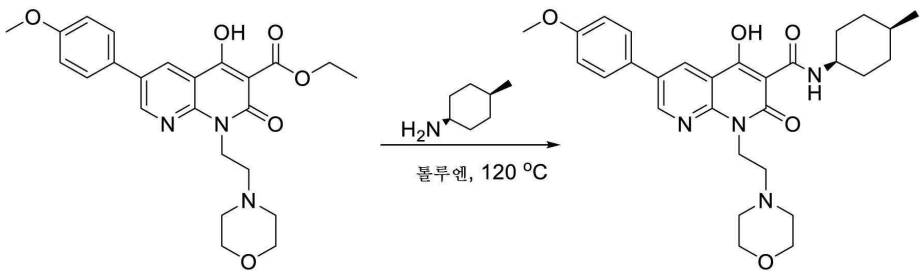
[2344] 

[2345] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 110.26 mmol, 1 당량), 트랜스-4-메틸사이클로헥산아민(19.80 mg, 132.31 mmol, 1.2 당량, HCl)의 용액에 DIEA(19.95 mg, 154.36 mmol, 26.89 uL, 1.4 당량)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 MeOH(5mL)에서 분쇄하여 여과하고, 필터 케이크를 MeOH(2mL)로 세척한 다음 건조시켰다. 고체를 DCM(0.5mL)에 용해시킨 다음 12M 염산을 적가하여 pH 2로 산성화하였다. 혼합물을 농축한 다음 동결건조하여 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-N-((1R,4R)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(33.0 mg, 62.94 mmol)를 수득하였다.

[2346] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.74 - 13.52 (m, 1H), 9.98 - 9.80 (m, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.04 (br t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.40 (br t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 3.93 - 3.83 (m, 4H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 3.14 - 3.00 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 3H), 1.17 - 1.06 (m, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI-): m/z 521.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.582 분.

[2347] LC/MS: 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다. MS 범위는 100 내지 1000이었다.

[2348] **실시예 149 - 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 149)의 합성**

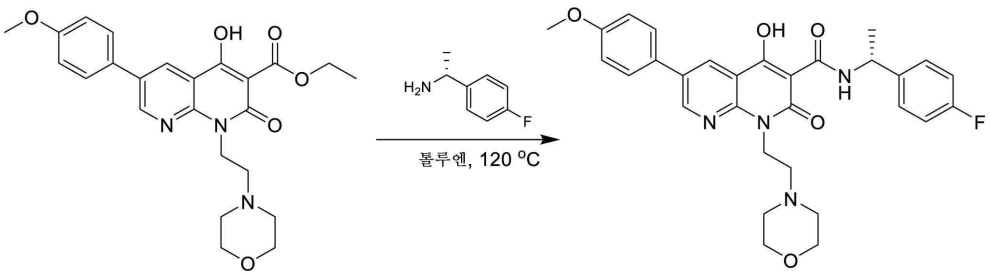
[2349] 

[2350] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(100 mg, 220.51 mmol, 1 당량)의 용액에 DIEA(34.20 mg, 264.62 mmol, 46.09 uL, 1.2 당량) 및 4-메틸사이클로헥산아민(39.60 mg, 264.62 mmol, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5um; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 75%-95%, 10분)로 정제하여 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘- 3-카복스아미드(40.2 mg, 77.22 mmol)를 수득하였다.

[2351] ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 13.69 - 13.47 (m, 1H), 10.26 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.06 (br s, 2H), 4.57 - 4.30 (m, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 4.03 (br d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 - 3.53 (m, 2H), 3.42 (br s, 2H), 3.21 - 2.98 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.60 (m, 5H), 1.35 - 1.27 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 521.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.589 분.

[2352] LC/MS: 구배는 3.4분간 0-80% B, 0.45분간 80-100% B, 0.01분간 100-0% B였고, 이어서 0.65분 동안 0% B에서 유지하였다(0.6 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 2.0 x 50 mm phenomenex Luna-C18 컬럼(5 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[2353] **실시예 150 - (R)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 150)의 합성**

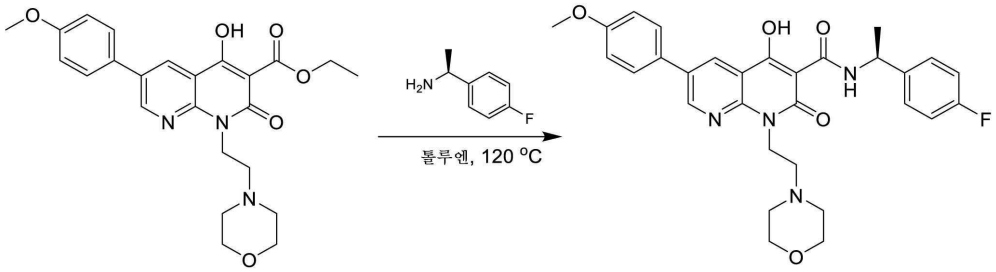
[2354] 

[2355] 톨루엔(5 mL) 중 에틸 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 110.26 mmol, 1 당량), (1R)-1-(4-플루오로페닐)에탄아민(18.41 mg, 132.31 mmol, 1.2당량)의 용액에 DIEA(1.42 mg, 11.03 mmol, 1.92 mL, 0.1 당량)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 MeOH(5mL)에서 분쇄한 다음 건조시켰다. 고체를 DCM(0.5mL)에 용해시킨 다음 12M 염산을 적가하여 pH 2로 산성화하였다. 혼합물을 농축한 다음 동결건조하여 (R)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8 -나프티리딘-3-카복스아미드(34.8 mg, 63.67 mm)를 수득하였다.

[2356] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.73 - 13.53 (m, 1H), 10.37 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 5.4, 8.5 Hz, 2H), 7.11 - 7.02 (m, 4H), 5.25 (quin, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.05 (br t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.40 (br t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 - 3.66 (m, 2H), 3.40 (br s, 2H), 3.13 - 3.00 (m, 2H), 1.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI-): m/z 547.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.455 분.

[2357] LC/MS: 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다. MS 범위는 100 내지 1000이었다.

[2358] **실시예 151 - (R)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 151)의 합성**



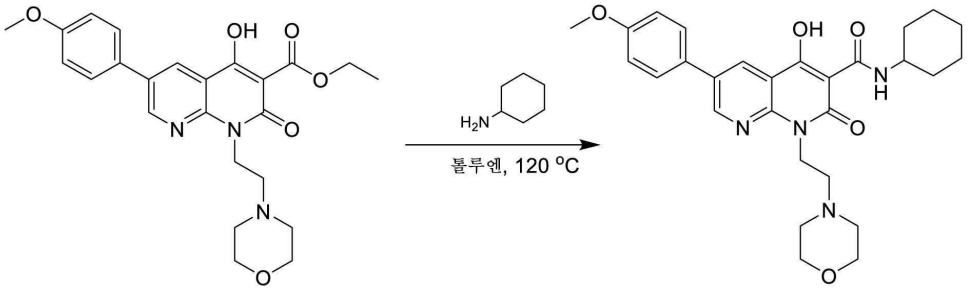
[2359]

[2360] 톨루엔(5 mL) 중 에틸 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 110.26 mmol, 1 당량), (1S)-1-(4-플루오로페닐)에탄아민(18.41 mg, 132.31 mmol, 1.2당량)의 용액에 DIEA(1.42 mg, 11.03 mmol, 1.92 mL, 0.1 당량)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 MeOH(5mL)에서 분쇄한 다음 여과하여 건조시켰다. 고체를 DCM(0.5mL)에 용해시킨 다음 12M 염산을 적가하여 pH 2로 산성화하였다. 혼합물을 농축한 다음 동결건조하여 (S)-N-(1-(4-플루오로페닐)에틸)-4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8 -나프티리딘-3-카복스아미드(34.5 mg, 63.12 mmol)를 수득하였다.

[2361] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.69 - 13.51 (m, 1H), 10.37 (br d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.90 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 5.4, 8.5 Hz, 2H), 7.13 - 7.00 (m, 4H), 5.25 (quin, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.05 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.40 (br t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 4.02 (br d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.72 (br d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.40 (br d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.07 (br d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI-): m/z 547.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.464 분.

[2362] LC/MS: 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다. MS 범위는 100 내지 1000이었다.

[2363] **실시예 152 - N-사이클로헥실-4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 152)의 합성**



[2364]

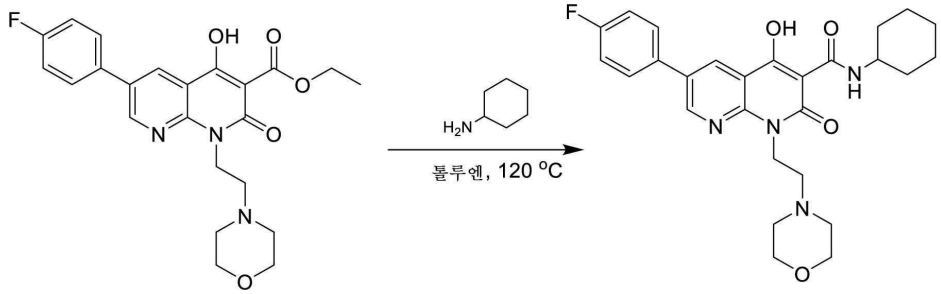
[2365] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 110.26 mmol, 1 당량), 사이클로헥산아민(12.03 mg, 121.28 mmol, 13.88 mL, 1.1 당량)의 용액에 DIEA(1.42 mg, 11.03 mmol, 1.92 mL, 0.1 당량)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 MeOH(5mL)에서 분쇄한 다음 건조시켰다. 고체를 DCM(0.5mL)에 용해시킨 다음 12M 염산을 적가하여 pH 2로 산성화하였다. 혼합물을 농축한 다음 동결건조하여 N-사이클로헥실-4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(30 mg, 59.22 mmol)를 수득하였다.

[2366] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.75 - 13.41 (m, 1H), 10.20 - 9.72 (m, 1H), 9.02 - 8.77 (m, 1H), 8.70 - 8.54 (m, 1H), 7.59 (br d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 - 6.87 (m, 2H), 5.12 - 4.94 (m, 2H), 4.47 - 4.35 (m, 2H), 4.13 - 3.93 (m, 3H), 3.91 - 3.85 (m, 3H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 3.44 - 3.33 (m, 2H), 3.17 - 3.00

(m, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.52 - 1.38 (m, 4H), 1.36 - 1.27 (m, 1H). 생성물에 대한 LCMS (ESI-): m/z 507.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.479 분.

[2367] LC/MS: 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다. MS 범위는 100 내지 1000이었다.

[2368] **실시예 153 - N-사이클로헥실-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 153)의 합성**



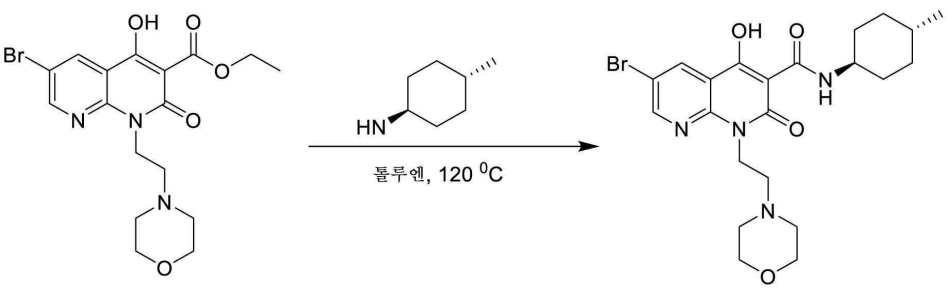
[2369]

[2370] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(60 mg, 135.92 mmol, 1당량), 사이클로헥산아민 (14.83 mg, 149.51 mmol, 17.11 mL, 1.1 당량)의 용액에 DIEA(1.76 mg, 13.59 mmol, 2.37 mL, 0.1 당량)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 MeOH(5mL)에서 분쇄한 다음 건조시켰다. 고체를 DCM(0.5mL)에 용해시킨 다음 12M 염산을 적가하여 pH 2로 산성화하였다. 혼합물을 농축한 다음 동결건조하여 N-사이클로헥실-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(57 mg, 107.34 mmol, HCl)를 수득하였다.

[2371] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.81 - 13.21 (m, 1H), 10.16 - 9.57 (m, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.74 - 7.57 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.05 (br t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.49 - 4.32 (m, 2H), 4.06 - 3.88 (m, 3H), 3.80 - 3.63 (m, 2H), 3.40 (br s, 2H), 3.18 - 2.94 (m, 2H), 2.02 (br d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 1.80 (br dd, *J* = 4.5, 9.3 Hz, 2H), 1.70 - 1.64 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 4H), 1.34 - 1.26 (m, 1H). 생성물에 대한 LCMS (ESI-): m/z 495.1 $[M+H]^+$, Rt: 2.513 분.

[2372] LC/MS: 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다. MS 범위는 100 내지 1000이었다.

[2373] **실시예 154 - 6-브로모-4-하이드록시-N-((1R,4R)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 154)의 합성**



[2374]

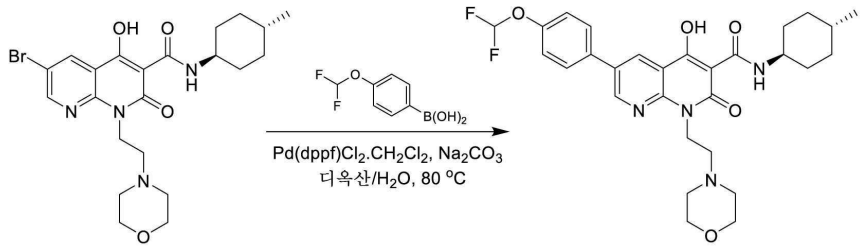
[2375] 톨루엔(3 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카

복실레이트(300 mg, 703.79 μmol, 1 eq)의 용액에 DIEA(181.92 mg, 1.41 mmol, 245.17 mL, 2 당량) 및 4-메틸사이클로헥산아민(126.40 mg, 844.55 mmol, 1.2 당량, HCl)을 첨가하였다. 혼합물을 110℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 6-브로모-4-하이드록시-N-((1R,4R)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(300 mg, 608.03 mmol)를 수득하여 추가 정제 없이 사용하였다.

[2376] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 493.2, 495.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.656 분.

[2377] LC/MS: 구배는 3.4분간 0-80% B, 0.45분간 80-100% B, 0.01분간 100-0% B였고, 이어서 0.65분 동안 0% B에서 유지하였다(0.6 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 2.0 x 50 mm phenomenex Luna-C18 컬럼(5 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[2378] **실시예 155 - 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4-하이드록시-N-((1R,4R)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 155)의 합성**



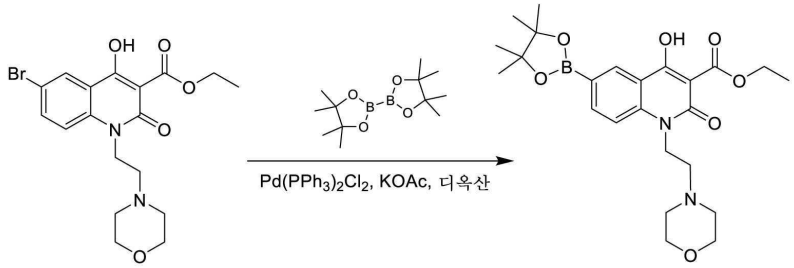
[2379]

[2380] 디옥산(2 mL) 및 물(0.2 mL) 중 6-브로모-4-하이드록시-N-((1R,4R)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(100 mg, 202.68 μmol, 1당량), [4-(디플루오로메톡시)페닐]보론산(26.66 mg, 141.87 mmol, 0.7당량), Na_2CO_3(32.22 mg, 304.02 mmol, 1.5당량)의 용액에 $Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$(16.55 mg, 20.27 mmol, 0.1 당량)를 N_2 하에 첨가하였다. 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축한 다음, 잔사를 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150*25mm*5mm; 이동상: [물(0.04%HCl)-ACN];B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4-하이드록시-N-((1R,4R)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8 -나프티리딘-3-카복스아미드(33.5 mg, 57.12 mmol)를 수득하였다.

[2381] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.84 - 13.11 (m, 1H), 10.00 - 9.70 (m, 1H), 9.05 - 8.77 (m, 1H), 8.65 (br s, 1H), 7.76 - 7.53 (m, 2H), 7.28 (br d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 6.79 - 6.38 (m, 1H), 5.22 - 4.66 (m, 2H), 4.61 - 4.27 (m, 2H), 4.25 - 3.64 (m, 5H), 3.61 - 3.27 (m, 2H), 3.23 - 2.84 (m, 2H), 2.17 - 2.00 (m, 2H), 1.81 (br d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 3H), 1.17 - 1.07 (m, 2H), 0.94 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 557.1 $[M+H]^+$, Rt: 2.668 분.

[2382] LC/MS: 구배는 3.4분간 0-80% B, 0.45분간 80-100% B, 0.01분간 100-0% B였고, 이어서 0.65분 동안 0% B에서 유지하였다(0.6 mL/분 유량). 이동상 A는 물 중 0.0375% CF_3CO_2H이었고, 이동상 B는 CH_3CN 중 0.018% CF_3CO_2H이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 2.0 x 50 mm phenomenex Luna-C18 컬럼(5 μm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화(MS)이다.

[2383] **실시예 156 - 에틸 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3 -카복실레이트(화합물 156)의 합성**



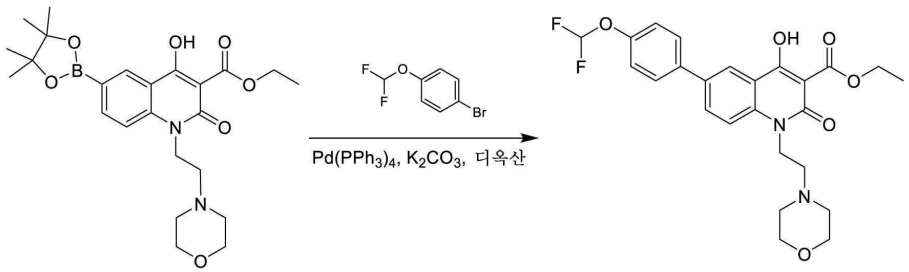
[2384]

[2385] 디옥산(10 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트(500 mg, 1.18 mmol, 1당량), BPD(2.99 g, 11.76 mmol, 10 당량), 아세트산칼륨(346.16 mg, 3.53mmol, 3당량)의 용액에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (82.52 mg, 117.57 mmol, 0.1 당량)을 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 90℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 DMF에 용해시키고, 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(NH_4HCO_3 조건)로 정제하여 에틸 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트(350 mg, 741.00 mmol)를 수득하였다.

[2386] 생성물에 대한 LCMS (ESI-): m/z 473.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.411 분.

[2387] LC/MS (크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 mm 입자)이었다.) 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.5분 내에 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분)였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.01-4.30분)이었다.

[2388] **실시예 157 - 에틸 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트(화합물 157)의 합성**



[2389]

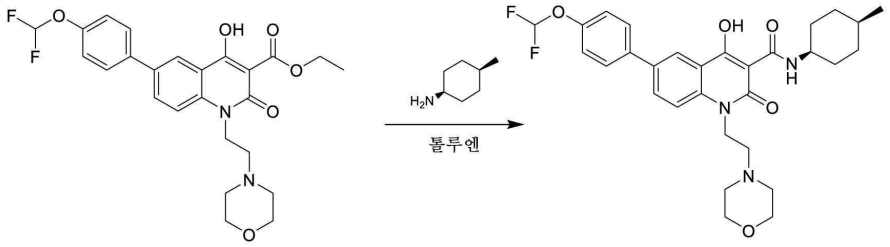
[2390] 디옥산(4 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 에틸 4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-6-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-1,2-디하이드로퀴놀린-3 -카복실레이트(300 mg, 635.14mmol, 1당량), 1-브로모-4-(디플루오로메톡시)벤젠(141.65 mg, 635.14 mmol, 86.90uL, 1.0당량), K_2CO_3(175.56 mg, 1.27 mmol, 2당량)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$(73.39 mg, 63.51 mmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 DMF에 용해시키고 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge Prep OBD C18 150*40mm*10um; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 20% -50%, 8분)로 정제하여 에틸 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트(70 mg, 143.30 mmol)를 수득하였다.

[2391] ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 2.3, 8.9 Hz, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.79 - 6.33 (m, 1H), 4.54 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.48 - 4.38 (m, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 4H), 2.72 - 2.60 (m, 6H), 1.50 (t, J = 7.1 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI-): m/z 489.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.569 분.

[2392] LC/MS: 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬

럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.MS 범위는 100 내지 1000이었다.

[2393] **실시예 158 - 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드(화합물 158)의 합성**



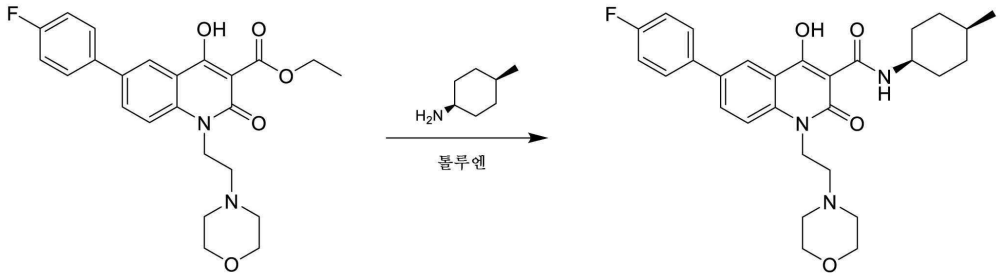
[2394]

[2395] 톨루엔(2 mL) 중 에틸 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트(58 mg, 118.74 mmol, 1당량), 시스- 4-메틸사이클로헥산아민(23.10 mg, 154.36 mmol, 1.3당량, HCl)의 용액에 DIEA (23.02 mg, 178.10 mmol, 31.02 mL, 1.5 당량)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 MeOH(5 mL)에서 분쇄하고, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 세척하고 건조하여 6-(4-(디플루오로메톡시)페닐)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드(27 mg, 47.96 mmol)을 수득하였다.

[2396] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.07 - 13.68 (m, 1H), 10.25 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.79 - 6.24 (m, 1H), 4.98 (br d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.38 - 4.21 (m, 3H), 4.08 (br d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.59 (br d, J = 11.3 Hz, 2H), 3.36 - 3.22 (m, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 1.84 (br dd, J = 4.6, 8.8 Hz, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 5H), 1.29 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.01 (d, J = 6.5 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI-): m/z 556.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.653 분.

[2397] LC/MS 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith RP-18e 25-2mm였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 4.3분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분), 95-95% B(3.00 -3.50분), 3.51분간 5% B였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 0.8 mL/분이었다.

[2398] **실시예 159 - 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드(화합물 159)의 합성**



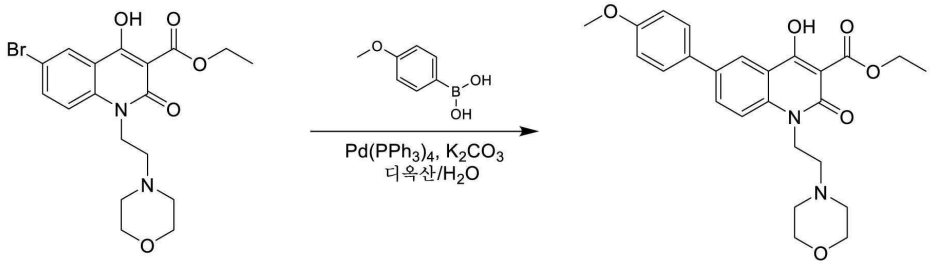
[2399]

[2400] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트(100 mg, 227.03 mmol, 1 당량), 시스-4-메틸사이클로헥산아민(40.77 mg, 272.44 μmol, 1.2 당량, HCl)의 용액에 DIEA(41.08 mg, 317.85 mmol, 55.36 mL, 1.4 당량)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 DMF에 용해시킨 다음 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 150*25mm*5mm; 이동상: [물(0.04%HCl)-ACN]; B%: 20% -50%, 8분)로 정제하여 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드(31.6 mg, 61.57 mmol)를 수득하였다.

[2401] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.00 - 13.56 (m, 1H), 10.38 - 10.14 (m, 1H), 8.40 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.23 (br d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 5.3, 8.6 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.97 (br d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 4.41 - 4.18 (m, 3H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.60 (br d, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.26 (br s, 2H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 5H), 1.36 - 1.25 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI-): m/z 508.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.613 분.

[2402] LC/MS: 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다. MS 범위는 100 내지 1000이었다.

[2403] **실시예 160 - 에틸 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트(화합물 160)의 합성**



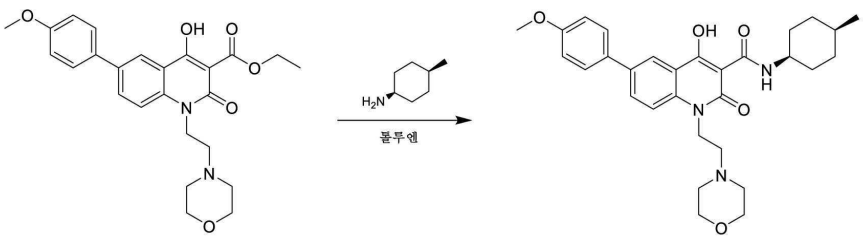
[2404]

[2405] 디옥산(10 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트(600 mg, 1.41 mmol, 1 당량), (4-메톡시페닐)보론산(257.26 mg, 1.69 mmol, 1.2 당량), K_2CO_3(584.98 mg, 4.23 mmol, 3 당량)의 용액에 $Pd(PPh_3)_4$(163.03 mg, 141.09 mmol, 0.1 당량)을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 증발시키고, 잔사를 DMF에 용해시킨 다음 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex luna C18 80*40mm*3 mm; 이동상: [물(0.04%HCl)-ACN];B%: 20%-50%, 7분)로 정제하여 에틸 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트(200 mg, 441.99 mmol)를 수득하였다.

[2406] 생성물에 대한 LCMS (ESI-): m/z 453.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.521 분.

[2407] LC/MS (크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 mm 입자)이었다.) 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.5분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분), 95% B(3.00 -3.50분), 95-5% B(3.50-4.00분)이었으며, 0.5분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[2408] **실시예 161 - 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드(화합물 161)의 합성**



[2409]

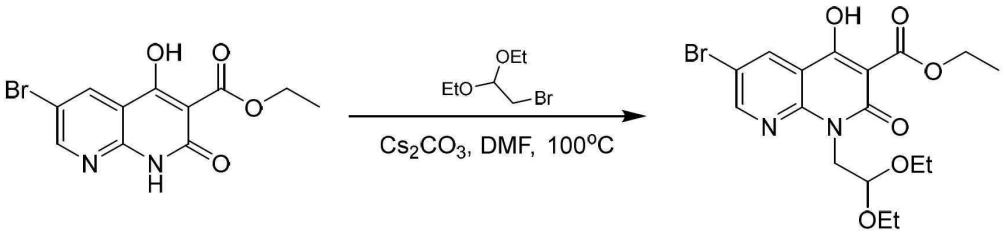
[2410] 톨루엔(1 mL) 중 에틸 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복실레이트(80 mg, 176.80 mmol, 1.08 당량), 시스-4-메틸사이클로헥산아민(29.38 mg, 196.34 mmol, 1.2당량, HCl)의 용액에 DIEA(52.86 mg, 409.03 mmol, 71.24 uL, 2.5 당량)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 1

시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 MeOH(5 mL)에서 분쇄하고, 여과하고, 필터 케이크를 MeOH로 세척하고 건조하여 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-N-((1s,4S)-4-메틸사이클로헥실)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로퀴놀린-3-카복스아미드(32.4 mg, 61.67 mmol)을 수득하였다.

[2411] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.99 - 13.73 (m, 1H), 10.28 (br d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (br d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.06 (br d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.61 (br d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.02 (br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.05 - 4.86 (m, 2H), 4.41 - 4.19 (m, 3H), 4.07 (br d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 3.34 - 3.20 (m, 2H), 3.17 - 3.03 (m, 2H), 1.84 (br dd, *J* = 5.1, 8.9 Hz, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 5H), 1.33 - 1.25 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). 생성물에 대한 LCMS (ESI-): m/z 520.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.597분.

[2412] LC/MS: 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.MS 범위는 100 내지 1000이었다.

[2413] **실시예 162 - 에틸 6-브로모-1-(2,2-디에톡시에틸)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(화합물 162)의 합성**



[2414]

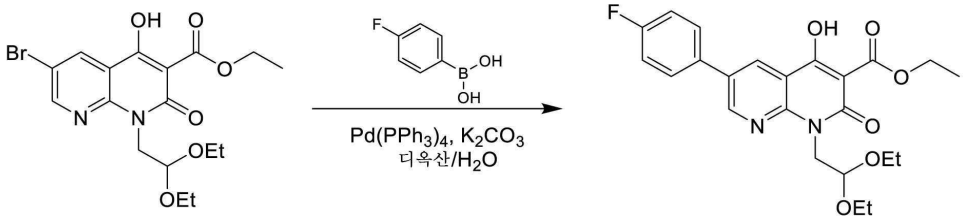
[2415] DMF(20 mL) 중 에틸 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(300 mg, 958.15 mmol, 1 당량)의 용액에 2-브로모-1,1-디에톡시-에탄(377.64 mg, 1.92 mmol, 288.28 mL, 2당량), Cs_2CO_3(3.12 g, 9.58 mmol, 10 당량)을 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 2개의 추가 바이알을 전술된 바와 같이 설정하였다. 3개의 반응 혼합물을 정제를 위해 모두 합하였다. 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5μm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 50%-80%, 8분)로 정제하여 에틸 6-브로모-1-(2,2-디에톡시에틸)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(570 mg, 1.33 mmol)를 수득하였다.

[2416] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.71 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 5.04 (br t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.65 (br d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 4.53 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.56 - 3.45 (m, 2H), 1.48 (br t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (br t, *J* = 6.9 Hz, 6H).

[2417] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 430.0 $[M+H]^+$, Rt: 1.502분.

[2418] LC/MS (크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 mm 입자)이었다.) 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.5분간 5-95% B, 0.01분간 5% B, 5-95% B(0.01-3.00분), 95% B(3.00 -3.50분), 95-5% B(3.50-4.00분)이었으며, 0.5분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[2419] **실시예 163 - 에틸 1-(2,2-디에톡시에틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(화합물 163)의 합성**



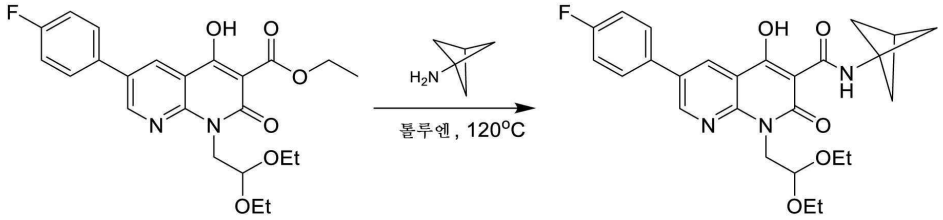
[2420]

[2421] 디옥산(10 mL) 및 H_2O(1 mL) 중 에틸 6-브로모-1-(2,2-디에톡시에틸)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트 (550 mg, 1.28 mmol, 1 당량), (4-플루오로페닐)보론산(215.13 mg, 1.54 mmol, 1.2 당량)의 용액에 K_2CO_3(531.24 mg, 3.84 mmol, 3 당량), $Pd(PPh_3)_4$(148.06 mg, 128.13 mmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 DMF에 용해시킨 다음, 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3um; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN]; B%: 15%-35%, 8분)로 정제하여 에틸 1-(2,2-디에톡시에틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(300 mg, 674.99 mmol)를 수득하였다.

[2422] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 14.54 - 14.01 (m, 1H), 8.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.51 (m, 2H), 7.21 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 5.11 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.55 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.79 (qd, J = 7.1, 9.4 Hz, 2H), 3.52 (qd, J = 7.0, 9.4 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 445.2$[M+H]^+$, Rt: 1.640분.

[2423] LC/MS (크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 mm 입자)이었다.) 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.5분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분), 95% B(3.00 -3.50분), 95-5% B(3.50-4.00분)이었으며, 0.5분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[2424] **실시예 164 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1-(2,2-디에톡시에틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1, 8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 164)의 합성**



[2425]

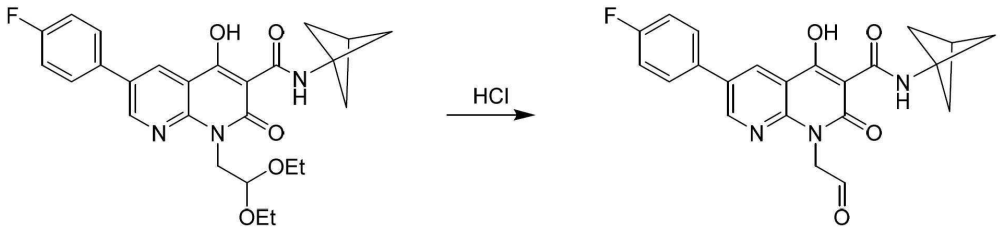
[2426] 톨루엔(5 mL) 중 에틸 1-(2,2-디에톡시에틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(257 mg, 578.24 mmol, 1 당량)의 용액에 비사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민(89.90 mg, 751.71 mmol, 1.3 당량, HCl), DIEA(112.10 mg, 867.36 mmol, 151.08 mL, 1.5 당량)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1-(2,2-디에톡시에틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1, 8-나프티리딘-3-카복스아미드(250 mg, 조 생성물)를 수득하였다.

[2427] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 482.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.203분.

[2428] LC/MS 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith RP-18e 25-2mm(3 mm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 2.00분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.19분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.00-1.80분) 및 1.2 mL/분(1.81-2.00분)이었다.

[2429] **실시예 164A - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-옥소에틸)-1,2-**

디하이드로-1,8- 나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 164A)

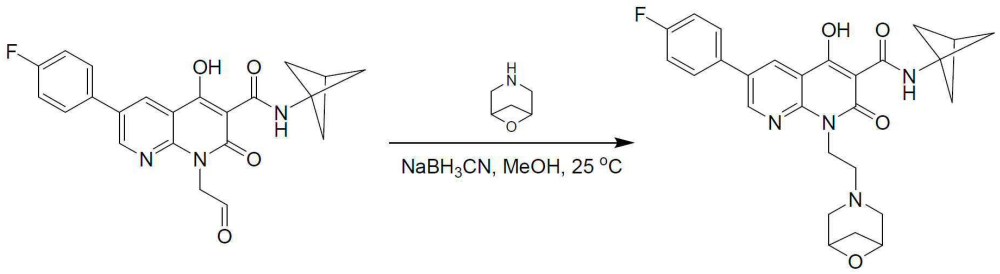


[2430]

[2431] THF(10 mL) 중 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-1-(2,2-디에톡시에틸)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1, 8-나프티리딘-3-카복스아미드(220 mg, 456.89 mmol, 1당량)의 용액에 HCl(2 M, 4.57 mL, 20 당량)을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하여 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-옥소에틸)-1,2-디하이드로-1,8- 나프티리딘-3-카복스아미드(250 mg, 조 생성물)를 수득하였다.

[2432] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.38 (br s, 1H), 9.71 (s, 1H), 9.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 5.4, 8.8 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 2.54 (s, 1H), 2.16 (s, 6H).

[2433] **실시예 165 - 1-(2-(6-옥사-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)에틸)-N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 165)의 합성**



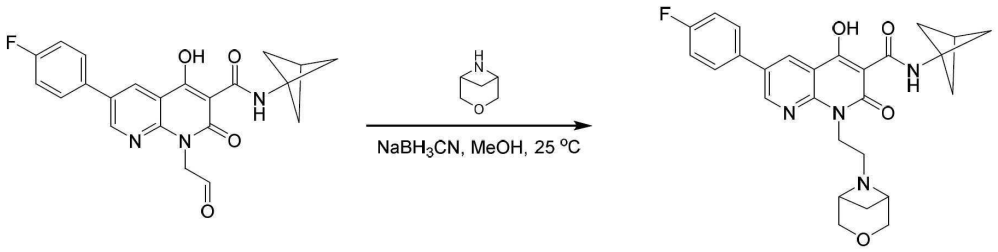
[2434]

[2435] MeOH(5 mL) 중 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-옥소에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(30 mg, 73.64 mmol, 1 당량), 6-옥사-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄(10.98 mg, 81.00 mmol, 1.1 당량, HCl)의 용액에 NaOAc (18.12 mg, 220.92 mmol, 3 당량)을 첨가하여 PH를 7로 조정하였다. 이어서, $NaBH_3CN$(13.88 mg, 220.92 mmol, 3 당량)를 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 DMF에 용해시킨 다음, 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 100*25mm*3mm; 이동상: [물(0.05%HCl)-ACN]; B%: 20%-50%, 8분)로 정제하여 1-(2-(6-옥사-3-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-3-일)에틸)-N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(11 mg, 21.91 mmol)를 수득하였다.

[2436] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 13.54 - 13.35 (m, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.62 (br dd, J = 5.3, 8.1 Hz, 2H), 7.22 (br t, J = 8.4 Hz, 2H), 5.11 (br s, 2H), 4.69 (br d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.19 - 4.02 (m, 2H), 3.55 (br s, 4H), 3.43 - 3.33 (m, 1H), 3.05 (br d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.24 (s, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 491.1[M+H]$^+$, Rt: 2.447분.

[2437] LC/MS: 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.00분에 5-95% B였고, 1.00분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 1.0 ml/분이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Kinetex C18 50*2.1mm 컬럼(5 um 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다. MS 범위는 100 내지 1000이었다.

[2438] **실시예 166 -1-(2-(3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)에틸)-N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 166)의 합성**



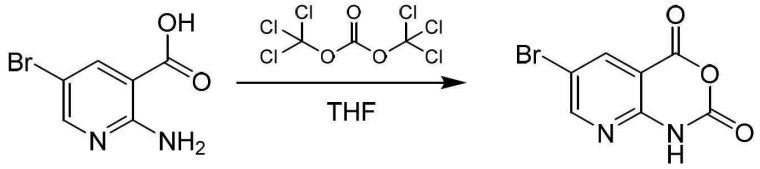
[2439]

[2440] MeOH(2 mL) 중 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1-(2-옥소에틸)-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(30 mg, 73.64 mmol, 1 당량), 3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄(11.98 mg, 88.37 mmol, 1.2 당량, HCl)의 용액에 NaOAc(18.12 mg, 220.92 mmol, 3 당량)을 첨가하여 PH를 7로 조정하였다. $NaBH_3CN$(13.88 mg, 220.92 mmol, 3 당량)를 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 DMF에 용해시킨 다음 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18 100*25mm*5mm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 60%-90%, 10분)로 정제하여 1-(2-(3-옥사-6-아자비사이클로[3.1.1]헵탄-6-일)에틸)-N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(6.7 mg, 13.52 mmol)를 수득하였다.

[2441] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 10.52 (s, 1H), 8.89 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.66 - 7.59 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.64 - 4.51 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.74 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.03 - 2.96 (m, 2H), 2.66 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.23 (s, 6H), 1.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 491.2$[M+H]^+$, Rt: 2.267분.

[2442] LC/MS: 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다. MS 범위는 100 내지 1000이었다.

[2443] **실시예 167 - 6-6-브로모-2H-피리도[2,3-d][1,3]옥사진-2,4(1H)-디온(화합물 167)의 합성**



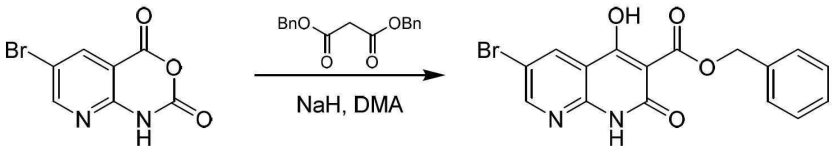
[2444]

[2445] THF(25 mL) 중 2-아미노-5-브로모니코틴산(1.2 g, 5.53 mmol, 1 당량)의 용액에 THF(15 mL) 중 비스(트리클로로메틸) 카보네이트(3.61 g, 12.16 mmol, 2.2 당량)의 용액을 25℃에서 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 12시간 동안 교반하였다. 하나의 추가 바이알을 전술된 바와 같이 설정하였다. 혼합물을 합하고 여과한 다음 여액을 농축하여 6-브로모-2H-피리도[2,3-d][1,3]옥사진-2,4(1H)-디온(5 g, 조 생성물)을 얻었다.

[2446] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 242.7, 240.7 $[M-H]^-$, Rt: 0.807분.

[2447] LC/MS (크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 mm 입자)이었다.) 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 음성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 2.05분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.24분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[2448] **실시예 168 - 벤질 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(화합물 168)의 합성**



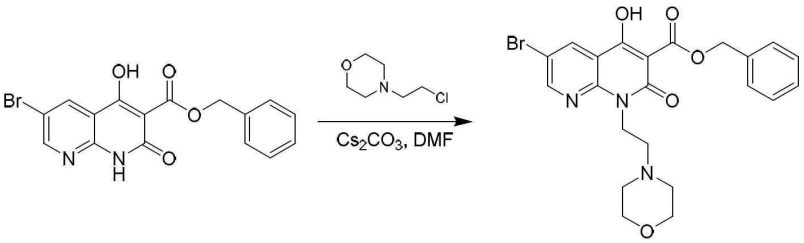
[2449]

[2450] DMA(10 mL) 중 NaH(790.00 mg, 19.75 mmol, 60% 순도, 2 당량)의 용액에 디벤질 프로판디오에이트(5.62 g, 19.75 mmol, 2 당량)을 첨가하고, 이어서 DMA(10 mL) 중 6-브로모-1H-피리도[2,3-d][1,3]옥사진-2,4-디온(2.4 g, 9.88 mmol, 1 당량)을 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 90℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 부은 다음 2 N 염산을 적가하여 pH 3으로 산성화하였다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 필터 케이크를 건조하여 벤질 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(3 g, 조 생성물)를 수득하였다.

[2451] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 12.15 - 11.96 (m, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (br d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.29 (m, 3H), 5.32 (s, 2H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 375.0, 377.0 $[M+H]^+$, Rt: 0.836분.

[2452] LC/MS 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Luna-C18 2.0*30mm(3 mm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 2.00분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.19분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.00-1.80분) 및 1.2 mL/분(1.81-2.00분)이었다.

[2453] **실시예 169 - 벤질 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(화합물 169)의 합성**



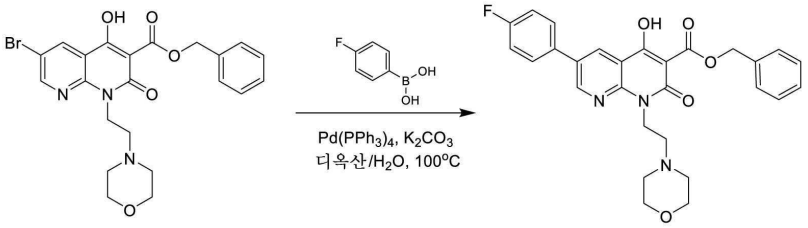
[2454]

[2455] DMF(15 mL) 중 벤질 6-브로모-4-하이드록시-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(1.3 g, 3.47 mmol, 1 당량)의 용액에 4-(2-클로로에틸)모르폴린(709.25 mg, 3.81 mmol, 1.1 당량, HCl), Cs_2CO_3(9.03 g, 27.72 mmol, 8 당량)을 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 50℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX 80*40mm*3mm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 10%-30%, 8분)로 정제하여 벤질 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(1.6 g, 3.28 mmol)를 수득하였다.

[2456] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 488.0, 490.0 $[M+H]^+$, Rt: 0.989분.

[2457] LC/MS (크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 mm 입자)이었다.) 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 2.05분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.24분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[2458] **실시예 170 - 벤질 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(화합물 170)의 합성**



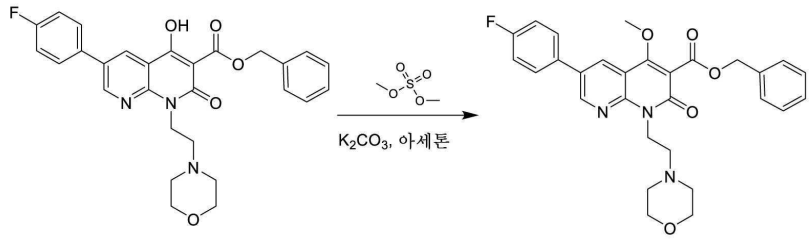
[2459]

[2460] 디옥산(8 mL) 및 H_2O(0.8 mL) 중 벤질 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(800 mg, 1.64 mmol, 1 당량), (4- 플루오로페닐)보론산(229.22 mg, 1.64 mmol, 1 당량)의 용액에 K_2CO_3(452.84 mg, 3.28 mmol, 2 당량), $Pd(PPh_3)_4$(189.31 mg, 163.82 mmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, DMF에 용해시킨 다음 분취용 HPLC(컬럼: Kromasil C18 (250*50mm*10 um); 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 20%-40%, 10분)로 정제하여 벤질 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트 (350 mg, 695.11 mmol)를 수득하였다.

[2461] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.84 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 5.6, 8.4 Hz, 2H), 7.48 (br d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.26 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.61 - 4.53 (m, 2H), 3.73 (br s, 4H), 3.17 - 3.06 (m, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 504.1 $[M+H]^+$, Rt: 1.437분.

[2462] LC/MS (크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 mm 입자)이었다.) 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.5분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분), 95% B(3.00 -3.50분), 95-5% B(3.50-4.00분)이었으며, 0.5분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[2463] **실시예 171 - 벤질 6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(화합물 171)의 합성**



[2464]

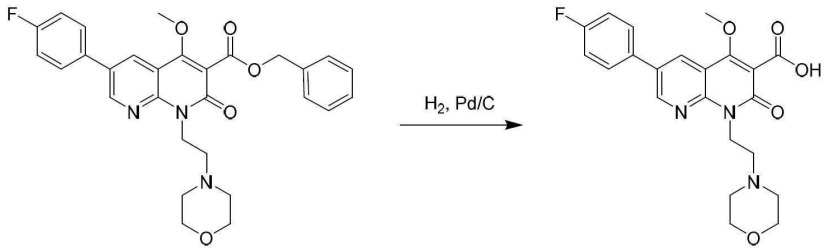
[2465] 아세톤(8 mL) 중 벤질 6-(4-플루오로페닐)-4-하이드록시-1-(2-모폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(100 mg, 198.60 mmol, 1 당량), 디메틸 설페이트(27.55 mg, 218.46 mmol, 20.72 mL, 1.1 당량)의 용액에 K_2CO_3(54.90 mg, 397.20 mmol, 2 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 12시간 동안 교반하였다. 하나의 추가 바이알을 전술된 바와 같이 설정하였다. 합한 혼합물을 물(40 mL)에 부었다. 수성상을 에틸 아세테이트(3 x 40mL)로 추출하고, 합한 유기상을 염수(30mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피(컬럼 높이: 메쉬 실리카겔, 석유 에테르:에틸 아세테이트=1:2)로 정제하여 벤질 6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(80 mg, 154.58 mmol)를 수득하였다.

[2466] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 1.6, 7.9 Hz, 2H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 5.45 (s, 2H), 4.79 - 4.61 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.83 - 3.66 (m, 4H), 2.91 - 2.58 (m, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 518.2 [M+H]+, Rt: 1.359분.

[2467] LC/MS (크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 mm 입자)이었다.) 검출 방법은 다

이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 2.05분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.24분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[2468] **실시예 172 - 6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(화합물 172)의 합성**

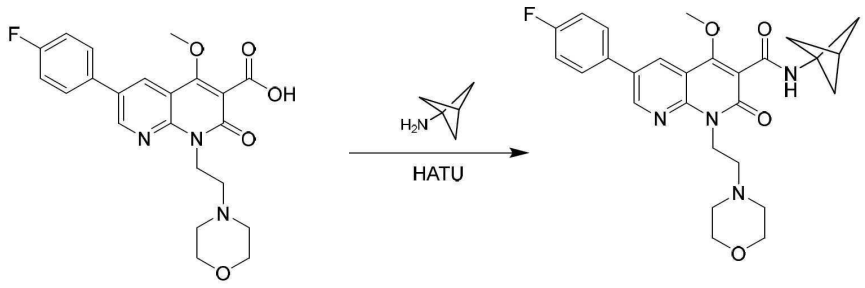
[2469] 

[2470] THF(5 mL) 중 Pd/C(10 mg, 135.25 μmol, 10% 순도, 1 당량)의 혼합물에 벤질 6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(70 mg, 135.25 mmol, 1 당량)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 H_2(15 psi) 하에 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(45 mg, 조 생성물)을 수득하였다.

[2471] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.89 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 5.5, 8.5 Hz, 2H), 7.34 (br t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.48 (br t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.57 - 3.52 (m, 4H), 2.57 - 2.51 (m, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 428.2 $[M+H]^+$, Rt: 0.677분.

[2472] LC/MS 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith RP-18e 25-2mm(3 mm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 2.00분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.19분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.00-1.80분) 및 1.2 mL/분(1.81-2.00분)이었다.

[2473] **실시예 173 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 173)의 합성**

[2474] 

[2475] DMF(0.3 mL) 중 6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(38 mg, 88.90 mmol, 1 당량)의 용액에 HATU(67.61 mg, 177.81 mmol, 2 당량) 및 DIEA(45.96 mg, 355.62 mmol, 61.94 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 비사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민(13.82 mg, 115.58 mmol, 1.3 당량, HCl)을 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3mm; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 30%-60%, 8분)로 정제하여 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-6-(4-플루오로페닐)-4-메톡시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8- 나프티리딘-3-카복스아미드(12.1 mg, 24.57 mmol)를 수득하였다.

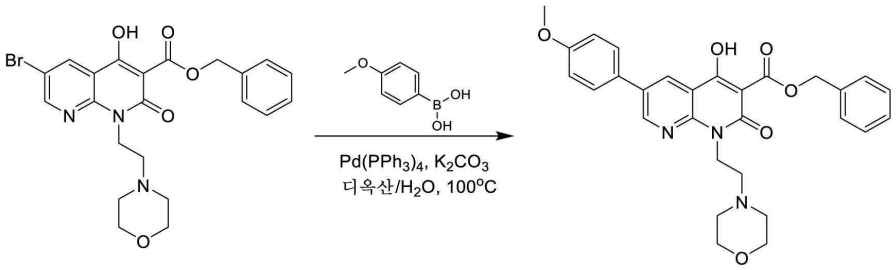
[2476] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H),

7.25 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.68 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.24 (s, 3H), 3.68 - 3.63 (m, 4H), 2.73 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.63 (br d, *J* = 3.9 Hz, 4H), 2.49 (s, 1H), 2.20 (s, 6H).

[2477] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 493.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.911분.

[2478] LC/MS 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith RP-18e 25-2mm(3 mm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 2.00분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.19분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.00-1.80분) 및 1.2 mL/분(1.81-2.00분)이었다.

[2479] **실시예 174 - 벤질 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트 (화합물 174)의 합성**



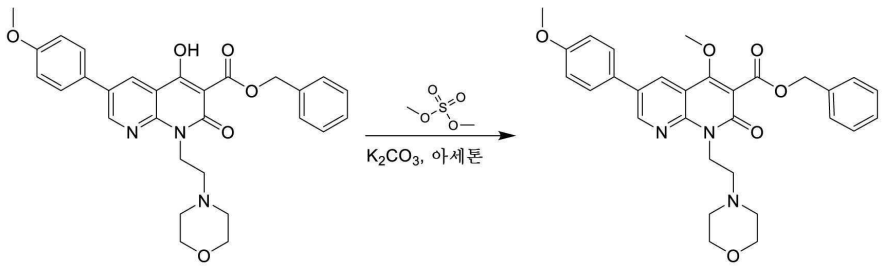
[2480]

[2481] 디옥산(4 mL) 및 H_2O(0.4 mL) 중 벤질 6-브로모-4-하이드록시-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(760 mg, 1.56 mmol, 1 당량), (4- 메톡시페닐)보론산(236.49 mg, 1.56 mmol, 1 당량)의 용액에 K_2CO_3(430.20 mg, 3.11 mmol, 2 당량), $Pd(PPh_3)_4$(179.84 mg, 155.63 mmol, 0.1 당량)을 N_2 하에 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고, DMF에 용해시킨 다음 분취용 HPLC(컬럼: Kromasil C18 (250*50mm*10 um); 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 20%-40%, 10분)로 정제하여 벤질 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트 (300 mg, 581.90 mmol)를 수득하였다.

[2482] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.56 (br t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71 (br s, 4H), 3.12 - 3.02 (m, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 516.1 $[M+H]^+$, Rt: 1.397분.

[2483] LC/MS (크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 um 입자)이었다.) 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 4.5분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분), 95% B(3.00 -3.50분), 95-5% B(3.50-4.00분)이었으며, 0.5분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[2484] **실시예 175 - 벤질 4-메톡시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트 (화합물 175)의 합성**



[2485]

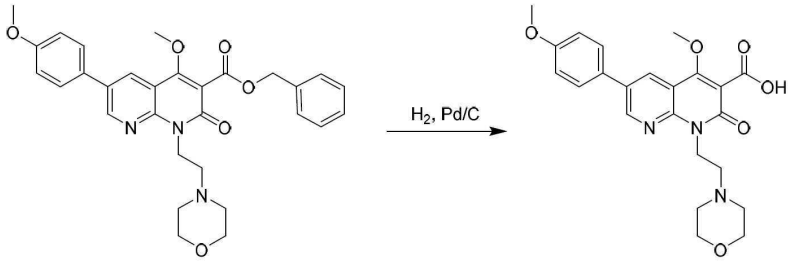
[2486] 아세톤(3 mL) 중 벤질 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티

리딘-3-카복실레이트(100 mg, 193.97 mmol, 1 당량), 디메틸 설페이트(26.91 mg, 213.36 mmol, 20.23 mL, 1.1 당량)의 용액에 K_2CO_3(53.62 mg, 387.93 mmol, 2 당량)를 20℃에서 첨가하였다. 혼합물을 55℃에서 12시간 동안 교반하였다. 하나의 추가 바이알을 전술된 바와 같이 설정하였다. 혼합물을 물(40 mL)에 부었다. 수성상을 에틸 아세테이트(3 x 40mL)로 추출하고, 합한 유기상을 염수(30mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 농축하여 조 생성물을 수득하고, 이를 실리카겔 크로마토그래피(컬럼 높이: 메쉬 실리카겔, 석유 에테르:에틸 아세테이트=1:2)로 정제하여 벤질 4-메톡시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(70 mg, 132.18 mmol)를 무색 오일로서 수득하였다.

[2487] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 - 8.33 (m, 1H), 7.56 - 7.46 (m, 4H), 7.43 - 7.33 (m, 3H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.81 - 4.61 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.85 - 3.62 (m, 4H), 3.10 - 2.40 (m, 6H) 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 530.3 $[M+H]^+$, Rt: 1.343분.

[2488] LC/MS (크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 mm 입자)이었다.) 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 2.05분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.24분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[2489] **실시예 176 - 4-메톡시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(화합물 176)의 합성**

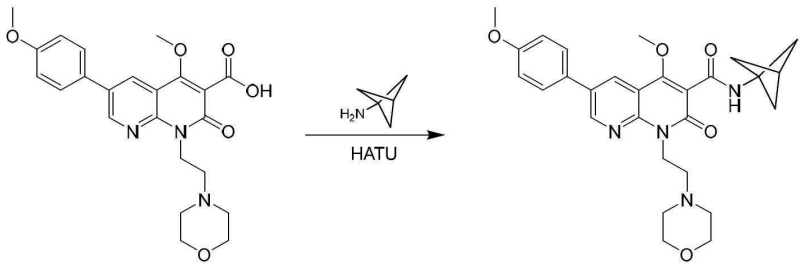
[2490] 

[2491] THF(5 mL) 중 Pd/C(10 mg, 113.30 μmol, 10% 순도, 1 당량)의 혼합물에 벤질 4-메톡시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(60 mg, 113.30 mmol, 1 당량)를 20℃에서 첨가하고, 혼합물을 H_2(15 psi) 하에 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하여 4-메톡시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(25 mg, 56.89 mmol)을 수득하였다.

[2492] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.51 (br t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.85 - 3.80 (m, 3H), 3.55 (br d, J = 4.3 Hz, 4H), 2.61 - 2.51 (m, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 440.2 $[M+H]^+$, Rt: 0.133분, 0.682분.

[2493] LC/MS 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith RP-18e 25-2mm(3 um 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 2.00분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.19분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.00-1.80분) 및 1.2 mL/분(1.81-2.00분)이었다.

[2494] **실시예 177 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-메톡시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 177)의 합성**



[2495]

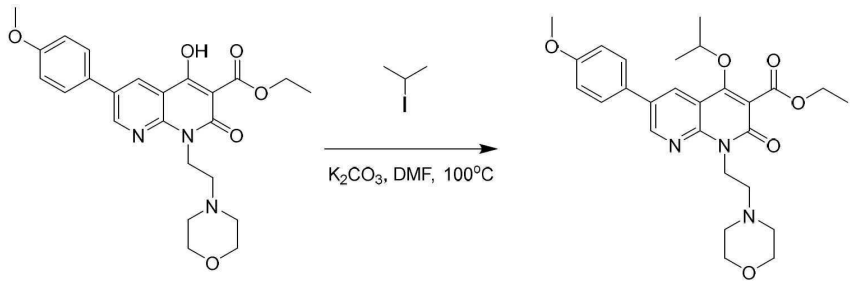
[2496] DMF(0.3 mL) 중 4-메톡시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(20 mg, 45.51 mmol, 1 당량)의 용액에 HATU(34.61 mg, 91.02 mmol, 2 당량) 및 DIEA(23.53 mg, 182.04 μmol, 31.71 mL, 4 당량)를 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 0.5시간 동안 교반하고, 비사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민(7.08 mg, 59.16 mmol, 1.3 당량, HCl)을 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Phenomenex Gemini-NX C18 75*30mm*3um; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 25%-55%, 8분)로 정제하여 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-메톡시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(6.4 mg, 12.47 mmol)를 수득하였다.

[2497] ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ = 8.90 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.69 (br t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.67 (br t, *J* = 4.7 Hz, 4H), 2.74 (br t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.64 (br s, 4H), 2.50 (s, 1H), 2.21 (s, 6H).

[2498] 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 505.2 $[M+H]^+$, Rt: 2.861분.

[2499] LC/MS 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Chromolith RP-18e 25-2mm(3 mm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% 트리플루오로아세트산이었고, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% 트리플루오로아세트산이었다. 구배는 2.00분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.19분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분(0.00-1.80분) 및 1.2 mL/분(1.81-2.00분)이었다.

[2500] **실시예 178 - 에틸 4-이소프로폭시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(화합물 178)의 합성**



[2501]

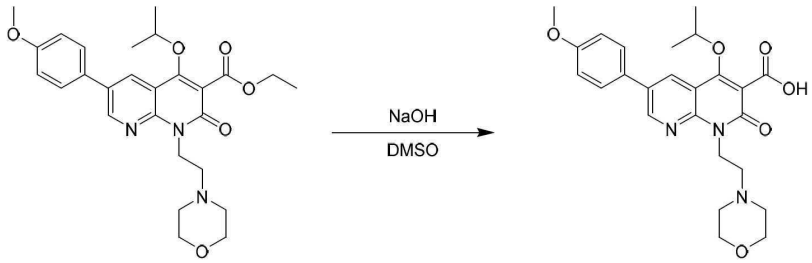
[2502] DMF(1 mL) 중 에틸 4-하이드록시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(50 mg, 110.26 mmol, 1 당량)의 용액에 K_2CO_3(30.48 mg, 220.51 mmol, 2 당량)을 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 2-요오도프로판(37.49 mg, 220.51 mmol, 22.05 mL, 2 당량)을 20℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물(10 mL)에 부은 다음, 에틸 아세테이트(3 × 10 mL)로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수(10 mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과한 다음 농축하여 에틸 4-이소프로폭시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(40 mg, 조 생성물)를 수득하였다.

[2503] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.80 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.07 - 7.04 (m, 2H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 4.70 - 4.64 (m, 2H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 - 3.68 (m, 4H), 2.77 - 2.71 (m, 2H), 2.64 (br d, J = 4.1 Hz, 4H), 1.46 - 1.40 (m, 9H). 생성물에

대한 LCMS (ESI+): m/z 496.2 $[M+H]^+$, Rt: 1.351분.

[2504] LC/MS (크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm, (5 mm 입자)이었다.) 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 10 mM 중탄산암모늄이었으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴이었다. 구배는 2.05분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-1.00분), 95-100% B(1.00-1.80분), 1.81분간 5% B였으며, 0.24분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[2505] **실시예 179 - 4-이소프로폭시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(화합물 179)의 합성**



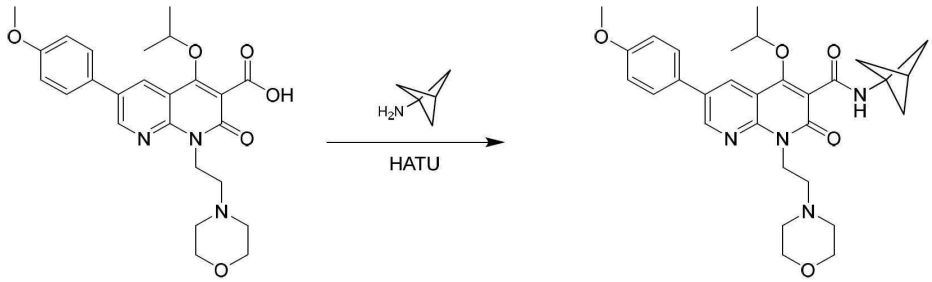
[2506]

[2507] DMSO(1 mL) 중 에틸 4-이소프로폭시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실레이트(37 mg, 74.66 μmol, 1 당량)의 용액에 NaOH(2 M, 74.66 mL, 2 당량)를 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Welch Xtimate C18 100*25mm*3mm; 이동상: [물(0.05%HCl)-ACN];B%: 5%-30%, 8분)로 정제하여 4-이소프로폭시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(8 mg, 17.11 mmol)를 수득하였다.

[2508] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 8.99 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.88 (quin, J = 6.0 Hz, 1H), 4.74 (br t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.50 (br d, J = 4.6 Hz, 4H), 2.53 - 2.50 (m, 6H), 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 468.4 $[M+H]^+$, Rt: 1.711분.

[2509] LC/MS: 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 HALO AQ-C18 2.1*30mm, (2.7 mm 입자)였다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD)이다. MS 모드는 양성 전기분무 이온화였다. MS 범위는 100 내지 1000이었다. 이동상 A는 물 중 0.037% TFA였으며, 이동상 B는 HPLC 등급 아세토니트릴 중 0.018% TFA였다. 구배는 4.30분간 5-95% B, 0.01분간 .5% B, 5-95% B(0.01-3.00분)였고, 0.50분 동안 95% B에서 유지하였고, 95-5% B (3.50-3.51분), 3.51분간 5% B였으며, 0.79분 동안 5% B에서 유지하였다. 유량은 1.0 mL/분이었다.

[2510] **실시예 180 - N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-이소프로폭시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(화합물 180)의 합성**



[2511]

[2512] DMF(1 mL) 중 4-이소프로폭시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복실산(5 mg, 10.69 mmol, 1 당량)의 용액에 HATU(8.13 mg, 21.39 mmol, 2 당량), DIEA(5.53 mg, 42.78 mmol, 7.45 mL, 4 당량)를 20℃에서 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 비사이클로[1.1.1]펜탄-1-아민(2.56 mg, 21.39 mmol, 2 당량, HCl)을 20℃에서 혼합물에 첨가한 다음, 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과한 다음, 여액을 분취용 HPLC(컬럼: Waters Xbridge BEH C18

100*25mm*5um; 이동상: [물(10mM NH_4HCO_3)-ACN];B%: 35%-65%, 10분)로 정제하여 N-(비사이클로[1.1.1]펜탄-1-일)-4-이소프로폭시-6-(4-메톡시페닐)-1-(2-모르폴리노에틸)-2-옥소-1,2-디하이드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드(1.2 mg, 2.23 mmol)를 수득하였다.

[2513] ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 8.82 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.46 - 8.41 (m, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.97 - 4.91 (m, 1H), 4.72 - 4.67 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 - 3.68 (m, 4H), 2.73 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.66 - 2.60 (m, 4H), 2.51 (s, 1H), 2.22 (s, 6H), 1.40 (d, J = 6.0 Hz, 6H). 생성물에 대한 LCMS (ESI+): m/z 533.3 $[M+H]^+$, Rt: 3.071분.

[2514] LC/MS: 구배는 0.40분간 5% B이고 0.40-3.40분간 5-95% B였고, 0.45분 동안 95% B로 유지한 다음, 0.01분간 95-5% B였으며, 유량은 0.8 ml/분이었다. 이동상 A는 H_2O + 10 mM NH_4HCO_3이었으며, 이동상 B는 아세토니트릴이었다. 크로마토그래피에 사용된 컬럼은 Xbridge Shield RP18 2.1*50mm 컬럼(5mm 입자)이었다. 검출 방법은 다이오드 어레이(DAD), 증발 광 산란(ELSD) 검출, 및 양성 전기분무 이온화이다.MS 범위는 100 내지 1000이었다.

[2515] **약학 조성물**

[2516] **실시예 A-1: 비경구용 약학 조성물**

[2517] 주사(피하, 정맥내)에 의한 투여에 적합한 비경구용 약학 조성물을 제조하기 위해, 본원에서 기술되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 입체이성질체의 수용성 염 1 내지 1000 mg을 멸균수에 용해시키고, 이어서 10 mL의 0.9% 멸균 식염수와 혼합한다. pH를 조정하기 위해 선택적인 산 또는 염기뿐만 아니라 적합한 완충액이 선택적으로 첨가된다. 혼합물은 주사 투여에 적합한 투여 단위 형태로 혼입된다.

[2518] **실시예 A-2: 경구용 용액**

[2519] 경구 전달용 약학 조성물을 제조하기 위해, 충분한 양의 본원에서 기술되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 (선택적 가용화제(들), 선택적 완충제(들) 및 미각 차폐 부형제와 함께) 물에 첨가하여 20 mg/mL 용액을 제공한다.

[2520] **실시예 A-3: 경구용 정제**

[2521] 정제는, 20 내지 50 중량%의 본원에서 기술되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 20 내지 50 중량%의 미정질 셀룰로오스, 및 1 내지 10 중량%의 마그네슘 스테아레이트 또는 기타 다른 적절한 부형제를 혼합하여 제조한다. 정제는 직접 압축 방식으로 제조된다. 압축 정제의 총 중량은 100 내지 500 mg으로 유지된다.

[2522] **실시예 A-4: 경구용 캡슐**

[2523] 경구 전달용 약학 조성물을 제조하기 위해, 1 내지 1000 mg의 본원에서 기술되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 전분 또는 다른 적절한 분말 블렌드와 혼합한다. 혼합물은 경구 투여에 적합한 경질 젤라틴 캡슐과 같은 경구 투여 단위에 포함된다.

[2524] 다른 실시형태에서는, 1 내지 1000 mg의 본원에서 기술되는 화합물, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염을 크기 4 캡슐, 또는 크기 1 캡슐(하이프로멜로스 또는 경질 젤라틴)에 넣고 캡슐을 밀봉한다.

[2525] **생물학적 실시예**

[2526] **실시예 B-1: CB_1 및 CB_2 수용체 결합 검정**

[2527] 화합물은 인간 재조합 CB_1R(B_{max} = 2.5 pmol/mg 단백질) 및 인간 재조합 CB_2R(B_{max} = 4.7 pmol/mg 단백질)(Perkin-Elmer)을 암호화하는 cDNA로 형질감염된 HEK-293 세포의 막을 사용하여 CB_1R 및 CB_2R 결합 검정으로 평가하였다. 이러한 막을 고친화성 리간드로서 [^{3}H]-(-)-시스-3-[2-하이드록시-4-(1,1-디메틸헵틸)페닐]-트랜스-4-(3-하이드록시프로필)사이클로헥산올([^{3}H]CP-55,940)(CB_1R 및 CB_2R에 대해 각각 0.14 nM/K_d = 0.18 nM 및 0.084 nM/K_d = 0.31 nM)과 함께 인큐베이션하였고, 비특이적 결합에 대한 이종 경쟁자(Ki = CB_1R 및 CB_2R에 대해 각각 K_i = 9.2 및 2.1 nM)로서 100 nM (R)-(+)-[2,3-디하이드로-5-메틸-3-(4-모르폴리닐메틸)피롤로[1,2,3-de]-1,4-벤즈옥사진-6-일]-1-나프탈렌일메탄온(WIN-55,212-2)으로 대체하였다. 화합물은 세포막 제조업체가 설

명한 절차에 따라 테스트하였다. CB_1R 결합 프로토콜은 인큐베이션 및 세척 반응 모두에 사용되는 동일한 용액 완충액(Tris-HCl, 50 mM; EDTA, 2.5 mM; $MgCl_2$, 2.5 mM; BSA, pH 7.4에서 0.5 mg/mL), [^{3}H]CP-55,940에 대해 0.4 nM의 테스트 화합물(농도 0.001 내지 10 μM), 마지막으로 200 μL의 총 부피의 8 μg/샘플 멤브레인을 사용하는 것을 포함한다. CB_2R 결합 검정은 2 가지 상이한 완충액: 인큐베이션 완충액(Tris-HCl, 50 mM; $MgCl_2$, 5 mM; $CaCl_2$ 1 mM; BSA, pH 7.4에서 0.2%) 및 세척 완충액(Tris-HCl, 50 mM; NaCl 500 mM; BSA, pH 7.4에서 0.1%)을 사용하여 수행하였다. 검정 혼합물은 인큐베이션 완충액, 0.4 nM [^{3}H]CP-55,940, 시험 물질(농도 0.001 내지 10 μM), 및 200 μL의 총 검정 부피에서 4 μg/샘플 멤브레인을 함유하였다. 검정은 이중으로 수행하였고 37℃에서 120분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 검정 혼합물을 Perkin Elmer Filtermate Harvester를 사용하여 96 GF/C 필터 플레이트(Perkin Elmer #6005174)를 통해 여과한 다음, 빙냉(ice-cold) 세척 완충액으로 4회 세척한다. 필터는 50℃에서 1시간 동안 건조하고, [^{3}H]는 Perkin Elmer MicroBeta2 판독기를 사용하여 Perkin Elmer Microscint 20 칵테일(#6013329)에서 방사능에 대해 계수된 필터 상에 트래핑된다. 결과는 하기 방정식을 사용하여 계산된 대조군 방사성 리간드 특이적 결합의 억제 백분율로 표현된다: %억제율 = (1-(검정 웰 - 평균 LC)/(평균 HC-평균 LC))x100%. 데이터를 분석하고 IC50을 GraphPad Prism 5 및 모델 "log(억제제) 대 반응 - 가변 기울기"를 사용하여 계산한다. 화합물의 결합 친화도는 Cheng 및 Prusoff 방정식 Ki = IC50/(1+[방사성 올리고리간드]/Kd)를 사용하여 결정된다.

[2528] **실시예 B-2: CB_2 수용체 cAMP 검정**

[2529] 인간 CB_2 수용체(Eurofins)를 발현하는 cAMP Hunter CHO-K-1 세포주를 표준 절차에 따라 냉동 저장고로부터 증식시켰다. 세포를 총 부피 20 μL로 흰색 벽의 384-웰 마이크로플레이트에 시딩하고 테스트 전에 적절한 시간 동안 37℃에서 인큐베이션하였다. 작용제, 역작용제 또는 길항제 형식의 cAMP 조절은 DiscoverX HitHunter cAMP XS+ 검정 방법(Eurofins)을 사용하여 결정하였다. 작용제 결정을 위해, 반응을 유도하기 위해 세포를 EC80 포스콜린의 존재 하에 샘플과 함께 인큐베이션하였다. 배지를 세포에서 흡인하고 15 μL 2:1 HBSS/10mM Hepes: cAMP XS+ Ab 시약으로 교체하였다. 샘플 스톡의 중간 희석을 수행하여 4X EC80 포스콜린을 함유하는 분석 완충액에서 4X 샘플을 생성하였다. 5 μL의 4X 샘플을 세포에 첨가하고 37℃ 또는 실온에서 30분 또는 60분 동안 인큐베이션하였다. 최종 검정 비히클 농도는 1%였다. 역작용제 결정을 위해, 세포를 EC20 포스콜린의 존재 하에 샘플과 함께 사전 인큐베이션하였다. 배지를 세포에서 흡인하고 15 μL 2:1 HBSS/10mM Hepes: cAMP XS+ Ab 시약으로 교체하였다. 샘플 스톡의 중간 희석을 수행하여 4X EC20 포스콜린을 함유하는 분석 완충액에서 4X 샘플을 생성하였다. 5 μL의 4X 샘플을 세포에 첨가하고 37℃ 또는 실온에서 30분 또는 60분 동안 인큐베이션하였다. 최종 검정 비히클 농도는 1%였다. 길항제 결정을 위해, 세포를 샘플과 함께 사전 인큐베이션한 다음 EC80 농도에서 작용제 챌린지를 수행하였다. 배지를 세포에서 흡인하고 10 μL 1:1 HBSS/Hepes: cAMP XS+ Ab 시약으로 교체하였다. 5 μL의 4X 화합물을 세포에 첨가하고 37℃ 또는 실온에서 30분 동안 인큐베이션하였다. 5 μL의 4X EC80 작용제를 세포에 첨가하고 37℃ 또는 실온에서 30분 또는 60분 동안 인큐베이션하였다. EC80 포스콜린이 포함되었다. 적절한 화합물 인큐베이션 후, 검정 신호는 20 μL cAMP XS+ ED/CL 용해 칵테일과 함께 1시간 동안 인큐베이션한 다음 20 μL cAMP XS+ EA 시약과 함께 실온에서 3시간 동안의 인큐베이션을 통해 생성되었다. 화학발광 신호 검출을 위해 PerkinElmer Envision 기기로 신호 생성한 후에 마이크로플레이트를 판독하였다. CBIS 데이터 분석 슈트(ChemInnovation, CA)를 사용하여 화합물 활성을 분석하였다. 작용제 모드 검정의 경우, 활성 백분율은 아래 공식을 사용하여 계산한다: % 활성 = 100% x (1 - (시험 샘플의 평균 RLU - MAX 대조군의 평균 RLU) / (비히클 대조군의 평균 RLU - MAX 대조군의 평균 RLU)). 역작용제 모드 검정의 경우, 활성 백분율은 아래 공식을 사용하여 계산한다: % 역작용제 활성 = 100% x ((시험 샘플의 평균 RLU - EC20 포스콜린의 평균 RLU) / (포스콜린 양성 대조군의 평균 RLU - EC20 대조군의 평균 RLU)). 길항제 모드 검정의 경우, 억제 백분율은 아래 공식을 사용하여 계산한다: % 억제율 = 100% x (시험 샘플의 평균 RLU - EC80 대조군의 평균 RLU) / (포스콜린 양성 대조군의 평균 RLU - EC80 대조군의 평균 RLU). 데이터를 분석하고 IC_{50}을 GraphPad Prism 5 및 모델 "log(억제제) 대 반응 - 가변 기울기"를 사용하여 계산한다.

[2530] 대표적인 화합물에 대한 예시적인 결합 친화도는 표 1에 설명되어 있다. 효능은 세 가지 기준으로 나눈다: +는 IC_{50}이 1000 nM을 초과함을 의미하고; ++는 IC_{50}이 100 nM 내지 999 nM임을 의미하며; +++는 IC_{50}이 100 nM 미만임을 의미한다. 일부 실시형태에서, "+"로 지정된 IC_{50}을 갖는 화합물은 1 mM 내지 30 mM의 IC_{50}을 가질 수 있다.

표 1.

화합물	CB2 IC_{50} (nM)	CB1 IC_{50} (nM)	cAMP IC_{50} (nM) /최대 자극%
1	++	+	
2	++	+	
3	++	+	
4	++		
5	6.5	3872	70 (75%)
6	6.1	>10000	>1000
7	+	+	>1000
8	20	>10000	40 (32%)
9	+++	+	71 (7%)
10	7	>10000	7 (82%)
11	++	+	81 (60%)
12	+	+	
13	17	>10000	62 (67%)
14	+++		
15	8.8	>10000	21 (75%)
16	22.6	>10000	7 (30%)
17	++	+	
18	+	+	
19	20	>10000	43 (81%)
20	4.7	>10000	7 (93%)
21	++	+	
22	++	+	
23	+++	++	
24	+	+	
25	+	+	
26	2.2	>10000	
27	2	>10000	
28	0.7	>10000	
29	1.2	>10000	5 (107%)
30	1.2	>10000	17 (89%)
31	+++	+	127 (78%)
32	0.8	39	
33	4	>10000	6 (100,79%)
34	1	184	
35	7.5	358	
36	5	>10000	13 (89%)
37	0.6	112	
38	+++	++	
39	1.2	>10000	
40	7	>10000	10 (74%)
41	++	+	
42	23	>10000	14 (73%)
43	++		

[2531]

[2532]

화합물	CB2 IC_{50} (nM)	CB1 IC_{50} (nM)	cAMP IC_{50} (nM) /최대 자극%
44	7.2	6083	>1000
45	+++	+	15 (70%)
46	6	8608	14 (77%)
47	24.9	>10000	0.5 (48%)
48	4.5	>10000	0.2 (66%)
49	++		
50	4.3	2781	0.6 (80%)
51	2.1	>10000	2 (108%)
52	10	962	1 (77%)
53	+++	+	2 (85%)
54	+++	+	
55	0.6	2944	11 (84%)
56	+++	+	
57	+++	+	8 (63%)
58	5.58	>10000	20 (77%)
59	130	>10000	119 (75%)
61	+++	+	13 (83%)
62	+++	+	13 (33%)
63	+++	+	>1000
64	+	+	
65	++	+	
66	+	+	
67	+	+	
68	++	+	
69	+++	+	21 (79%)
70	+++	+	
71	+	+	
72	+++	+	
73	++	+	
74	+	+	
75	+	+	
76	+++	+	
77	++	+	
78	++	+	
80	++	+	
81	5	>10000	
82	+++	+	1 (86%)
83	+++	+	5 (93%)
84	3.7	413	
85	7.9	605	0.5 (93%)
86	+++	+	
87	5	4583	
88	6.7	>10000	
89	+++	+	7 (92%)

[2533]

화합물	CB2 IC_{50} (nM)	CB1 IC_{50} (nM)	cAMP IC_{50} (nM) /최대 자극%
90	11	348	
91	7	>10000	
92	+++		3.6 (108%)
93	3.6	>10000	
94	4.1	3264	0.8 (55%)
95	3.2	895	2 (60%)
96	+++	+	
97	+++	+	
99	12	>10000	53 (89%)
100	4	2882	2 (82%)
101	7.6	2107	21 (71%)
102	2.3	1609	3 (79%)
103	3	2905	9 (91%)
104	+++	+	
105	14	>10000	28 (116%)
106	+++	+	
108	++	+	
109	+++	+	
110	++	++	
111	+++	++	
112	+++	+	
113	+	+	
114	++	+	
115	29	552	
116	31	1481	
117	++	+	
118	++	+	
119	++	+	
120	+	+	
121	9	2315	
122	++	+	
123	+	+	
124	+	+	
125	++	+	
126	+	+	
127	+	+	
128	++	+	
129	+	+	
130	+	+	
131	+	+	
132	++	+	
133	++	+	
134	++	+	
135	+++	+	

화합물	CB2 IC_{50} (nM)	CB1 IC_{50} (nM)	cAMP IC_{50} (nM) /최대 자극%
136	+	+	
137	15	>10000	
138	++	+	
139	+	+	
140	++	+	
141	++	+	
142	++	+	
143	34	3357	
144	1498	>10000	
145	+++	+	
146	+	+	
147	+	+	
148	+	+	
149	+++	+	
150	++	+	
151	+	+	
152	++	+	
153	+++	+	
155	+	+	
158	+++	+	
159	+++	++	
161	+++	+	
165	+		
166	+		
173	+		
177	+		
180	+		

공백은 시험되지 않은 것을 의미한다.

[2534]

[2535] **실시예 B-3: 시험관 내 혼합 림프구 반응 검정**

[2536] 수지상 세포(DC: Dendritic cell)는 새롭게 단리된 인간 PBMC로부터 단리된 단핵구를 단핵구 정제 키트(Miltenyi Biotec)를 사용하여 시험관 내에서 7일 동안 500 U/mL 인터류킨-4(IL-4) 및 250 U/mL GM-CSF (R&D Systems)로 배양함으로써 생성하였다. CD^{4+} T 세포($1x10^5$) 및 동종이계 DC($1x10^4$)는 검정의 개시 시에 CB_2R 길항제 및/또는 항-PD-(L)-1 항체를 첨가하거나 첨가하지 않고 공동 배양하였다. 5일 후, 배양 상청액 중의 IFNɣ 분비를 ELISA(BD Biosciences)로 분석하였다.

[2537] **실시예 B-4: 시험관 내 T 세포 고갈 검정**

[2538] 건강한 기증자로부터 새롭게 단리된 인간 PBMC를 포도상구균 엔테로톡신 B(SEB; Toxin Technology)의 일련의 희석액과 함께 분석의 개시 시에 CB_2R 길항제 및/또는 항-PD-(L)-1 항체와 함께 또는 그들 없이 3일 동안 배양하였다. 배양 상청액 중의 IL-2 수준을 ELISA 분석(BD Biosciences)에 의해 측정하였다.

[2539] **실시예 B-5: 생체 내 B16F10 종양 성장 억제 연구**

[2540] 8 내지 9주령의 C57BL/6 근교계 암컷 마우스를 Charles River에서 구입하였다. 접종 당일(0일차)에, B16F10 세포를 수확하고, 세척하고, 계수하였다. 세포는 최종 단계에서 $5x10^6$개의 세포/mL의 농도로 PBS의 단일 세포 용액으로서 재현탁되었다. 즉시, 0.1 mL PBS에 현탁된 50만개($5x10^5$)의 B16F10 세포를 27G 바늘을 사용하여 C57BL/6 마우스의 우측 옆구리에 피하 주사하였다. 종양이 만져질 때, 종양을 캘리퍼를 사용하여 측정하고 종양 부피(mm^3)를 길이 x 너비 x 높이 x 0.5236으로 계산하였다. 대략 100 mm^3의 종양 크기를 갖는 마우스를 4개의 그룹(n=10) 중 하나의 그룹에 무작위로 할당하였다. 각각의 그룹은 비히클(BID), 1 mg/kg(QD)의 CB_2R 길항제 및/또는 5 mg/kg(Q2D)의 마우스 항-PD-1(RMP1-14)을 복강내 투여하였다. 종양 크기 및 체중을 2 내지 3일마다 측정하였다. 종양 성장 억제(TGI: tumor growth inhibition) 백분율은 아래 공식을 사용하여 시험군과 대조군의 종양 부피의 중앙값(MTV: Median Tumor Volume) 사이의 차이로 정의되었다: % TGI = ((MTV대조군 - MTV처리군/MTV대조군)) x 100.

[2541] **실시예 B-6: 항-PD-1/항-PD-L1 제제와의 병용**

[2542] CB_2 수용체 길항제는 항종양 면역 반응을 추가로 강화하는 다른 요법과 병용하여 사용될 수 있다. PD-1과 PD-L1을 함께 결합하면, 그들은 종양 세포가 면역 체계에 의해 파괴되지 않도록 보호하는 생화학적 보호막을 형성한다. 일부 실시형태에서, CB_2 수용체 길항제는 암을 치료하기 위해 항-PD-1/항-PD-L1 제제와 병용된다. 병용 요법은 효능이 어느 하나의 제제를 단독으로 사용할 때보다 더 크거나 또는 어느 하나의 약물에 필요한 용량이 감소되어 부작용 프로필이 개선될 경우에 유리하다.

[2543] **실시예 B-7: 생체 내 PK**

[2544] 본원에서 기술되는 화합물을 생체 내 시험하고 PK 매개변수를 다음과 같이 결정한다. 시험 화합물을 6 마리의 수컷 SD 래트에 대해, 1 mg/kg의 용량 수준으로 IV 그룹(n=3)에 및 5 mg/kg PO(n=3)의 용량 수준으로 (PO) 그룹에 투여하였다. IV 투여를 위한 투약 용액은 화합물을 DMSO/PEG400/물=10:30:60에 용해시켜 0.5 mg/mL 용액(2 mL/kg 용량 부피)으로 제조한다. 경구 투여용 투약 현탁액은 5 mg/kg 경구 용량 수준(5 mL/kg 용량 부피)에 대해 1 mg/mL 현탁액으로서 0.5% 메틸셀룰로오즈에서 제형화된다.

[2545] 래트로부터 경정맥 캐뉼레이션을 통해 EDTA-K2 튜브로 혈액 샘플을 수집하였다. IV 투여 실험의 경우, 투여 전, 투여 후 5분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간 및 24시간 시점에 혈액 샘플을 수집하였다. PO 투여의 경우, 투여 전, 투여 후 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간 및 24시간 시점에 혈액 샘플을 수집하였다.

[2546] IV 투여 실험의 경우, 화합물의 혈중 농도는 10 ng/mL의 정량적 하한으로 LC-MS/MS를 사용하여 결정된다. PO 투여 실험의 경우, 화합물의 혈장 농도는 1 ng/mL의 정량적 하한으로 LC-MS/MS를 사용하여 결정된다. 약동학적 매개변수는 WinNonlin을 사용한 비구획 분석에 의해 결정된다.

[2547] 본원에서 기술되는 특정 화합물은 종래의 화합물과 비교하였을 때 더 높은 생체이용률 및 개선된 PK를 가지며, R^1이 OH 대 H인 경우, 및/또는 R^4가 가교결합된 사이클로알킬인 경우에 개선을 입증한다.

[2548] 본원에서 기술되는 실시예 및 실시형태는 단지 예시 목적이며, 당업자에게 제안되는 다양한 수정 또는 변경은 본 출원 및 첨부된 청구범위의 사상 및 범주 내에 포함되어야 한다.