



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0016485
 (43) 공개일자 2018년02월14일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 471/04</i> (2006.01) <i>A61K 31/4375</i> (2006.01)
 <i>A61P 9/00</i> (2006.01) <i>A61P 9/04</i> (2006.01)
 <i>A61P 9/12</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 471/04</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/4375</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2018-7000247</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2016년06월06일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2018년01월04일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2016/062737</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/198342
 국제공개일자 2016년12월15일</p> <p>(30) 우선권주장
 15171127.2 2015년06월09일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 16156676.5 2016년02월22일
 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
 바이엘 파마 악티엔게젤샤프트
 독일 베를린 물레르스트라쎄 178 (우편번호 :
 데-13353)</p> <p>(72) 발명자
 텔러, 헨리크
 독일 18258 슈반 알트 바이더 40아
 스트라우브, 알렉산더
 독일 42113 부퍼탈 카울바하스트라쎄 20
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 장덕순, 안철균</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **무스카린성 M2 수용체의 양성 알로스테릭 조절제**

(57) 요약

본 출원은 무스카린성 M2 수용체의 양성 알로스테릭 조절제, 특히 신규 7-치환된 1-아릴나프티리딘-3-카르복스아미드, 그의 제조 방법, 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 단독 또는 조합된 그의 용도, 및 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, 특히 심혈관 장애 및/또는 신장장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 그의 용도에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61P 9/00 (2018.01)

A61P 9/04 (2018.01)

A61P 9/12 (2018.01)

(72) 발명자

브레히만, 마르쿠스

미국 94114 캘리포니아주 샌 프란시스코 18썸 스트리트 3833

필러, 토마스

독일 40764 랑엔펠트 파크스트라췘 24

마이닝하우스, 마르크

독일 42105 부퍼탈 마르스트라췘 20

노박-레펠, 카트린

독일 13187 베를린 플로라스트라췘 7

티넬, 한나

독일 42113 부퍼탈 인 데르 비크 16

윈터, 클라우스

독일 42489 빌프라트 메멜러 스트라췘 54

플리그너, 다니엘라

독일 13507 베를린 안트부르크 베크 5

몬드리츠키, 토마스

독일 42549 펠베르트 본-훔볼트-스트라췘 34아

부르타다키스 아라피엔이에스, 펠리사

독일 40215 뒤셀도르프 후에르스텐발 135

마르쿠아르트, 토비아스

독일 42115 부퍼탈 빅토리아스트라췘 81

바카로파울로스, 알렉산드로스

독일 40721 힐텐 하인리히-하인 스트라췘 79아

레브스톡, 앤-소피

프랑스 69410 샹파뉴 오 몽 도흐 뒤 드 파브 11

비트버, 마티아스, 비트

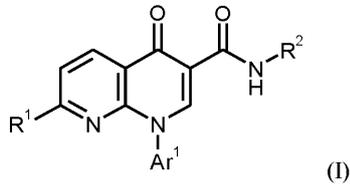
스위스 4125 리헨 우츠히그베크 49

명세서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물 및 그의 N-옥시드, 염, 용매화물, N-옥시드의 염, 및 N-옥시드 또는 염의 용매화물.



여기서

R¹은 NR⁴R⁵이고,

여기서

R⁴는 수소, 메틸, (C₂-C₄)-알킬 또는 (C₃-C₆)-시클로알킬이고,

여기서 (C₂-C₄)-알킬은 히드록실에 의해 치환되거나 또는 플루오린에 의해 최대 삼치환될 수 있고,

R⁵는 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₆)-시클로알킬, 3- 내지 6-원 포화 헤테로시클릴 또는 (C₁-C₄)-알킬술폰닐이고,

여기서 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₆)-시클로알킬 및 3- 내지 6-원 포화 헤테로시클릴은, 동일하거나 상이하게, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록실, 히드록시카르보닐, 옥소, 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 및 시아노에 의해 최대 삼치환되고, 추가적으로 플루오린에 의해 최대 사치환될 수 있거나,

또는

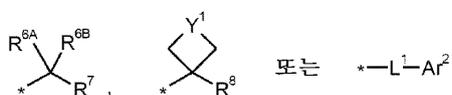
R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 포화 또는 부분 불포화, 3- 내지 6-원 모노시클릭 또는 6- 내지 10-원 비시클릭 헤테로사이클을 형성하며, 이는 고리원으로서 N, O, S, SO 및/또는 SO₂의 군으로부터의 1 또는 2개의 추가, 동일하거나 상이한 헤테로원자를 함유할 수 있고,

여기서 3- 내지 6-원 모노시클릭 및 6- 내지 10-원 비시클릭 헤테로사이클은 각각이 (C₁-C₄)-알킬, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시, 히드록시카르보닐, 옥소, (C₁-C₃)-알콕시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 시아노, (C₁-C₃)-알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 모노-(C₁-C₃)-알킬아미노카르보닐옥시, -NHC(=O)R^{22A} 및 -CH₂NHC(=O)R^{22B}의 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기에 의해 치환되고, 추가적으로 플루오린에 의해 최대 사치환될 수 있고, 여기서

R^{22A} 및 R^{22B}는 독립적으로 (C₁-C₃)-알킬 또는 시클로프로필을 나타내고,

여기서 (C₁-C₄)-알킬은, 동일하거나 상이하게, 히드록실 및 (C₁-C₃)-알콕시에 의해 일치환 또는 이치환되고, 플루오린에 의해 최대 사치환될 수 있고,

R²는 하기 화학식의 기이고,



여기서

*는 아미드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

R^{6A} 는 수소 또는 (C_1-C_4) -알킬이고,

R^{6B} 는 수소, (C_1-C_4) -알킬, 시클로프로필, 트리플루오로메틸, 메톡시메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸이고,

R^7 은 (C_1-C_4) -알킬, 시클로프로필 또는 시클로부틸이고,

여기서 (C_1-C_4) -알킬은 플루오린에 의해 최대 오치환될 수 있고, 시클로프로필 및 시클로부틸은 최대 사치환될 수 있고,

Y^1 은 $-(CH_2)_k-$, $-CF_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$ 또는 $-CH_2-O-CH_2-$ 이고,

여기서

k는 0, 1, 2 또는 3이고,

R^8 은 최대 오-플루오린-치환된 (C_1-C_2) -알킬 또는 트리플루오로메톡시메틸이고,

L^1 은 결합 또는 화학식 $-C(R^{9A}R^{9B})-(C(R^{10A}R^{10B}))_m-$ 의 기이고,

여기서

m은 0 또는 1을 나타내고,

R^{9A} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^{9B} 는 수소, 메틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 또는 트리플루오로메톡시메틸을 나타내고,

R^{10A} 및 R^{10B} 는 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

Ar^2 는 페닐이고,

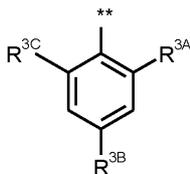
여기서 페닐은, 동일하거나 상이하게, 플루오린, 염소, (C_1-C_3) -알킬, 디플루오로메톡시메틸, 트리플루오로메톡시메틸 및/또는 트리플루오로메틸에 의해 일치환 내지 삼치환될 수 있거나,

또는

5- 내지 10-원 비시클릭 또는 트리시클릭 카르보사이클이고,

여기서 5- 내지 10-원 비시클릭 또는 트리시클릭 카르보사이클은, 동일하거나 상이하게, (C_1-C_3) -알킬 및 트리플루오로메틸에 의해 최대 삼치환되고, 추가적으로 플루오린에 의해 최대 사치환될 수 있고,

Ar^1 은 하기 화학식의 기이고,



여기서

**는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

R^{3A}는 플루오린, 염소 또는 트리플루오로메틸이고,

R^{3B}는 수소 또는 플루오린이고

R^{3C}는 수소, 플루오린 또는 염소이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R¹은 NR⁴R⁵이고,

여기서

R⁴는 수소 또는 메틸이고,

R⁵는 (C₁-C₄)-알킬 또는 메틸술폰일이고,

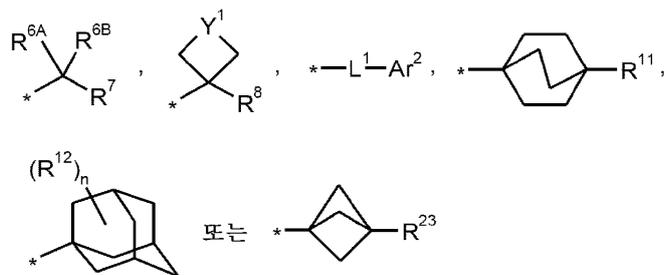
여기서 (C₁-C₄)-알킬은 히드록실에 의해 최대 이치환되고, 추가적으로 플루오린에 의해 최대 삼치환될 수 있거나,

또는

R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 포화 또는 부분 불포화, 4- 내지 6-원 모노시클릭 또는 6- 내지 10-원 비시클릭 헤테로사이클을 형성하며, 이는 고리원으로서 N, O, S, SO 및 SO₂의 군으로부터의 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고,

여기서 4- 내지 6-원 모노시클릭 및 6- 내지 10-원 비시클릭 헤테로사이클은 각각이 (C₁-C₃)-알킬, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록실, 옥소, 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 메톡시메틸, 시아노, 메톡시카르보닐, 아미노카르보닐 및 모노메틸아미노카르보닐옥시의 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기에 의해 치환되고, 추가적으로 플루오린에 의해 최대 사치환될 수 있고,

R²는 하기 화학식의 기이고



여기서

*는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

R^{6A}는 수소 또는 메틸이고,

R^{6B}는 수소, (C₁-C₄)-알킬, 시클로프로필, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸이고,

R⁷은 (C₁-C₄)-알킬, 시클로프로필 또는 시클로부틸이고,

여기서 (C₁-C₄)-알킬은 플루오린에 의해 최대 오치환될 수 있고,

Y^1 은 $-(CH_2)_k-$, $-CF_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$ 또는 $-CH_2-O-CH_2-$ 이고,

여기서

k는 0, 1, 2 또는 3이고,

R^8 은 메틸, 트리플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이고,

L^1 은 결합 또는 화학식 $-CR^{9A}R^{9B}$ -의 기이고,

여기서

R^{9A} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^{9B} 는 수소, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸을 나타내고,

Ar^2 는 페닐이며,

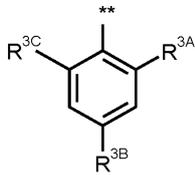
이는, 동일하거나 상이하게, 플루오린, 염소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있고,

R^{11} , R^{12} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, 플루오린, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로에틸이고,

n은 1 또는 2의 수이고,

여기서, 치환기 R^{11} , R^{12} 또는 R^{23} 중 1개가 각각의 경우에 2회 발생하는 경우에, 그의 정의는 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있고,

Ar^1 은 하기 화학식의 기이고,



여기서

******는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

R^{3A} 는 플루오린, 염소 또는 트리플루오로메틸이고,

R^{3B} 는 수소 또는 플루오린이고

R^{3C} 는 수소, 플루오린 또는 염소인

화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1 은 NR^4R^5 이고,

여기서

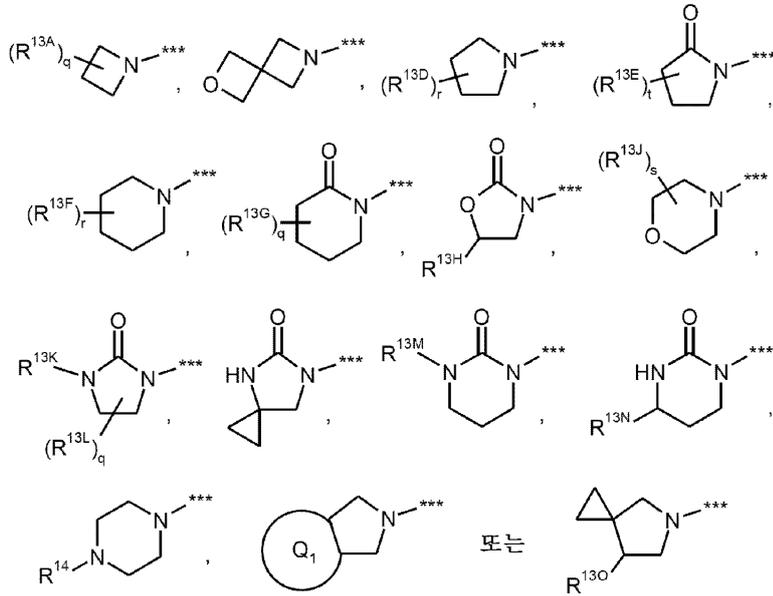
R^4 는 수소 또는 메틸이고,

R^5 는 메틸, 이소프로필, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-히드록시에틸 또는 2-히드록시프로필

이거나,

또는

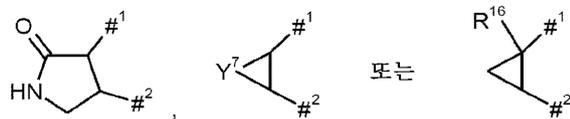
4- 내지 6-원 모노시클릭 또는 6- 내지 8-원 비시클릭 헤테로사이클이며, 이는 질소 원자를 통해 결합되어 있으며, 하기 화학식을 갖고,



여기서

***는 피리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

고리 Q¹은 하기 화학식의 기이고,



여기서

#¹ 및 #²는 피롤리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

Y⁷은 -CF₂- 또는 -CHR¹⁵-이고,

여기서

R¹⁵는 메톡시메틸을 나타내고,

R¹⁶은 히드록실이고,

R^{13A}는 플루오린, 히드록실, 히드록시메틸, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 메톡시이고,

R^{13D}는 수소, 플루오린, 메틸, 히드록실, 히드록시메틸, 메톡시 또는 디플루오로메톡시이고,

R^{13E}는 수소, 플루오린, 메틸, 히드록실, 히드록시메틸 또는 메톡시이고,

R^{13F}는 플루오린, 메틸, 히드록실, 히드록시메틸 또는 시아노이고,

R^{13G}는 플루오린 또는 히드록실이고,

R^{13H}는 수소, 메틸, 히드록시메틸, 아미노카르보닐 또는 메톡시카르보닐이고,

R^{13J}는 옥소, 히드록시메틸 또는 디플루오로메틸이고,

R^{13K}는 수소, 메틸 또는 2-히드록시에틸이고,

R^{13L}은 수소 또는 메틸이고,

R^{13M}은 에틸, 2-히드록시에틸 또는 시아노이고,

R^{13N}은 수소 또는 에틸이고,

R^{13O}는 수소 또는 히드록실이고,

R¹⁴는 메틸, 메톡시카르보닐 또는 아미노카르보닐이고,

q는 0, 1 또는 2의 수이고,

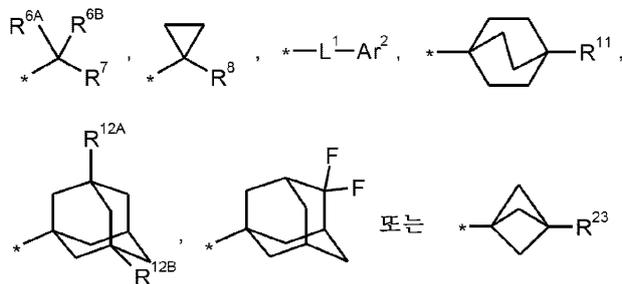
r은 0, 1, 2 또는 3의 수이고,

s는 0 또는 1의 수이고,

t는 0, 1, 2, 3 또는 4의 수이고,

여기서, 치환기 R^{13A}, R^{13D}, R^{13E}, R^{13F}, R^{13G}, R^{13J} 및 R^{13L}이 1회 초과로 발생하는 경우에, 그의 정의는 각각 동일하거나 상이할 수 있고,

R²는 하기 화학식의 기이고



여기서

*는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

R^{6A}는 수소 또는 메틸이고,

R^{6B}는 메틸, 에틸, 시클로프로필, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸이고,

R⁷은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸, 2-메틸프로프-1-일, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 또는 시클로프로필이고,

R⁸은 2,2,2-트리플루오로에틸이고,

L¹은 결합 또는 화학식 -CR^{9A}R^{9B}-의 기이고,

여기서

R^{9A}는 수소 또는 메틸을 나타내고,

R^{9B} 는 수소, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸을 나타내고,

Ar^2 는 페닐이며,

이는, 동일하거나 상이하게, 플루오린, 염소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있고,

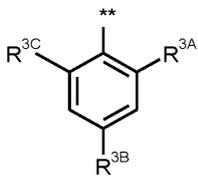
R^{11} 은 수소, 플루오린 또는 메틸이고,

R^{12A} 는 수소, 플루오린, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸이고,

R^{12B} 는 수소 또는 플루오린이고,

R^{23} 은 수소, 플루오린 또는 트리플루오로메틸이고,

Ar^1 은 하기 화학식의 기이고,



여기서

**는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

R^{3A} 는 플루오린 또는 염소이고,

R^{3B} 는 수소 또는 플루오린이고,

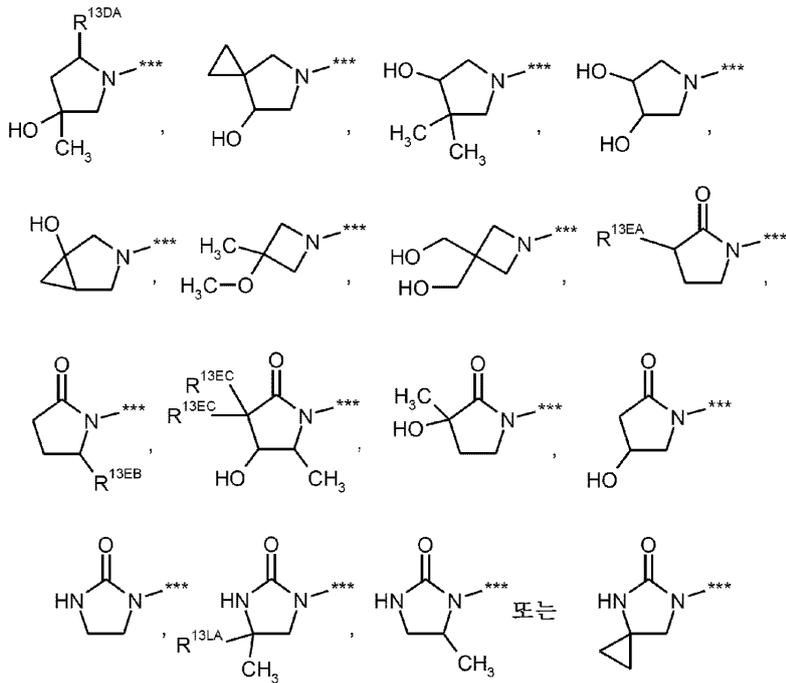
R^{3C} 는 수소, 플루오린 또는 염소인

화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

R¹은 하기 화학식의 기이고,



여기서

***는 피리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

R^{13DA}는 수소 또는 메틸이고,

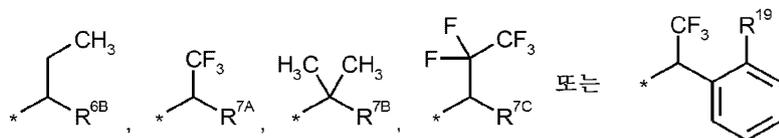
R^{13EA}는 히드록실 또는 히드록시메틸이고,

R^{13EB}는 메틸 또는 히드록시메틸이고,

R^{13EC}는 수소 또는 메틸이고,

R^{13LA}는 수소 또는 메틸이고,

R²는 하기 화학식의 기이고,



여기서

*는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

R^{6B}는 트리플루오로메톡시메틸이고,

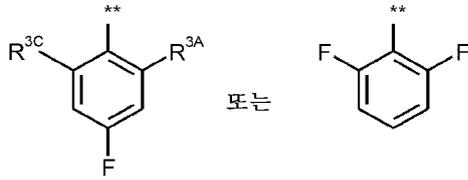
R^{7A}는 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 또는 시클로프로필이고,

R^{7B}는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이고,

R^{7C}는 메틸 또는 에틸이고,

R¹⁹는 염소이고,

Ar¹은 하기 화학식의 기이고,



여기서

**는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

R^{3A}는 플루오린 또는 염소이고,

R^{3C}는 수소 또는 플루오린인

화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

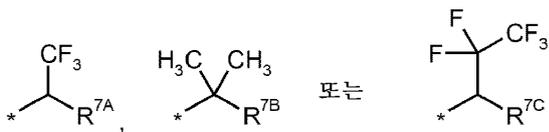
R¹은 하기 화학식의 기이고,



여기서

***는 피리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

R²는 하기 화학식의 기이고



여기서

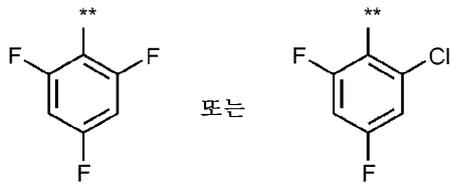
*는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

R^{7A}는 에틸, 트리플루오로메틸 또는 시클로프로필이고,

R^{7B}는 트리플루오로메틸이고,

R^{7C}는 메틸 또는 에틸이고,

Ar¹은 하기 화학식의 기이고,



여기서

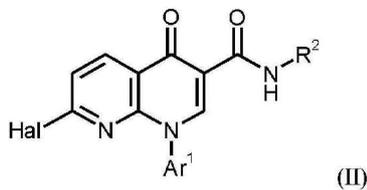
**는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하는 것인

화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법이며,

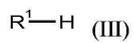
[A] 화학식 (II)의 화합물을



(여기서 R² 및 Ar¹은 상기 주어진 정의를 갖고,

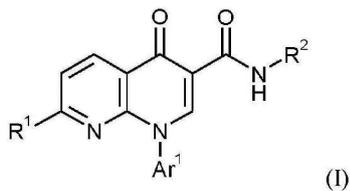
Hal은 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘, 바람직하게는 염소임)

화학식 (III)의 화합물과 반응시켜



(여기서 R¹은 상기 주어진 정의를 가짐)

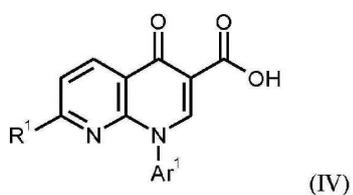
화학식 (I)의 카르복스아미드를 수득하거나,



(여기서 R¹, R² 및 Ar¹은 상기 주어진 정의를 가짐)

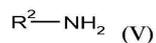
또는

[B] 화학식 (IV)의 화합물을



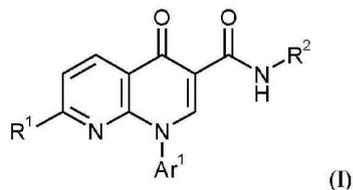
(여기서 R¹ 및 Ar¹은 상기 주어진 정의를 가짐)

화학식 (V)의 화합물과 반응시켜



(여기서 R²는 상기 주어진 정의를 가짐)

화학식 (I)의 카르복스아미드를 수득하고,



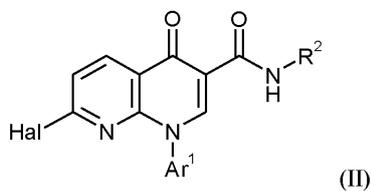
(여기서 R¹, R² 및 Ar¹은 상기 주어진 정의를 가짐)

적절한 경우에, 이 방식으로 수득된 화학식 (I)의 화합물을 그의 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 분리하고/거나 적절한 (i) 용매 및/또는 (ii) 염기 또는 산에 의해 그의 용매화물, 염 및/또는 염의 용매화물로 전환시키는 것

을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

화학식 (II)의 화합물.

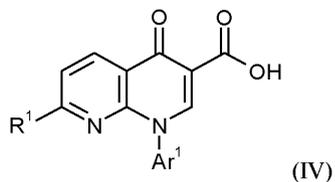


여기서 R² 및 Ar¹은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 주어진 정의를 갖고,

Hal은 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘, 바람직하게는 염소이다.

청구항 8

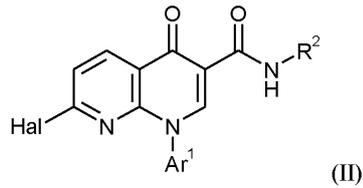
화학식 (IV)의 화합물.



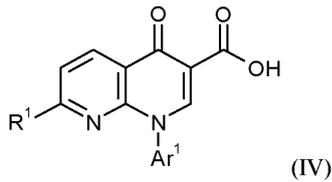
여기서 R¹ 및 Ar¹은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 주어진 정의를 갖는다.

청구항 9

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한 화학식 (II)의 화합물 또는 화학식 (IV)의 화합물의 용도.



(여기서 R² 및 Ar¹은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 주어진 정의를 갖고,
Hal은 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘, 바람직하게는 염소임)



(여기서 R¹ 및 Ar¹은 화학식 (I)의 화합물에 대해 상기 주어진 정의를 가짐)

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 화합물.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 심부전, 관상동맥 심장 질환, 심방성 및 심실성 부정맥, 신부전 및 신병증의 치료 및/또는 예방의 방법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물.

청구항 12

활성 혈압강하 성분, 활성 항부정맥 성분, 바소프레신 수용체 길항제, PDE 5 억제제, 혈소판 응집 억제제, sGC 활성화제 및 sGC 자극제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 활성 성분과 조합된 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물을 포함하는 의약.

청구항 13

불활성, 비-독성, 제약상 적합한 부형제와 조합된 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 화합물을 포함하는 의약.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 심부전, 관상동맥 심장 질환, 심방성 및 심실성 부정맥, 신부전 및 신병증의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 의약.

청구항 15

질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 무스카린성 M2 수용체의 양성 알로스테릭 조정제.

청구항 16

심혈관 장애 및/또는 신장장애의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 무스카린성 M2 수용체의 양성 알로스테릭 조정제.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서, 양성 알로스테릭 효과의 관점에서 다양한 무스카린성 아세틸콜린 수용체에 비해 M2 수용체에 대해 하위유형 선택성을 갖는 것을 특징으로 하는, 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 무스카린성 M2 수용체의 양성 알로스테릭 조정제.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 1 μM -10 μM 의 농도 범위 내에서, 무스카린성 M4 수용체에 비해 무스카린성 M2 수용체에 대해 동일하거나 또는 그보다 더 높은 선택성을 갖는 것을 특징으로 하며, 상기 선택성은 M4 수용체 대비 M2 수용체에 대한 ACh 용량-반응 곡선의 EC₅₀ 값에서 각각의 조정제-관련된 알로스테릭 시프트의 지수로서 결정된 것인, 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 무스카린성 M2 수용체의 양성 알로스테릭 조정제.

청구항 19

제15항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 5 μM -20 μM 의 농도 범위 내에서, 무스카린성 M1 수용체에 비해 무스카린성 M2 수용체에 대해 적어도 4배 더 높은 선택성을 갖는 것을 특징으로 하며, 상기 선택성은 M1 수용체 대비 M2 수용체에 대한 ACh 용량-반응 곡선의 EC₅₀ 값에서 각각의 조정제-관련된 알로스테릭 시프트의 지수로서 결정된 것인, 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 무스카린성 M2 수용체의 양성 알로스테릭 조정제.

청구항 20

제15항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 1-아틸나프티리딘-3-카르복사미드 구조를 갖는 것을 특징으로 하는, 질환의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 무스카린성 M2 수용체의 양성 알로스테릭 조정제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 무스카린성 M2 수용체의 양성 알로스테릭 조정제, 특히 신규 7-치환된 1-아틸나프티리딘-3-카르복사미드, 그의 제조 방법, 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 단독 또는 조합된 그의 용도, 및 질환의 치료 및/또는 예방을 위한, 특히 심혈관 장애 및/또는 신장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 그의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 무스카린성 수용체는, 막에 위치하며 내인성 리간드로서 아세틸콜린 (ACh) 신경전달물질 (아세틸콜린 수용체)에 결합하는 것 뿐만 아니라 무스카린에 의해 활성화될 수 있는 수용체이다. 이들 G 단백질-커플링된 수용체의 5종의 하위유형 (M1-M5)이 존재하며, 이는 인간 유기체 내 거의 모든 종류의 조직에서 발현된다. 이들은 중추 및 말초 신경계 둘 다에서 및 식물 신경계의 많은 기관에서 발견된다.

[0003] M2 유형 (M2R)은 주로 심장에서 발현된다. 세포 수준에서, 아세틸콜린 효능제에 의한 M2R 자극은 아데닐시클라제의 억제 및 내향 정류 칼륨 채널 (IKACh 채널, GIRK (G 단백질 활성화된 내향 정류 K⁺ 채널; 또한 Kir3.x)의 활성화를 유발한다. 이는 칼륨 전도성을 증가시키며, 이로써 근육 세포의 과분극을 초래한다. 따라서, 세포가 탈분극하기가 보다 어려워지며, 이는 유해 심박수변동 및 전도영향성 효과를 초래하여, 심박수가 떨어진다. M2R은 미주 신경에 의해 제어되는, 심장 기능의 부교감신경 제어의 주요 매개체이다. 우측 미주 신경은 동결절을 통해 심박수를 감소시키고; 좌측 미주 신경은 주로 방실 결절 (AV 결절)을 통해 방실 전도 시간을 증가시킨다. 전체적으로, 휴지 심박수에 대한 미주 신경의 영향은 교감 신경과 비교하여 우세하다. 따라서 M2R의 자극의 효과는 베타-아드레날린성 자극의 효과와 상반된다.

[0004] 내인성 아세틸콜린 효능제, 뿐만 아니라 합성 유사체 예컨대 카르바콜, 옥스트레모린-M 또는 이퍼옥소에 의한 M2 수용체의 활성화 (Schrage et al., Biochem. Pharmacol. 2014, 90(3), 307-319)는, 소위 수용체의 오르토스테릭 결합 부위에 대한 효능제의 결합, 및 수용체의 입체형태의 결과적인 변화 또는 활성 수용체 입체형태의 안정화에 의해 영향을 받는다. 통상적인 자연 발생 무스카린성 수용체 효능제는 내인성 아세틸콜린 (ACh) 효능제, 다양한 식물 알칼로이드 예컨대 아레콜린, 무스카린 및 또한 필로카르핀 (Neubig et al., Pharmacol Rev., 2003, 55, 597-606)을 포함한다. 모든 무스카린성 아세틸콜린 수용체의 오르토스테릭 결합 부위는 고도로 진화적으로 보존되고, 다양한 하위유형 사이에서 높은 서열 및 구조 상동성을 갖는다. 따라서, 다수의 공지된 효능제가 무스카린성 아세틸콜린 수용체의 다양한 하위유형에 대해 비선택적이다 (Kruse et al., Mol Pharmacol., 2013, 84(4), 528-540). M2R은 오르토스테릭 결합 부위 뿐만 아니라 알로스테릭 결합 부위를 또한 갖는다 (Gregory et al., Current Neuropharmacol., 2007, 5(3), 157-167). 가장 오래 전에 공지된 알로스

테릭 조절제는 갈라민이다 (Clark and Mitchelson, Br. J. Pharmac., 1976, 58, 323-331).

- [0005] 알로스테릭 조절제는 통상적인 오르토스테릭 리간드와 뚜렷하게 상이하다. 알로스테릭 조절제 그 자체는 수용체 활성화에 대해 어떠한 직접적인 영향도 갖지 않는다. 대신에 알로스테릭 결합은 오르토스테릭 효능제의 결합 친화도 및/또는 유효성의 변형을 유발한다. 알로스테릭 조절제의 효과는 따라서 단지 내인성 리간드의 존재 하에서만 나타날 수 있다. 이는 알로스테릭 효과에서 공간 및 시간의 관점에서 특이성을 유발한다 (Conn et al., Nat. Rev. Drug Disc., 2009, 8, 41-54; Conn et al., Nat. Rev. Drug. Disc., 2014, 13, 692-708). 게다가, 알로스테릭 조절제의 효과는, 이것이 고농도에서 효능제의 결합을 안정화시키는 경우에 자기-제한적이다. 이는 또한, 원칙적으로, 수용체 과다활성화에 기인하는 독성 효과가 제한되기 때문에 효능제와 비교하여 보다 유리한 약리학적 안전성 프로파일을 유발한다 (Christopoulos, Mol. Pharmacol., 2014, 86, 463-478).
- [0006] 친화도 및 내인성 활성의 관점에서 알로스테릭 및 오르토스테릭 리간드의 상호 영향 (이는 협동성으로 지칭됨)은 두 리간드에 의해 결정된다. M2R의 양성 알로스테릭 조절제의 경우에, ACh (오르토스테릭 리간드)의 효과가 증진된다 (양성 협동성). 오르토스테릭 리간드의 존재 하에 수용체 입체형태를 조정하는 그의 능력으로 인해, 알로스테릭 리간드가 약리학적 효과의 미세 조절을 유발할 수 있다 (Wang et al., J. Pharmacol. Exp. Therap., 2009, 331, 340-348). M2R의 양성 알로스테릭 조절제의 경우에, 이는 완전 효능제와 비교하여 유리한 효과 프로파일, 부작용의 감소된 위험 및 보다 하위유형-선택적 리간드의 개발을 위한 출발점을 시사한다.
- [0007] 양성 알로스테릭 M4R 및 M2R 리간드 LY2119620 (3-아미노-5-클로로-N-시클로프로필-4-메틸-6-[2-(4-메틸피페라진-1-일)-2-옥소에톡시]티에노[2,3-b]피리딘-2-카르복사미드)와 M2R의 복합체의 결정 구조가 공개된 바 있다. M2R의 알로스테릭 결합 부위는 오르토스테릭 결합 부위와 공간적으로 인접하지만 그로부터 명백하게 구분되며, 다른 무스카린성 수용체 하위유형과 비교하여, 보다 더 낮은 보존을 나타내며, 즉 서열에서 보다 큰 차이를 갖는다 (Kruse et al., Nature, 2013, 504, 101-106). LY2119620은 비선택적 M2R/M4R 양성 알로스테릭 조절제로서 기재되었다 (Croy et al., Molecular Pharmacology, July 2014 86, 1, 106-115; Schober et al., Molecular Pharmacology, July 2014 86, 1, 116-123).
- [0008] 자율 신경계의 구성성분으로서의 M2R은 심혈관 장애의 발병기전 및 진행에서 중요한 역할을 한다. 미주신경 (부교감신경) 약화 및 교감 신경계의 우세를 특징으로 하는 자율 불균형은 증가된 이환율 및 사망률과 밀접하게 관련된다. 자율 불균형의 임상 및 예후 유의성은 심부전 (HF), 심장 리듬 장애, 허혈/재관류 (I/R), 고혈압 (He et al., Br. J. Pharmacol. 2014, Epub) 및 만성 신장 질환 (Ranpuria et al., Nephrol Dial Transplant. 2008, 23(2), 444-449)을 포함한 다양한 심혈관 장애에서 잘 문서화되어 있다. 특히 당뇨병과 같은 동반이환을 갖는 환자의 경우에, 자율 불균형은 증가된 이환율 및 사망률에 기여할 수 있다 (Vinik et al., Diabet Med., 2011, 28(6), 643-651). 기능장애성 자율 신경계의 징후로서의 압력수용체 반사 기능장애, 예컨대 고혈압성 발증 또는 고혈압에서의 변동성은 종종 허혈성 또는 출혈성 졸중의 급성기를 동반한다 (Sykora et al., Stroke, 2009, 40(12), 678-682).
- [0009] 심혈관과 심리 장애 사이, 예컨대 심부전과 우울증 사이의 동반이환의 빈번한 관찰은, 아마도 자율 불균형을 동반하는 공통 병리메카니즘을 기초로 한다 (Halaris et al., Mod Trends Pharmacopsychiatri., 2013, 28, 144-161). 만성 스트레스는 자율 신경계의 항상성 평형을 이동시킨다. 감소된 미주신경 긴장은 신경전달물질 조절, 특히 세로토닌성 전달의 장애에 의해 염증유발 상태에 기여한다. 다른 심리 장애, 예를 들어, 억제 상실, 정서적 자기-조절의 결핍, 부주의 및 과잉행동을 특징으로 하는 주의력 결핍/과잉행동 장애 (ADHD)가 또한 자율신경성 조절이상에 연결된 바 있다 (Rash and Aguirre-Camacho, Atten Defic Hyperact Disord., 2012, 4(4), 167-177).
- [0010] 따라서, 예상된 항염증 효과, 일산화질소 (NO)의 상승, 산화환원 상태의 조절, 미토콘드리아 기능 및 칼슘 조절의 개선을 포함한 양성 알로스테릭 조절제에 의한 부교감신경 활성의 부스팅은, 특히 심혈관 장애의 경우에, 신규 치료 원리를 구성할 수 있다. 부교감신경 활성의 조정이 만성 심부전의 경우에 잠재적 치료 표적으로 간주될 수 있다는 수많은 지표가 존재한다. 심근경색으로부터 회복한 개에서 미주 신경 자극은 심장 돌연사의 발생률을, 만성 심부전을 앓고 있는 래트에서는 사망률을 현저하게 낮추었다 (De Ferrari, J. Cardiovasc. Transl. Res., 2014, 7(3), 310-320). 심부전 (LVEF 35%) 및 이식된 미주신경 자극제를 갖는 개 모델에서, 모의군과 비교하여 치료군에서, 3개월 내에 심박수의 유의한 감소에 따라 좌심실 박출 계수 (LVEF)에서의 유의한 개선 및 수축-말기 및 확장-말기 부피 (LVESV, LVEDV)에서의 감소가 발생하였음이 제시되었다. VNS의 기재된 효과는 베타-차단제 투여에 대해 상가적이었다 (De Ferrari, J. Cardiovasc. Transl. Res., 2014, 7(3), 310-320). TNF- α 및 IL-6에 대한 혈장 수준 및 그의 심근 단백질 발현은 이러한 동물 모델에서 미주 자극에 의해 낮아지

며, 이는 부교감 신경계의 부스팅 뿐만 아니라 LV 리모델링에 대한 효과가 또한 염증유발 시토카인에 대한 긍정적 효과를 갖는다는 것을 시사한다.

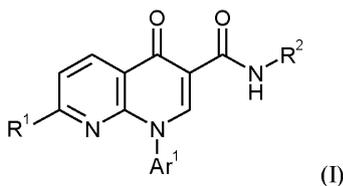
- [0011] 실험적 전임상 데이터를 기초로 하여, 만성 심부전을 갖는 환자에서, 간질 및 우울증의 치료에서 이미 확립된 바와 같이 미주신경 자극에 대한 제1 임상 연구가 현재 행해진 바 있다. 직접적 미주 신경 자극 (VNS)을 통해 부교감 신경계를 부스팅시키는 것의 효과를 좌심실 (LV) 수축기 기능장애를 갖는 32명의 환자에 의해 비-무작위화 관찰 연구에서 평가하였고, 결과는, 미주신경 자극이 삶의 질, 스타미나 및 LV 리모델링에 대해 유리한 효과를 갖는다는 것을 시사한다 (De Ferrari GM et al., Eur. Heart J., 2011, 32, 847-855). 다기관 개방-표지 실행가능 연구 ANTHEM-HF에서, 만성 안정적인 증후성의, 감소된 박출 계수를 갖는 심부전 (HFref)을 갖는 환자에서의 미주신경 자극의 안전성, 상용성 및 효능을 표준 치료에 더하여 조사하였다 (Premchand RK et al., J. Card. Fail., 2014, 20(11), 808-816). 이러한 연구에서 이용된 연속 미주 신경 자극은 박출 계수, 심박수의 변동, NYHA 부류 및 삶의 질에서의 개선을 초래한다. 대조적으로, 제1 위약-대조 임상 연구 NECTAR-HF는 6개월 후 HF 환자의 심장 기능에 대한 미주 신경 자극의 어떠한 유의한 효과도 제시하지 않았다 (Zannad et al., Eur. Heart J., 2015, 36(7), 425-433). 유일한 개선은 삶의 질이었다. 650명 HF 환자를 갖는 INOVATE-HF 연구는 사망률 및 입원과 관련하여 이러한 치료의 어떠한 효과도 제시할 수 없었다. (Gold et al., J Am Coll Cardiol., 2016, Mar 29. pii: S0735-1097(16)32404-4. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.525). 삶의 질 및 보행 거리가 유의하게 개선되었다.
- [0012] 미주 신경의 전기 자극에 의한 치료는 외과적 개입의 감염 위험 및 잠재적 위험 뿐만 아니라 발성장애, 기침 및 구인두 통증과 같은 부작용에 의해 제한된다 (Premchand RK et al., J. Card. Fail., 2014, 20(11), 808-816). M2R에 대한 직접 효과에 의한 부교감 신경계의 위약-보조된 부스팅은 신규 요법 옵션을 구성할 수 있다.
- [0013] 심방 세동은 가장 흔한 지속성 심장 리듬 장애이고, 그의 유병률은 나이에 따라 증가한다 (Chen et al., Circ. Res., 2014, 114(9), 1500-1515). 심방 세동 및 심부전은 종종 상호적으로 유의한 관계로 함께 발생한다. 따라서, 심방 세동의 유병률은 심부전의 임상 중증도에 따라 증가한다 (Maisel and Stevenson, Am. J. Cardiol., 2003, 91, (suppl) 2D-8D). 임상 데이터는, 심방 세동을 동반하는 심부전을 갖는 환자가 불량한 예후를 갖는다는 것을 시사한다. 치사율 (총 치사율, 돌연사 및 펌프 부전) 및 이환율 (입원) 둘 다는 이러한 환자군에서 유의하게 증가한 것으로 밝혀졌다.
- [0014] 심방 세동의 치료에서, 2종의 특유의 치료 전략이 존재한다: 소위 속도 제어와 조절 및 가능하다면 심실 주파수의 정상화, 및 사인곡선형 리듬을 확립 또는 유지하도록 의도된 조치를 포함하는 소위 리듬 제어. 유효 치료는 비-위약-보조 및 위약-보조 또는 개입 조치의 조합으로 이루어진다 (Levalter T, Fortbildungsprogramm Pharmazie, 2011, 5, 106-127).
- [0015] 심장율동전환 후 위약-보조된 리듬 제어를 위해, 베타-차단제, 부류 I 및 부류 III 항부정맥제가 기저 심장 장애 및 좌심실 펌핑 기능 장애의 정도에 따라 사용된다. 영속성 심방 세동을 갖는 환자에서, 및 지속성 또는 발작성 심방 세동을 갖는 저증후성 (빈번하게 보다 노령에서) 환자에서, 심방 세동의 정제 및 허용을 갖는 단순 속도 제어가 종종 치료 선택이다. AV 결절의 불응기 또는 전기 전도능에 영향을 미치는 위약이 주로 사용된다. 원칙적으로, 이러한 효과는, 이러한 포인트에서, 예를 들어 양성 알로스테릭 조정제의 보조 하에 주요 생리학적 역할을 하는 M2R의 자극에 의해 달성될 수 있다. 지금까지 이용가능한 약물은 베타-차단제, 디기탈리스, 칼슘 길항제, 및 개별 경우에, 아미오다론이며, 이들은 생활방식, 기저 심장 장애 및 임의의 속발성 장애 고려 하에 사용된다. 그러나, 특히 감소된 좌심실 펌핑 기능 및 중증 심부전을 갖는 환자에서, 위약-보조 요법에 대한 옵션은 부적절하다. 칼슘 길항제가 이러한 환자군에서 금기된다. 가장 최근 연구에 제시된 바와 같이, 디곡신에 의한 치료는 심방 세동을 갖는 환자의 증가된 사망률을 초래한다 (Leong-Sit and Tang, Curr. Opin. Cardiol., 2015, Epub). 베타-차단제의 경우에, 심방 세동 및 심부전을 갖는 환자에서 유효성의 결핍이 메타 분석에서 제시되었다 (Leong-Sit and Tang, Curr. Opin. Cardiol., 2015, Epub). 따라서, 속도 제어에 대한 신규의 효율적이고 안전한 치료에 대한 위약적 요구가 높다. 이는 M2R의 위약-보조된 자극에 의해 달성될 수 있다.
- [0016] 본 발명에 의해 해결하고자 하는 과제는 무스카린성 M2 수용체의 강력한, 양성 알로스테릭 조정제를 구성하며, 따라서 특히 심혈관 장애 및/또는 신장애의 치료 및/또는 예방에 적합한 신규 물질을 확인하고 제공하는 것이다.
- [0017] 1-벤질-치환된 4-옥소-1,4-디히드로퀴놀린-3-카르복실산은 신경변성 장애 예컨대 알츠하이머 및 정신분열증의 치료를 위한 M1 무스카린성 수용체의 알로스테릭 조정제로 기재된 바 있다 (Scammells et al., ACS Chem. Neurosci., 2013, 4 (7), 1026-1048; Mistry et al., J. Med. Chem. 2013, 56, 5151-5172). 다른 문헌들 중

에서, EP 0945435 B1은 항박테리아 활성을 갖는 피리돈카르복실산 유도체를 개시하고 있다. WO 2002/085886-A2, WO 2003/050107-A1 및 WO 2005/026145-A2는 7-피페리디노-치환된 퀴놀론카르복실산 유도체를 청구하고, WO 2005/026165-A1 및 WO 2005/049602-A1은 다양한 7-피롤리디노-치환된 퀴놀론카르복실산 유도체를 청구하고, EP 1650192-A1은 항미생물/항박테리아 활성을 갖는 특정한 7-아제티딘퀴놀론카르복실산 유도체를 청구한다. WO 2005/009971-A1 및 JP 2005012561은 혈소판 응집 억제제로서 사용될 수 있는 퀴놀론 유도체를 개시하고 있다.

- [0018] 본 발명은 장애, 특히 심혈관 장애 및/또는 신장장애의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 무스카린성 M2 수용체의 양성 알로스테릭 조정제에 관한 것이다.
- [0019] 본 발명자들은, 놀랍게도, 무스카린성 M2 수용체의 양성 알로스테릭 조정제, 바람직하게는 상기 언급된 적응증의 목록에 따른 심혈관 장애의 치료에 특히 적합하다는 것을 밝혀내었다.
- [0020] 양성 알로스테릭 M4R 및 M2R 리간드 LY2119620은 신경 및 심리 장애와 주로 연관되어 있다 (Croy et al., Molecular Pharmacology, July 2014, 86, 1, 106-115). LY2119620과 상용하거나 그와 유사한 프로파일을 갖는 분자는 따라서 무스카린성 M2 수용체의 선택된 알로스테릭 변형, 및 따라서 낮은 수준의 부작용을 갖는 상기 언급된 적응증의 목록에 따른 심혈관 장애의 치료에 부적합하다.
- [0021] 본 발명의 유리한 실시양태에서, 본 발명의 무스카린성 M2 수용체의 양성 알로스테릭 조정제는 양성 알로스테릭 효과에 관해 M2 수용체에 대한 하위유형 선택성을 갖는다.
- [0022] 특정한 실시양태에서, 1 μM-10 μM의 농도 범위 내에서 이들은 무스카린성 M4 수용체에 비해 무스카린성 M2 수용체에 대해 동일하거나 보다 높은 선택성을 갖는다. 무스카린성 M2 수용체에 대한 알로스테릭 조정제의 선택성은 무스카린성 M4 수용체 대비 1.1배, 1.2배, 1.3배 또는 보다 바람직하게는 1.4배 초과이다.
- [0023] 추가의 특정한 실시양태에서, 5 μM-20 μM의 농도 범위 내에서 이들은 무스카린성 M1 수용체에 비해 무스카린성 M2 수용체에 대해 적어도 4배 더 높은 선택성을 갖는다. 무스카린성 M2 수용체에 대한 알로스테릭 조정제의 선택성이 무스카린성 M1 수용체 대비 적어도 4.2배, 4.3배, 4.4배, 4.5배, 4.6배, 4.7배, 4.8배, 4.9배, 5배, 5.1배, 5.2배, 5.3배, 5.4배, 5.5배, 5.6배, 5.7배이거나 또는 보다 바람직하게는, 5.8배 초과인 경우가 바람직하다.
- [0024] 선택성은 여기서 각각의 다른 Mx 수용체 유형 대비 M2 수용체에 대한 ACh 용량-반응 곡선의 EC₅₀ 값에서의 각각의 조정제-관련 알로스테릭 시프트의 지수로 결정된다. 상기 지수를 결정하기 위해, 먼저, 특정한 수용체에 대해 ACh 용량-반응 곡선의 EC₅₀ 값을 결정한다 ("EC₅₀ ACh"). 후속적으로, ACh의 EC₅₀ 값에서의 알로스테릭 시프트 ("시프트 EC₅₀")를 1 μM 또는 10 μM의 시험될 알로스테릭 조정제의 투여 후에 결정한다. 이러한 목적에 특히 적합한 것은 페이지 610-612, 섹션 B-3에 기재된 유로핀 기능성 Ca²⁺ 방출 시험의 프로토콜이다. (GPCR프로파일러(GPCRProfiler)® "Services in agonistic and allosteric mode for Mx Receptors"). 최종적으로, 또한 각각의 선택성의 척도로서 기능하는, 각각의 Mx 수용체 (예를 들어 M1R, M4R) 대비 M2 수용체에 대한 알로스테릭 시프트의 지수를 형성한다.

발명의 내용

- [0025] 본 발명은 특히 화학식 (I)의 화합물 및 그의 N-옥시드, 염, 용매화물, N-옥시드의 염, 및 N-옥시드 또는 염의 용매화물에 관한 것이다.



- [0026] 여기서
- [0027] 여기서
- [0028] R¹은 NR⁴R⁵이고,
- [0029] 여기서

[0030] R⁴는 수소, 메틸, (C₂-C₄)-알킬 또는 (C₃-C₆)-시클로알킬이고,

[0031] 여기서 (C₂-C₄)-알킬은 히드록실에 의해 치환되거나 또는 플루오린에 의해 최대 삼치환될 수 있고,

[0032] R⁵는 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₆)-시클로알킬, 3- 내지 6-원 포화 헤테로시클릴 또는 (C₁-C₄)-알킬술포닐이고,

[0033] 여기서 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₆)-시클로알킬 및 3- 내지 6-원 포화 헤테로시클릴은, 동일하거나 상이하게, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록실, 히드록시카르보닐, 옥소, 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 및 시아노에 의해 최대 삼치환되고, 추가로 플루오린에 의해 최대 사치환될 수 있거나,

[0034] 또는

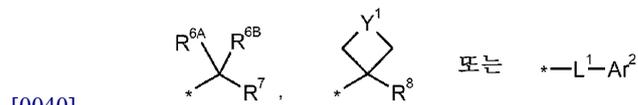
[0035] R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 포화 또는 부분 불포화, 3- 내지 6-원 모노시클릭 또는 6- 내지 10-원 비시클릭 헤테로사이클을 형성하며, 이는 고리원으로서 N, O, S, SO 및/또는 SO₂의 군으로부터의 1 또는 2개의 추가의, 동일하거나 상이한 헤테로원자를 함유할 수 있고,

[0036] 여기서 3- 내지 6-원 모노시클릭 및 6- 내지 10-원 비시클릭 헤테로사이클은 각각이 (C₁-C₄)-알킬, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시, 히드록시카르보닐, 옥소, (C₁-C₃)-알콕시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 시아노, (C₁-C₃)-알콕시카르보닐, 아미노카르보닐, 모노-(C₁-C₃)-알킬아미노카르보닐옥시, -NHC(=O)R^{22A} 및 -CH₂NHC(=O)R^{22B}의 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기에 의해 치환되고, 추가적으로 플루오린에 의해 최대 사치환될 수 있고, 여기서

[0037] R^{22A} 및 R^{22B}는 독립적으로 (C₁-C₃)-알킬 또는 시클로프로필을 나타내고,

[0038] 여기서 (C₁-C₄)-알킬은, 동일하거나 상이하게, 히드록실 및 (C₁-C₃)-알콕시에 의해, 일치환 또는 이치환되고, 플루오린에 의해 최대 사치환될 수 있고,

[0039] R²는 하기 화학식의 기이고,



[0041] 여기서

[0042] *는 아미드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0043] R^{6A}는 수소 또는 (C₁-C₄)-알킬이고,

[0044] R^{6B}는 수소, (C₁-C₄)-알킬, 시클로프로필, 트리플루오로메틸, 메톡시메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸이고,

[0045] R⁷은 (C₁-C₄)-알킬, 시클로프로필 또는 시클로부틸이고,

[0046] 여기서 (C₁-C₄)-알킬은 플루오린에 의해 최대 오치환될 수 있고, 시클로프로필 및 시클로부틸은 최대 사치환될 수 있고,

[0047] Y¹은 -(CH₂)_k-, -CF₂-, -O-CH₂-, -CH₂-O- 또는 -CH₂-O-CH₂-이고,

[0048] 여기서

[0049] k는 0, 1, 2 또는 3이고,

[0050] R⁸은 최대 오-플루오린-치환된 (C₁-C₂)-알킬 또는 트리플루오로메톡시메틸이고,

[0051] L^1 은 결합 또는 화학식 $-C(R^{9A}R^{9B})-(C(R^{10A}R^{10B}))_m-$ 의 기이고,

[0052] 여기서

[0053] m 은 0 또는 1을 나타내고,

[0054] R^{9A} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

[0055] R^{9B} 는 수소, 메틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 또는 트리플루오로메톡시메틸을 나타내고,

[0056] R^{10A} 및 R^{10B} 는 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

[0057] Ar^2 는 페닐이고,

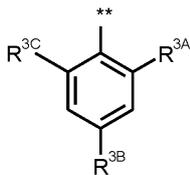
[0058] 여기서 페닐은, 동일하거나 상이하게, 플루오린, 염소, (C_1-C_3) -알킬, 디플루오로메톡시메틸, 트리플루오로메톡시메틸 및/또는 트리플루오로메틸에 의해 일치환 내지 삼치환될 수 있거나,

[0059] 또는

[0060] 5- 내지 10-원 비시클릭 또는 트리시클릭 카르보사이클이고,

[0061] 여기서 5- 내지 10-원 비시클릭 또는 트리시클릭 카르보사이클은, 동일하거나 상이하게, (C_1-C_3) -알킬 및 트리플루오로메틸에 의해 최대 삼치환되고, 추가적으로 플루오린에 의해 최대 사치환될 수 있고,

[0062] Ar^1 은 하기 화학식의 기이고,



[0063]

[0064] 여기서

[0065] **는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0066] R^{3A} 는 플루오린, 염소 또는 트리플루오로메틸이고,

[0067] R^{3B} 는 수소 또는 플루오린이고,

[0068] R^{3C} 는 수소, 플루오린 또는 염소이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0069] 본 발명에 따른 화합물은 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물, 화학식 (I)에 의해 포괄되며 이하에 언급된 화학식의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물 및 화학식 (I)에 의해 포괄되며 실시양태로서 이하에 언급된 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물 (화학식 (I)에 의해 포괄되며 이하에 언급된 화합물이 이미 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 아닌 경우)이다.

[0070] 본 발명에 따른 화합물은 마찬가지로 화학식 (I)의 화합물의 N-옥시드 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이다.

[0071] 본 발명의 문맥에서 바람직한 염은 본 발명에 따른 화합물의 생리학상 허용되는 염이다. 그 자체로는 제약 용도에 적합하지 않지만, 예를 들어, 본 발명의 화합물의 단리, 정제 또는 저장에 사용될 수 있는 염이 또한 포괄된다.

[0072] 본 발명에 따른 화합물의 생리학상 허용되는 염은 무기 산, 카르복실산 및 술폰산의 산 부가염, 예를 들어 염산, 브로민화수소산, 황산, 인산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 툴루엔술폰산, 벤젠술폰산, 나프탈렌디술폰산, 아

세트산, 트리플루오로아세트산, 프로피온산, 락트산, 타르타르산, 말산, 시트르산, 푸마르산, 말레산 및 벤조산의 염을 포함한다.

[0073] 본 발명에 따른 화합물의 생리학상 허용되는 염은 또한 통상의 염기의 염, 예로서 및 바람직하게는 알칼리 금속 염 (예를 들어, 나트륨 및 칼륨 염), 알칼리 토금속 염 (예를 들어, 칼슘 및 마그네슘 염), 및 암모니아 또는 1 내지 16개의 탄소 원자를 갖는 유기 아민, 예로서 및 바람직하게는 에틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, DIPEA, 모노에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디메틸아미노에탄올, 디에틸아미노에탄올, 트리스(히드록시메틸)아미노메탄, 콜린, 프로카인, 디시클로헥실아민, 디벤질아민, N-메틸피페리딘 N-메틸모르폴린, 아르기닌, 리신 및 1,2-에틸렌디아민으로부터 유래된 암모늄 염을 포함한다.

[0074] 본 발명의 문맥에서 용매화물은 용매 분자와의 배위에 의해 고체 또는 액체 상태의 복합체를 형성하는 본 발명에 따른 화합물의 형태로서 기재된다. 수화물은 물과 배위가 이루어진 특정 형태의 용매화물이다. 본 발명의 문맥에서 바람직한 용매화물은 수화물이다.

[0075] 본 발명에 따른 화합물은 그의 구조에 따라 상이한 입체이성질체 형태로, 즉 배위 이성질체의 형태로 또는 다르게는, 적절한 경우에, 형태 이성질체 (회전장애이성질체의 경우의 것들을 포함한 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체)로서 존재할 수 있다. 본 발명은 따라서 거울상이성질체 및 부분입체이성질체, 및 그의 각각의 혼합물을 포괄한다. 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체의 이러한 혼합물로부터, 공지된 방식으로 입체이성질체적으로 단일 구성성분을 분리하는 것이 가능하다. 이러한 목적을 위해 크로마토그래피 방법, 특히 비키랄 또는 키랄 분리 상의 HPLC 크로마토그래피를 사용하는 것이 바람직하다. 중간체 또는 최종 생성물로서의 카르복실산의 경우에, 분리는 대안적으로 또한 키랄 아민 염기를 사용하여 부분입체이성질체 염을 통해 가능하다.

[0076] 본 발명의 문맥에서, 용어 "거울상이성질체적으로 순수한"은 키랄 중심의 절대 배위와 관련하여 해당 화합물이 95% 초과, 바람직하게는 98% 초과, 거울상이성질체 과잉물로 존재하는 효과인 것으로 이해되어야 한다. 거울상이성질체 과잉물, ee는 여기서 하기 화학식을 사용하는 키랄 상 상의 HPLC 분석 크로마토그램의 평가에 의해 계산된다.

$$ee = \frac{\left| \text{거울상이성질체 1 (면적 퍼센트)} - \text{거울상이성질체 2 (면적 퍼센트)} \right|}{\left| \text{거울상이성질체 1 (면적 퍼센트)} + \text{거울상이성질체 2 (면적 퍼센트)} \right|} \times 100\%$$

[0077] 본 발명에 따른 화합물이 호변이성질체 형태로 발생할 수 있는 경우에, 본 발명은 모든 호변이성질체 형태를 포괄한다.

[0079] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 화합물의 모든 적합한 동위원소 변형체를 포괄한다. 본 발명에 따른 화합물의 동위원소 변형체는 본 발명에 따른 화합물 내의 적어도 1개의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 통상적으로 또는 우세하게 발생하는 원자 질량과는 상이한 원자 질량을 갖는 또 다른 원자로 교환된 화합물을 의미하는 것으로 여기서 이해된다 ("비천연 분획"). 표현 "비천연 분획"은 그의 천연 빈도보다 더 높은 동위원소의 분획을 의미하는 것으로 이해된다. 이러한 연결에 사용될 동위원소의 천연 빈도는 문헌 ["Isotopic Compositions of the Elements 1997", Pure Appl. Chem., 70(1), 217-235, 1998]에서 찾아볼 수 있다. 본 발명에 따른 화합물 내로 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대 ²H (중수소), ³H (삼중수소), ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I 및 ¹³¹I이다. 본 발명에 따른 화합물의 특정한 동위원소 변형체, 특히 1개 이상의 방사성 동위원소가 혼입된 것은, 예를 들어 체내 작용 메커니즘 또는 약물 화합물 분포의 검사에 유익할 수 있고; 비교적 용이한 제조가능성 및 검출감도로 인해, 특히 ³H 또는 ¹⁴C 동위원소로 표지된 화합물은 이러한 목적에 적합하다. 또한, 동위원소, 예를 들어 중수소의 혼입은 화합물의 보다 큰 대사 안정성의 결과로서 특정한 치료 이익, 예를 들어 체내 반감기의 연장 또는 요구되는 활성 용량의 감소로 이어질 수 있고; 따라서, 본 발명에 따른 화합물의 이러한 변형은 또한 본 발명의 바람직한 실시양태를 구성할 수 있다. 본원에 명시된 장애의 치료 및/또는 예방에 관하여, 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체(들)는 바람직하게는 중수소 ("화학식 (I)의 중수소-함유 화합물")를 포함한다. 1종 이상의 방사성 동위원소 예컨대 ³H 또는 ¹⁴C가 혼입된 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체는, 예를 들어, 의약 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유익하다. 그의 용이한 혼입가능성 및 검출감도 때문에, 이들 동위원소가 특히 바람직하다. 양전자-방출 동위원소 예컨대 ¹⁸F 또

는 ^{11}C 를 화학식 (I)의 화합물에 혼입시키는 것이 가능하다. 화학식 (I)의 화합물의 이들 동위원소 변형체는 생체내 영상화 용도에 사용하기에 적합하다. 화학식 (I)의 중수소-함유 및 ^{13}C -함유 화합물은 질량 분광측정법 분석에서 전임상 또는 임상 연구의 범주 내에서 사용될 수 있다 (H. J. Leis et al., *Curr. Org. Chem.*, 1998, 2, 131). 본 발명에 따른 화합물의 동위원소 변형체는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 공지된 방법, 예를 들어 하기 추가로 기재된 방법 및 작업 실시예에 기재된 절차에 의해, 각각의 시약 및/또는 출발 화합물의 상응하는 동위원소 변형을 사용함으로써 제조될 수 있다.

[0080] 화학식 (I)의 화합물의 동위원소 변형체는 여기서 기재된 반응식 및/또는 실시예에 기재된 바와 같은 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 공지된 방법에 의해, 시약을 상기 시약의 동위원소 변형체, 바람직하게는 중수소-함유 시약으로 대체함으로써 제조될 수 있다. 목적하는 중수소화 부위에 따라서, 중수소를 D_2O 로부터 화합물, 또는 이러한 화합물의 합성에 사용될 수 있는 시약으로 직접 혼입하는 일부 경우가 가능하다 (Esaki et al., *Tetrahedron*, 2006, 62, 10954; Esaki et al., *Chem. Eur. J.*, 2007, 13, 4052). 분자로의 중수소의 혼입에 유용한 또 다른 시약은 중수소 기체이다. 중수소의 혼입을 위한 신속한 경로는 올레핀 결합 (H. J. Leis et al., *Curr. Org. Chem.*, 1998, 2, 131; J. R. Morandi et al., *J. Org. Chem.*, 1969, 34 (6), 1889) 및 올레핀계 결합 (N. H. Khan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74 (12), 3018; S. Chandrasekhar et al., *Tetrahedron*, 2011, 52, 3865)의 촉매 중수소화이다. 관능성 기를 함유하는 탄화수소에서 수소를 중수소로 직접 교환하기 위해, 중수소 기체의 존재 하에 금속 촉매 (즉 Pd, Pt 및 Rh)를 사용하는 것이 또한 가능하다 (J. G. Atkinson et al., US3966781). 다양한 중수소화 시약 및 합성 단위는, 예를 들어, 캐나다 퀘벡주 소재의 C/D/N 이소토프스; 미국 매사추세츠주 앤도버 소재의 캠프리지 이소토프 레보러토리즈 인크.; 및 미국 뉴저지주 프린스턴 소재의 콤비포스 카탈리스트즈, 인크.와 같은 회사로부터 상업적으로 입수가능하다. 중수소-수소 교환에 대한 선행 기술에 관한 추가의 정보는, 예를 들어, 문헌 [Hanzlik et al., *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 3992-3997; R. P. Hanzlik et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, 160, 844; P. J. Reider et al., *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 3326-3334; M. Jarman et al., *Carcinogenesis*, 1993, 16(4), 683-688; J. Atzrodt et al., *Angew. Chem., Int. Ed.* 2007, 46, 7744; K. Matoishi et al., 2000, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1519-1520; K. Kassahun et al., WO 2012/112363]에서 찾아볼 수 있다.

[0081] 용어 "화학식 (I)의 중수소-함유 화합물"은, 1개 이상의 수소 원자가 1개 이상의 중수소 원자에 의해 대체되며, 화학식 (I)의 화합물 내 모든 중수소화 위치에서의 중수소의 빈도가 중수소의 천연 빈도 (이는 약 0.015%임)보다 더 높은 것인 화학식 (I)의 화합물로서 정의된다. 보다 특히, 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물에서, 화학식 (I)의 화합물 내 모든 중수소화 위치에서의 중수소의 빈도가, 이러한 위치 또는 이들 위치에서, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70% 또는 80% 초과, 바람직하게는 90%, 95%, 96% 또는 97% 초과, 보다 더 바람직하게는 98% 또는 99% 초과이다. 모든 중수소화 위치에서의 중수소의 빈도는 다른 중수소화 위치에서의 중수소의 빈도와 무관함이 명백할 것이다.

[0082] 화학식 (I)의 화합물로의 1개 이상의 중수소 원자의 선택적 혼입은 물리화학적 특성 (예를 들어 산성도 [A. Streitwieser et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2759; C. L. Perrin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 4490], 염기성도 [C. L. Perrin, et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 15008; C. L. Perrin in *Advances in Physical Organic Chemistry*, 44, 144; C. L. Perrin et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, 127, 9641], 친지성 [B. Testa et al., *Int. J. Pharm.*, 1984, 19(3), 271]) 및/또는 분자의 대사 프로파일을 변경하고, 대사물에 대한 모 화합물의 비 또는 형성된 대사물의 양의 변화를 유발할 수 있다. 이러한 변화는 특정한 치료 이익을 초래하며, 따라서 특정한 상황 하에 바람직할 수 있다. 대사 및 대사 스위칭의 감소된 속도 (여기서 대사물의 비가 변화됨)가 보고된 바 있다 (D. J. Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 1999, 77, 79; A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). 모 약물 및 대사물에서의 이들 변화는 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물의 약역학, 내약성 및 효능에 관해 중요한 결과를 가져올 수 있다. 일부 경우에 중수소 치환은 바람직하지 않거나 독성의 대사물의 형성을 감소 또는 제거하고, 목적하는 대사물의 형성을 증진시킨다 (예를 들어 네비라핀: A. M. Sharma et al., *Chem. Res. Toxicol.*, 2013, 26, 410; Uetrecht et al., *Chemical Research in Toxicology*, 2008, 21, 9, 1862; Efavirenz: A. E. Mutlib et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2000, 169, 102). 다른 경우에 중수소의 주요 효과는 전신 클리어런스의 속도를 감소시키는 것이다. 결과적으로, 화합물의 생물학적 반감기가 증가된다. 잠재적 임상 이익은 유사한 전신 노출을 감소된 피크 수준 및 증가된 최저 수준으로 유지하는 능력을 포함할 것이다. 이는, 특정한 화합물의 약동학적/약역학적 관계에 따라, 보다 낮은 부작용 및 증진된 효능을 유발할 수 있다. 인디플론 (A. J.

Morales et al., Abstract 285, The 15th North American Meeting of the International Society of Xenobiotics, San Diego, CA, October 12-16, 2008), ML-337 (C. J. Wenthur et al., J. Med. Chem., 2013, 56, 5208) 및 오다나카탐 (K. Kassahun et al., W02012/112363)은 이러한 중수소 효과에 대한 예이다. 대사의 감소된 속도가 전신 클리어런스의 속도를 변화시키지 않으면서 약물의 노출의 증가를 유발하는 것인 다른 경우가 보고된 바 있다 (예를 들어 로페콕시브: F. Schneider et al., *Arzneim. Forsch. Drug. Res.*, 2006, 56, 295; 텔라프레비르: F. Maltais et al., *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 7993). 이러한 효과를 나타내는 중수소화 약물은 감소된 투여 요구사항 (예를 들어 목적하는 효과에 달성하기 위한 보다 낮은 수의 용량 또는 보다 낮은 투여량)을 가질 수 있고/거나 보다 낮은 대사물 로드를 생성할 수 있다.

- [0083] 화학식 (I)의 화합물은 대사에 대한 공격의 다수의 잠재적 부위를 가질 수 있다. 물리화학적 특성 및 대사 프로파일에 대한 상기 기재된 효과를 최적화하기 위해, 1개 이상의 중수소-수소 교환(들)의 특정한 패턴을 갖는 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물이 선택될 수 있다. 특히, 화학식 (I)의 중수소-함유 화합물(들)의 중수소 원자(들)가 탄소 원자에 부착되어 있고/거나 화학식 (I)의 화합물의 그러한 위치 (예를 들어 시토크롬 P₄₅₀과 같은 효소를 대사하기 위한 공격 부위)에 위치한다.
- [0084] 본 발명의 문맥에서, 달리 명시되지 않는 한, 치환기는 하기와 같이 정의된다:
- [0085] 알킬 그 자체, 및 알콕시, 알킬술폰닐, 알킬아미노카르보닐옥시 및 알콕시카르보닐에서 "Alk" 및 "알킬"은 일반적으로 1 내지 6개 및 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬 라디칼이며, 예로서 및 바람직하게, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸, 이소부틸 (2-메틸프로프-1-일), n-펜틸 및 n-헥실이다.
- [0086] 예로서 및 바람직하게는, 알콕시는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, tert-부톡시, n-펜톡시 및 n-헥속시이다.
- [0087] 알킬아미노카르보닐옥시는 1 또는 2개 (독립적으로 선택됨)의 알킬 치환기를 갖는 알킬아미노카르보닐옥시 라디칼이다. (C₁-C₃)-알킬아미노카르보닐옥시는, 예를 들어, 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 모노알킬아미노카르보닐옥시 라디칼, 또는 각각의 알킬 치환기에서 1 내지 3개의 탄소 원자를 갖는 디알킬아미노카르보닐옥시 라디칼이다. 바람직한 예는 메틸아미노카르보닐옥시, 에틸아미노카르보닐옥시, n-프로필아미노카르보닐옥시, 이소프로필아미노카르보닐옥시, tert-부틸아미노카르보닐옥시, n-펜틸아미노카르보닐옥시, n-헥실아미노카르보닐옥시, N,N-다이메틸아미노카르보닐옥시, N,N-디에틸아미노카르보닐옥시, N-에틸-N-메틸아미노카르보닐옥시, N-메틸-N-n-프로필아미노카르보닐옥시, N-이소프로필-N-n-프로필아미노카르보닐옥시, N-tert-부틸-N-메틸아미노카르보닐, N-에틸-N-n-펜틸아미노-카르보닐 및 N-n-헥실-N-메틸아미노카르보닐옥시를 포함한다.
- [0088] 본 발명의 문맥에서 알킬술폰닐은, 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖고 술폰닐 기를 통해 결합된 선형 또는 분지형 알킬 라디칼이다. 바람직한 예는 메틸술폰닐, 에틸술폰닐, n-프로필술폰닐, 이소프로필술폰닐, n-부틸술폰닐 및 tert-부틸술폰닐을 포함한다.
- [0089] 알콕시카르보닐은 예로서 및 바람직하게는, 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, n-프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, n-펜톡시카르보닐 및 n-헥속시카르보닐이다.
- [0090] 본 발명의 문맥에서 카르보사이클은 총 3 내지 10개의 고리 원자 및 2개 이하의 이중 결합을 갖는, 모노-, 비-, 트리- 또는 스피로시클릭, 포화 또는 부분 불포화 탄소 사이클이다. 모노시클릭 포화 카르보사이클은 시클로알킬과 동의어로 지칭된다. 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 시클로헥세닐, 시클로헥사디에닐, 시클로헵테닐, 시클로헵타디에닐, 스피로[2.3]헥실, 스피로[2.4]헵틸, 스피로[2.5]옥틸, 비시클로[1.1.1]펜틸, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 트리시클로[3.3.1.1]^{3,7}데실을 포함한다. 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 시클로알킬, 및 7 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 비시클릭 또는 트리시클릭 포화 카르보시클릭이 바람직하다. 바람직한 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 비시클로[1.1.1]펜틸, 스피로[2.5]옥틸, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.2]옥틸, 트리시클로[3.3.1.1]^{3,7}데실을 포함한다.
- [0091] 본 발명의 문맥에서 시클로알킬은 3 내지 8개 및 바람직하게는 3 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 모노시클릭 포화 시클로알킬 기이고; 바람직한 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실이다.
- [0092] 헤테로시클릭은 3 내지 10개의 고리 원자 및 3개 이하, 바람직하게는 2개 이하의 헤테로원자 및/또는 N, O, S,

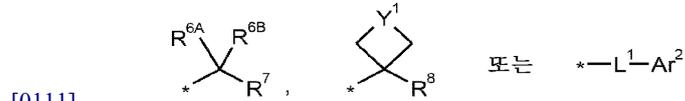
SO, SO₂의 군으로부터의 헤테로 기를 갖는, 모노-, 폴리- 또는 스피로시클릭, 바람직하게는 모노-, 비- 또는 스피로시클릭, 비방향족 헤테로시클릭 라디칼이다. 헤테로시클릭 라디칼은 포화 또는 부분 불포화일 수 있다. 1개의 질소 원자를 갖는 4- 내지 6-원 모노시클릭 포화 헤테로시클릭 라디칼 및 N, O, S, SO 및 SO₂의 군으로부터의 1개의 추가의 헤테로원자를 갖는 것들, 및 1개의 질소 원자를 갖는 6- 내지 10-원 비시클릭 포화 헤테로시클릭 라디칼 및 N, O, S, SO 및 SO₂의 군으로부터의 1개의 추가의 헤테로원자를 갖는 것들이 바람직하다. 바람직한 예는 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 티아디아졸리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리딘-2-일리덴, 모르폴리닐, 아자스피로[2.4]헵틸, 아자스피로[3.3]헵틸, 아자비시클로[3.1.0]헥실, 아자비시클로[3.2.1]옥틸, 퍼히드로피롤로[3,4-c]피롤릴을 포함한다.

- [0093] 할로젠은 플루오린, 염소, 브로민 및 아이오딘이다.
- [0094] R², Ar¹ 또는 Q가 나타날 수 있는 화학식의 기에서, #¹, #², #³; *, ** 및 ***에 의해 표시된 선의 종점은 탄소 원자 또는 CH₂ 기가 아닌, R², Ar¹; Ar² 또는 Q가 결합되어 있는 각각의 원자에 대한 결합의 일부이다.
- [0095] 본 발명에 따른 화합물에서 라디칼이 치환되는 경우에, 달리 명시되지 않는 한, 라디칼은 일치환 또는 다치환될 수 있다. 본 발명의 문맥에서, 1회 초과로 발생하는 모든 라디칼은 서로 독립적으로 정의된다. 본 발명에 따른 화합물에서 라디칼이 치환되는 경우에, 달리 명시되지 않는 한, 라디칼은 일치환 또는 다치환될 수 있다. 1개의 치환기 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환기로 치환되는 것이 바람직하다.
- [0096] 본 발명의 문맥에서, 용어 "치료" 또는 "치료하는"은, 질환, 병태, 장애, 손상 또는 건강 문제, 또는 이러한 상태 및/또는 이러한 상태의 증상의 발생, 경과 또는 진행의 억제, 지연, 확인, 완화, 약화, 제한, 감소, 저해, 방지 또는 치유를 포함한다. 용어 "요법"은 여기서 용어 "치료"와 동의어인 것으로서 이해된다.
- [0097] 용어 "방지", "예방" 또는 "배제"는 본 발명의 문맥에서 동의어로 사용되고, 질환, 병태, 장애, 손상 또는 건강 문제, 또는 이러한 상태 및/또는 이러한 상태의 증상의 발생 또는 진행에 걸리거나, 이를 경험하거나, 이를 앓거나 또는 이를 가질 위험의 회피 또는 감소를 지칭한다.
- [0098] 질환, 상태, 장애, 손상 또는 건강 문제의 치료 또는 예방은 부분적이거나 또는 완전할 수 있다.
- [0099] 본 발명의 문맥에서
- [0100] R¹은 NR⁴R⁵이고, 여기서
- [0101] R⁴는 수소, 메틸, 최대 삼-플루오린-치환된 (C₂-C₄)-알킬 또는 (C₃-C₆)-시클로알킬이고,
- [0102] R⁵는 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₆)-시클로알킬, 3- 내지 6-원 포화 헤테로시클릭 또는 (C₁-C₄)-알킬술포닐이고,
- [0103] 여기서 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₆)-시클로알킬 및 3- 내지 6-원 포화 헤테로시클릭은, 동일하거나 상이하게, 메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록실, 옥소, 메톡시, 디플루오로메톡시 및 트리플루오로메톡시에 의해 최대 삼치환되고, 추가적으로 플루오린에 의해 최대 사치환될 수 있거나,
- [0104] 또는
- [0105] R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 포화 또는 부분 불포화, 3- 내지 6-원 모노시클릭 또는 6- 내지 10-원 비시클릭 헤테로사이클을 형성하며, 이는 고리원으로서 N, O, S, SO 및/또는 SO₂의 군으로부터의 1 또는 2개의 추가의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 함유할 수 있고,
- [0106] 여기서 3- 내지 6-원 모노시클릭 및 6- 내지 10-원 비시클릭 헤테로사이클은 각각이 (C₁-C₄)-알킬, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시, 옥소, (C₁-C₃)-알콕시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 시아노, (C₁-C₃)-알콕시카르보닐, 아미노카르보닐 및 모노-(C₁-C₃)-알킬아미노카르보닐옥시의 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기에 의해 치환되고, 추가적으로 플루오린에 의해 최대 사치환될 수 있고,
- [0107] 여기서 (C₁-C₄)-알킬은, 동일하거나 상이하게, 히드록실 및 (C₁-C₃)-알콕시에 의해 일치환 또는 이치환되고, 플루오린에 의해 최대 사치환될 수 있고,

[0108] R^2 는 tert-부틸, 2-메틸부틸이거나

[0109] 또는

[0110] 하기 화학식의 기이고,



[0112] 여기서

[0113] *는 아미드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0114] R^{6A} 는 수소 또는 (C₁-C₄)-알킬이고,

[0115] R^{6B} 는 수소, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸이고,

[0116] R^7 은 (C₁-C₄)-알킬 또는 시클로프로필이고,

[0117] 여기서 (C₁-C₄)-알킬은 플루오린에 의해 최대 오치환 및 시클로프로필은 최대 사치환될 수 있고,

[0118] Y^1 은 $-(CH_2)_k-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$ 또는 $-CH_2-O-CH_2-$ 이고,

[0119] 여기서

[0120] k는 1, 2 또는 3이고,

[0121] R^8 은 최대 오-플루오린-치환된 (C₁-C₂)-알킬이고,

[0122] L^1 은 결합 또는 화학식 $-CR^{9A}R^{9B}-(CR^{10A}R^{10B})_m-$ 의 기이고,

[0123] 여기서

[0124] m은 0 또는 1을 나타내고,

[0125] R^{9A} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

[0126] R^{9B} 는 수소, 메틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸 또는 트리플루오로메톡시메틸을 나타내고,

[0127] R^{10A} 및 R^{10B} 는 독립적으로 수소 또는 메틸을 나타내고,

[0128] Ar^2 는 페닐이고,

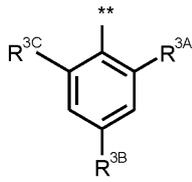
[0129] 여기서 페닐은, 동일하거나 상이하게, 플루오린, 염소, (C₁-C₃)-알킬, 디플루오로메톡시메틸, 트리플루오로메톡시메틸 및/또는 트리플루오로메틸에 의해 일치환 내지 삼치환될 수 있거나,

[0130] 또는

[0131] 7- 내지 10-원 비시클릭 또는 트리시클릭 카르보사이클이고,

[0132] 여기서 7- 내지 10-원 비시클릭 또는 트리시클릭 카르보사이클은, 동일하거나 상이하게, (C₁-C₃)-알킬 및 트리플루오로메틸에 의해 최대 삼치환되고, 추가적으로 플루오린에 의해 최대 사치환될 수 있고,

[0133] Ar¹은 하기 화학식의 기이고,



[0134]

[0135] 여기서

[0136] **는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0137] R^{3A}는 플루오린, 염소 또는 트리플루오로메틸이고,

[0138] R^{3B}는 수소 또는 플루오린이고,

[0139] R^{3C}는 수소, 플루오린 또는 염소인

[0140] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 N-옥시드, 염, 용매화물, N-옥시드의 염, 및 N-옥시드 또는 염의 용매화물이 바람직하다.

[0141] 본 발명의 문맥에서

[0142] R¹은 NR⁴R⁵이고,

[0143] 여기서

[0144] R⁴는 수소 또는 메틸이고,

[0145] R⁵는 (C₁-C₄)-알킬 또는 메틸술폰일이고,

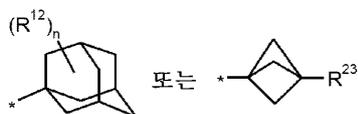
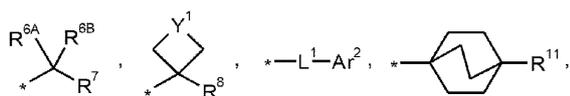
[0146] 여기서 (C₁-C₄)-알킬은 히드록실에 의해 최대 이치환되고, 추가적으로 플루오린에 의해 최대 삼치환될 수 있거나,

[0147] 또는

[0148] R⁴ 및 R⁵는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 포화 또는 부분 불포화, 4- 내지 6-원 모노시클릭 또는 6- 내지 10-원 비시클릭 헤테로사이클을 형성하며, 이는 고리원으로서 N, O, S, SO 및 SO₂의 군으로부터의 1 또는 2개의 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고,

[0149] 여기서 4- 내지 6-원 모노시클릭 및 6- 내지 10-원 비시클릭 헤테로사이클은 각각이 (C₁-C₃)-알킬, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록실, 옥소, 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 메톡시메틸, 시아노, 메톡시카르보닐, 아미노카르보닐 및 모노메틸아미노카르보닐옥시의 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환기에 의해 치환되고, 추가적으로 플루오린에 의해 최대 사치환될 수 있고,

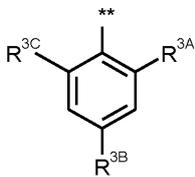
[0150] R²는 하기 화학식의 기이고,



[0151]

[0152] 여기서

- [0153] *는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,
- [0154] R^{6A} 는 수소 또는 메틸이고,
- [0155] R^{6B} 는 수소, (C₁-C₄)-알킬, 시클로프로필, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸이고,
- [0156] R^7 은 (C₁-C₄)-알킬, 시클로프로필 또는 시클로부틸이고,
- [0157] 여기서 (C₁-C₄)-알킬은 플루오린에 의해 최대 오치환될 수 있고,
- [0158] Y^1 은 $-(CH_2)_k-$, $-CF_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$ 또는 $-CH_2-O-CH_2-$ 이고,
- [0159] 여기서
- [0160] k는 0, 1, 2 또는 3이고,
- [0161] R^8 은 메틸, 트리플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이고,
- [0162] L^1 은 결합 또는 화학식 $-CR^{9A}R^{9B}$ -의 기이고,
- [0163] 여기서
- [0164] R^{9A} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,
- [0165] R^{9B} 는 수소, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸을 나타내고,
- [0166] Ar^2 는 페닐이며,
- [0167] 이는, 동일하거나 상이하게, 플루오린, 염소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있고,
- [0168] R^{11} , R^{12} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 수소, 플루오린, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로에틸이고,
- [0169] n은 1 또는 2의 수이고,
- [0170] 여기서, 치환기 R^{11} , R^{12} 또는 R^{23} 중 1개가 각각의 경우에 2회 발생하는 경우에, 그의 정의는 독립적으로 동일하거나 상이할 수 있고,
- [0171] Ar^1 은 하기 화학식의 기이고,



- [0172] 여기서
- [0173] **는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,
- [0174] R^{3A} 는 플루오린, 염소 또는 트리플루오로메틸이고,
- [0175] R^{3B} 는 수소 또는 플루오린이고,
- [0176] R^{3C} 는 수소, 플루오린 또는 염소인
- [0177] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 바람직하다.
- [0178]

[0179] 본 발명의 문맥에서

[0180] R^1 은 NR^4R^5 이고,

[0181] 여기서

[0182] R^4 는 수소 또는 메틸이고,

[0183] R^5 는 (C_1-C_4) -알킬 또는 메틸술폰이고,

[0184] 여기서 (C_1-C_4) -알킬은 히드록실에 의해 치환되고, 추가적으로 플루오린에 의해 최대 삼치환될 수 있거나,

[0185] 또는

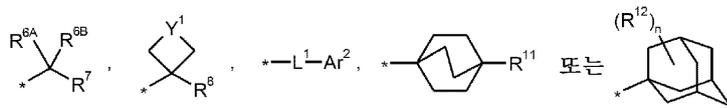
[0186] R^4 및 R^5 는 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 포화 4- 내지 6-원 모노시클릭 또는 6- 내지 10-원 비시클릭 헤테로사이클을 형성하며, 이는 고리원으로서 N, O, S, SO 및 SO_2 의 군으로부터의 1개의 추가의 헤테로원자를 함유할 수 있고,

[0187] 여기서 4- 내지 6-원 모노시클릭 및 6- 내지 10-원 비시클릭 헤테로사이클은 각각이 (C_1-C_3) -알킬, 디플루오로 메틸, 트리플루오로메틸, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록실, 옥소, 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 메톡시메틸, 시아노, 메톡시카르보닐, 아미노카르보닐 및 모노메틸아미노카르보닐옥시의 군으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 치환기에 의해 치환되고, 추가적으로 플루오린에 의해 최대 사치환될 수 있고,

[0188] R^2 는 tert-부틸이거나

[0189] 또는

[0190] 하기 화학식의 기이고,



[0191]

[0192] 여기서

[0193] *는 amid 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0194] R^{6A} 는 수소 또는 메틸이고,

[0195] R^{6B} 는 수소, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸이고,

[0196] R^7 는 (C_1-C_4) -알킬 또는 시클로프로필이고,

[0197] 여기서 (C_1-C_4) -알킬은 플루오린에 의해 최대 오치환될 수 있고,

[0198] Y^1 은 $-(CH_2)_k-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-O-$ 또는 $-CH_2-O-CH_2-$ 이고,

[0199] 여기서

[0200] k는 1, 2 또는 3이고,

[0201] R^8 은 메틸 또는 트리플루오로메틸이고,

[0202] L^1 은 결합 또는 화학식 $-CR^{9A}R^{9B}$ -의 기이고,

[0203] 여기서

[0204] R^{9A} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,

[0205] R^{9B}는 수소, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸을 나타내고,

[0206] Ar²는 페닐이며,

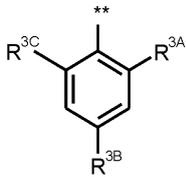
[0207] 이는, 동일하거나 상이하게, 플루오린, 염소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있고,

[0208] R¹¹ 및 R¹²는 독립적으로 수소, 플루오린, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸이고,

[0209] n은 1 또는 2의 수이고,

[0210] 여기서, 치환기 R¹²가 2회 발생하는 경우에, 그의 정의는 동일하거나 상이할 수 있고,

[0211] Ar¹은 하기 화학식의 기이고,



[0212]

[0213] 여기서

[0214] **는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0215] R^{3A}는 플루오린, 염소 또는 트리플루오로메틸이고,

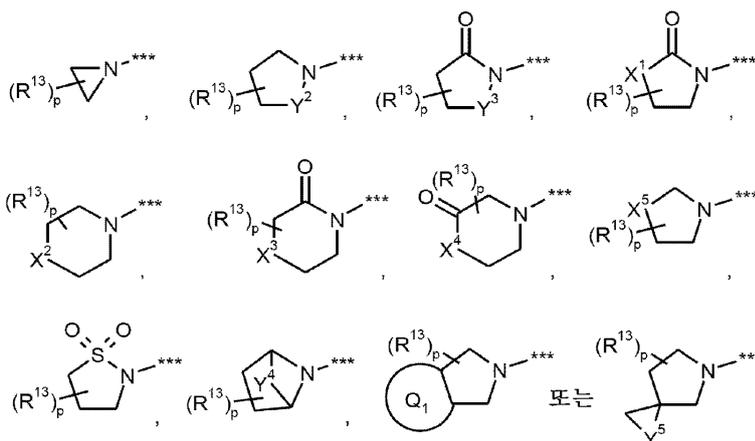
[0216] R^{3B}는 수소 또는 플루오린이고,

[0217] R^{3C}는 수소, 플루오린 또는 염소인

[0218] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 바람직하다.

[0219] 본 발명의 특정한 실시양태는

[0220] R¹은 하기 화학식의 기이고,



[0221]

[0222] 여기서

[0223] ***는 피리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0224] Y² 및 Y³는 독립적으로 결합, -CH₂- 또는 -(CH₂)₂-이고,

[0225] Y^4 는 $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$ 또는 $-CH_2-O-CH_2-$ 이고,

[0226] Y^5 는 $-CF_2-$ 이고,

[0227] X^1 , X^3 및 X^4 는 독립적으로 $-O-$ 또는 $-NH-$ 이고,

[0228] X^2 는 $-O-$ 또는 $-NR^{14}-$ 이고,

[0229] 여기서

[0230] R^{14} 는 수소, (C_1-C_3) -알콕시카르보닐 또는 아미노카르보닐이고,

[0231] X^5 는 $S(O)_t$ 이고,

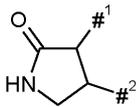
[0232] 여기서

[0233] t 는 0, 1 또는 2이고,

[0234] 고리 Q^1 은 결합되어 있는 원자와 함께 3-원 포화 카르보사이클을 형성하고,

[0235] 여기서 3-원 포화 카르보사이클은 히드록실 또는 히드록시메틸에 의해 일치환되거나 또는 플루오린에 의해 최대 일치환될 수 있거나,

[0236] 또는 하기 화학식의 기이고,



[0237]

[0238] 여기서

[0239] #¹ 및 #²는 피롤리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0240] R^{13} 은 플루오린, (C_1-C_3) -알킬, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 히드록실, 히드록시메틸, 히드록시에틸, 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 메톡시메틸, 시아노, 메톡시카르보닐 또는 모노메틸아미노카르보닐 옥시이고,

[0241] p 는 0, 1, 2, 3 또는 4의 수이고,

[0242] 여기서, 치환기 R^{13D} , R^{13E} 및 R^{13F} 가 1회 초과로 발생하는 경우에, 그의 정의는 각각 동일하거나 상이할 수 있는 것인

[0243] 화학식 (I)의 화합물을 포괄한다.

[0244] 본 발명의 문맥에서

[0245] R^1 은 NR^4R^5 이고,

[0246] 여기서

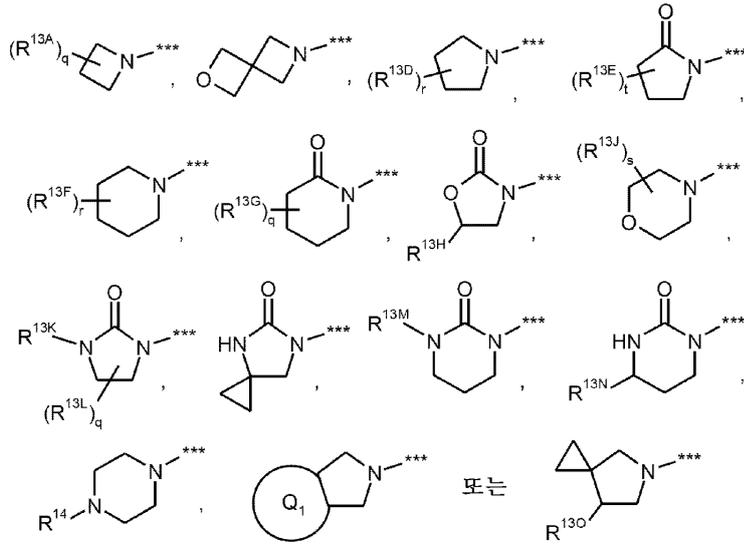
[0247] R^4 는 수소 또는 메틸이고,

[0248] R^5 는 메틸, 이소프로필, 2,2-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2-히드록시에틸 또는 2-히드록시프로필 이거나,

[0249] 또는

[0250] 4- 내지 6-원 모노시클릭 또는 6- 내지 8-원 비시클릭 헤테로사이클이며, 이는 질소 원자를 통해 결합되며, 하

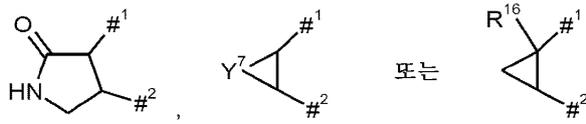
기 화학식을 갖고,



[0252] 여기서

[0253] ***는 피리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0254] 고리 Q^1 은 하기 화학식의 기이고,



[0256] 여기서

[0257] $\#^1$ 및 $\#^2$ 는 피롤리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0258] Y^7 은 $-CF_2-$ 또는 $-CHR^{15}-$ 이고,

[0259] 여기서

[0260] R^{15} 는 메톡시메틸을 나타내고,

[0261] R^{16} 은 히드록실이고,

[0262] R^{13A} 는 플루오린, 히드록실, 히드록시메틸, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 메톡시이고,

[0263] R^{13D} 는 수소, 플루오린, 메틸, 히드록실, 히드록시메틸, 메톡시 또는 디플루오로메톡시이고,

[0264] R^{13E} 는 수소, 플루오린, 메틸, 히드록실, 히드록시메틸 또는 메톡시이고,

[0265] R^{13F} 는 플루오린, 메틸, 히드록실, 히드록시메틸 또는 시아노이고,

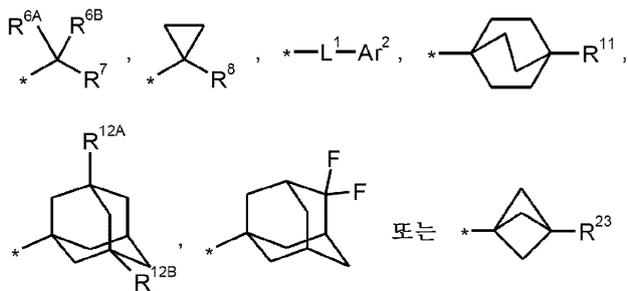
[0266] R^{13G} 는 플루오린 또는 히드록실이고,

[0267] R^{13H} 는 수소, 메틸, 히드록시메틸, 아미노카르보닐 또는 메톡시카르보닐이고,

[0268] R^{13J} 는 옥소, 히드록시메틸 또는 디플루오로메틸이고,

[0269] R^{13K} 는 수소, 메틸 또는 2-히드록시에틸이고,

- [0270] R^{13L}은 수소 또는 메틸이고,
- [0271] R^{13M}은 에틸, 2-히드록시에틸 또는 시아노이고,
- [0272] R^{13N}은 수소 또는 에틸이고,
- [0273] R^{13O}는 수소 또는 히드록실이고,
- [0274] R¹⁴는 메틸, 메톡시카르보닐 또는 아미노카르보닐이고,
- [0275] q는 0, 1 또는 2의 수이고,
- [0276] r은 0, 1, 2 또는 3의 수이고,
- [0277] s는 0 또는 1의 수이고,
- [0278] t는 0, 1, 2, 3 또는 4의 수이고,
- [0279] 여기서, 치환기 R^{13A}, R^{13D}, R^{13E}, R^{13F}, R^{13G}, R^{13J} 및 R^{13L}이 1회 초과로 발생하는 경우에, 그의 정의는 각각 동일하거나 상이할 수 있고,
- [0280] R²는 하기 화학식의 기이고,



- [0281]
- [0282] 여기서
- [0283] *는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,
- [0284] R^{6A}는 수소 또는 메틸이고,
- [0285] R^{6B}는 메틸, 에틸, 시클로프로필, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸이고,
- [0286] R⁷은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸, 2-메틸프로프-1-일, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 또는 시클로프로필이고,
- [0287] R⁸은 2,2,2-트리플루오로에틸이고,
- [0288] L¹은 결합 또는 화학식 -CR^{9A}R^{9B}-의 기이고,
- [0289] 여기서
- [0290] R^{9A}는 수소 또는 메틸을 나타내고,
- [0291] R^{9B}는 수소, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸을 나타내고,
- [0292] Ar²는 페닐이며,
- [0293] 이는, 동일하거나 상이하게, 플루오린, 염소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있고,

[0294]

R¹¹은 수소, 플루오린 또는 메틸이고,

[0295]

R⁴는 수소, 플루오린, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸이고,

[0296]

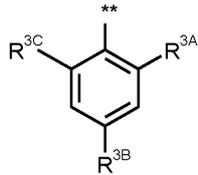
R^{12B}는 수소 또는 플루오린이고,

[0297]

R²³은 수소, 플루오린 또는 트리플루오로메틸이고,

[0298]

Ar¹은 하기 화학식의 기이고,



[0299]

여기서

[0301]

**는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0302]

R^{3A}는 플루오린 또는 염소이고,

[0303]

R^{3B}는 수소 또는 플루오린이고,

[0304]

R^{3C}는 수소, 플루오린 또는 염소인

[0305]

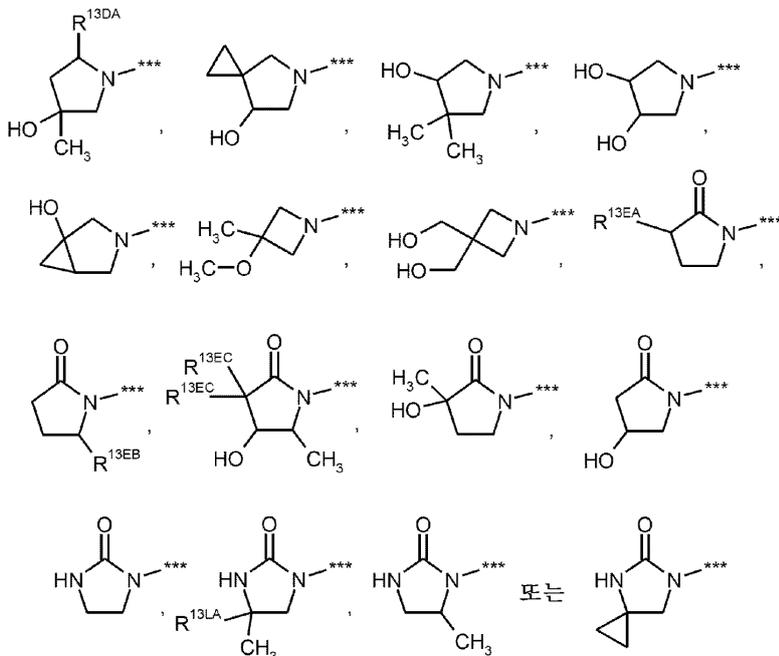
화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 바람직하다.

[0306]

본 발명의 문맥에서,

[0307]

R¹은 하기 화학식의 기이고,



[0308]

여기서

[0309]

***는 피리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0310]

[0311]

R^{13DA}는 수소 또는 메틸이고,

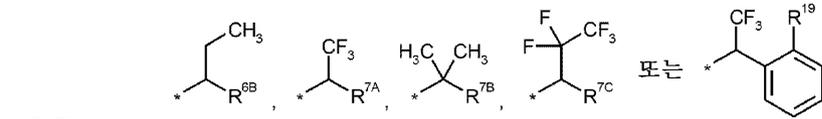
[0312] R^{13EA}는 히드록실 또는 히드록시메틸이고,

[0313] R^{13EB}는 메틸 또는 히드록시메틸이고,

[0314] R^{13EC}는 수소 또는 메틸이고,

[0315] R^{13LA}는 수소 또는 메틸이고,

[0316] R²는 하기 화학식의 기이고,



[0318] 여기서

[0319] *는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0320] R^{6B}는 트리플루오로메톡시메틸이고,

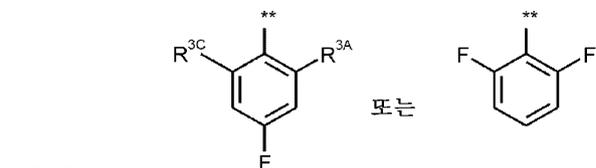
[0321] R^{7A}는 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 또는 시클로프로필이고,

[0322] R^{7B}는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이고,

[0323] R^{7C}는 메틸 또는 에틸이고,

[0324] R¹⁹는 염소이고,

[0325] Ar¹은 하기 화학식의 기이고,



[0327] 여기서

[0328] **는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

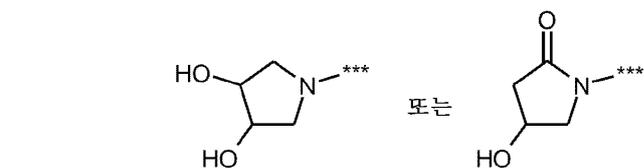
[0329] R^{3A}는 플루오린 또는 염소이고,

[0330] R^{3C}는 수소 또는 플루오린인

[0331] 화학식 (1)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 특히 바람직하다.

[0332] 본 발명의 문맥에서,

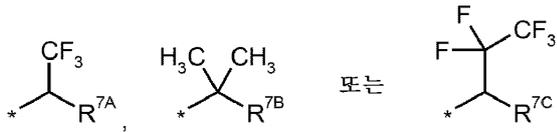
[0333] R¹은 하기 화학식의 기이고,



[0335] 여기서

[0336] ***는 피리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0337] R²는 하기 화학식의 기이고,



[0338]

[0339] 여기서

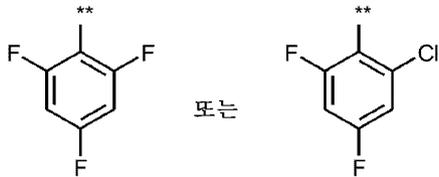
[0340] *는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0341] R^{7A}는 에틸, 트리플루오로메틸 또는 시클로프로필이고,

[0342] R^{7B}는 트리플루오로메틸이고,

[0343] R^{7C}는 메틸 또는 에틸이고,

[0344] Ar¹은 하기 화학식의 기이고,



[0345]

[0346] 여기서

[0347] **는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하는 것인

[0348] 화학식 (1)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 매우 특히 바람직하다.

[0349] 본 발명의 문맥에서

[0350] R¹은 NR⁴R⁵이고,

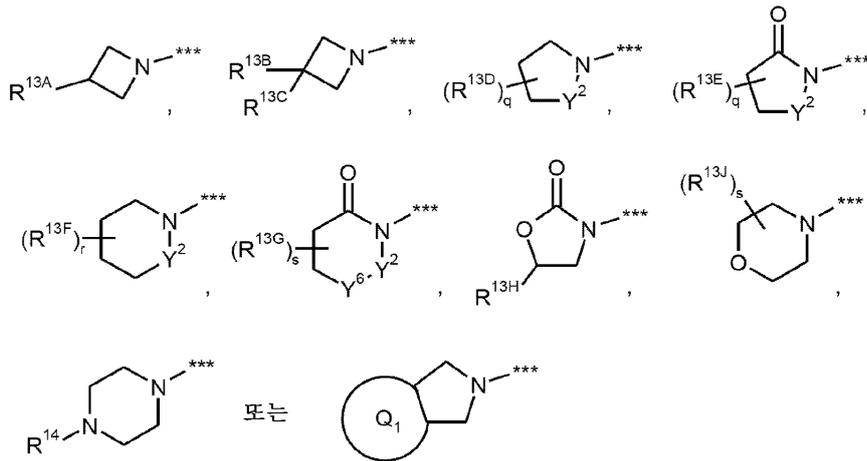
[0351] 여기서

[0352] R⁴는 수소 또는 메틸이고,

[0353] R⁵는 메틸, 이소프로필, 2,2-디플루오로에틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이거나,

[0354] 또는

[0355] 4- 내지 6-원 모노시클릭 또는 6- 내지 8-원 비시클릭 헤테로사이클이며, 이는 질소 원자를 통해 결합되며, 하기 화학식을 갖고,



[0356]

[0357]

여기서

[0358]

***는 피리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0359]

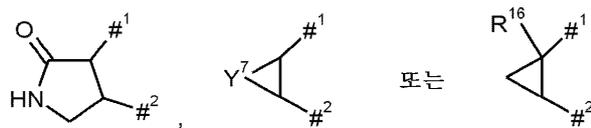
Y²는 -CH₂-이고,

[0360]

Y⁶은 -CH₂- 또는 -CF₂-이고,

[0361]

고리 Q¹은 하기 화학식의 기이고,



[0362]

[0363]

여기서

[0364]

#¹ 및 #²는 피롤리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0365]

Y⁷은 -CH₂- 또는 -CHR¹⁵-이고,

[0366]

여기서

[0367]

R¹⁵는 메톡시메틸을 나타내고,

[0368]

R¹⁶은 히드록실이고,

[0369]

R^{13A}는 플루오린, 히드록실 또는 히드록시메틸이고,

[0370]

R^{13B}는 히드록실이고,

[0371]

R^{13C}는 트리플루오로메틸이고,

[0372]

R^{13D}는 플루오린, 메틸, 히드록실, 히드록시메틸, 메톡시 또는 디플루오로메톡시이고,

[0373]

R^{13E}는 플루오린, 메틸, 히드록실 또는 메톡시이고,

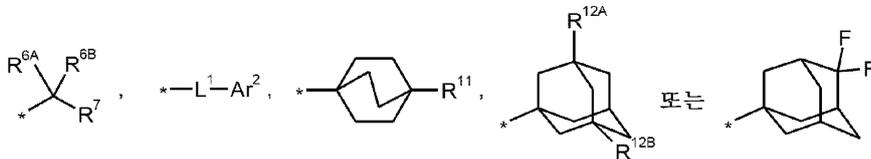
[0374]

R^{13F}는 플루오린, 메틸, 히드록실, 히드록시메틸 또는 시아노이고,

[0375]

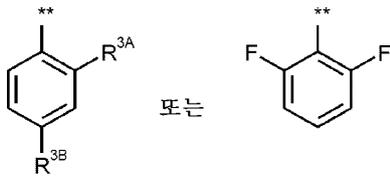
R^{13G}는 히드록실이고,

- [0376] R^{13H} 는 수소, 메틸, 히드록시메틸 또는 메톡시카르보닐이고,
- [0377] R^{13J} 는 히드록시메틸 또는 디플루오로메틸이고,
- [0378] R^{14} 는 메톡시카르보닐 또는 아미노카르보닐이고,
- [0379] q는 0, 1 또는 2의 수이고,
- [0380] r은 0, 1, 2 또는 3의 수이고,
- [0381] s는 0 또는 1의 수이고,
- [0382] 여기서, 치환기 R^{13D} , R^{13E} 및 R^{13F} 가 1회 초과로 발생하는 경우에, 그의 정의는 각각 동일하거나 상이할 수 있고,
- [0383] R^2 는 tert-부틸이거나
- [0384] 또는
- [0385] 하기 화학식의 기이고,



- [0386]
- [0387] 여기서
- [0388] *는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,
- [0389] R^{6A} 는 수소 또는 메틸이고,
- [0390] R^{6B} 는 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸이고,
- [0391] R^7 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸, 2-메틸프로프-1-일, 트리플루오로메틸 또는 시클로프로필 이고,
- [0392] L^1 은 결합 또는 화학식 $-CR^{9A}R^{9B}$ -의 기이고,
- [0393] 여기서
- [0394] R^{9A} 는 수소 또는 메틸을 나타내고,
- [0395] R^{9B} 는 수소, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸을 나타내고,
- [0396] Ar^2 는 페닐이며,
- [0397] 이는, 동일하거나 상이하게, 플루오린, 염소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있고,
- [0398] R^{11} 은 수소, 플루오린 또는 메틸이고,
- [0399] R^{12A} 는 수소, 플루오린, 메틸, 에틸 또는 트리플루오로메틸이고,
- [0400] R^{12B} 는 수소 또는 플루오린이고,

[0401] Ar¹은 하기 화학식의 기이고,



[0402]

[0403] 여기서

[0404] **는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

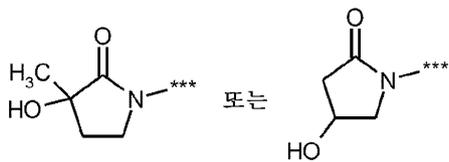
[0405] R^{3A}는 플루오린 또는 염소이고,

[0406] R^{3B}는 수소 또는 플루오린인

[0407] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 바람직하다.

[0408] 본 발명의 문맥에서

[0409] R¹은 하기 화학식의 기이고,

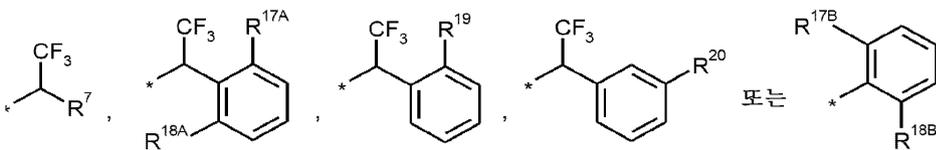


[0410]

[0411] 여기서

[0412] ***는 피리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0413] R²는 하기 화학식의 기이고,



[0414]

[0415] 여기서

[0416] *는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0417] R⁷은 에틸 또는 시클로프로필이고,

[0418] R^{17A}는 플루오린 또는 염소이고,

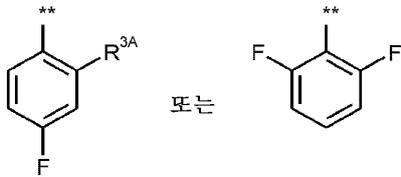
[0419] R^{18A}는 플루오린이고,

[0420] R^{17B} 및 R^{18B}는 각각의 염소이고,

[0421] R¹⁹는 플루오린 또는 염소이고,

[0422] R²⁰은 플루오린이고,

[0423] Ar¹은 하기 화학식의 기이고,



[0424]

[0425] 여기서

[0426] **는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0427] R^{3A}는 플루오린 또는 염소인

[0428] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물이 바람직하다.

[0429] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는

[0430] R²는 tert-부틸이거나

[0431] 또는

[0432] 하기 화학식의 기이고,



[0433]

[0434] 여기서

[0435] *는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0436] R^{6A}는 수소 또는 메틸이고,

[0437] R^{6B}는 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸이고,

[0438] R⁷은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸, 2-메틸프로프-1-일, 트리플루오로메틸 또는 시클로프로필 이고,

[0439] L¹은 결합 또는 화학식 -CR^{9A}R^{9B}-의 기이고,

[0440] 여기서

[0441] R^{9A}는 수소 또는 메틸을 나타내고,

[0442] R^{9B}는 수소, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸을 나타내고,

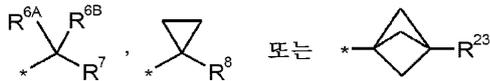
[0443] Ar²는 페닐이며,

[0444] 이는, 동일하거나 상이하게, 플루오린, 염소, 메틸 및/또는 트리플루오로메틸에 의해 일치환 또는 이치환될 수 있는 것인

[0445] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.

[0446] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는

[0447] R²는 하기 화학식의 기이고,



[0448]

[0449] 여기서

[0450] *는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0451] R^{6A}는 수소 또는 메틸이고,

[0452] R^{6B}는 메틸, 에틸, 시클로프로필, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸이고,

[0453] R⁷은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, tert-부틸, 2-메틸프로프-1-일, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸 또는 시클로프로필이고,

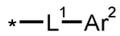
[0454] R⁸은 2,2,2-트리플루오로에틸이고,

[0455] R²³은 수소, 플루오린 또는 트리플루오로메틸인

[0456] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.

[0457] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는

[0458] R²는 하기 화학식의 기이고,



[0459]

[0460] 여기서

[0461] *는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0462] L¹은 결합 또는 화학식 -CR^{9A}R^{9B}-의 기이고,

[0463] 여기서

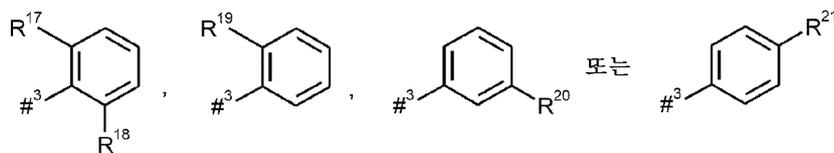
[0464] R^{9A}는 수소를 나타내고,

[0465] R^{9B}는 수소, 메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸을 나타내고,

[0466] Ar²는 페닐이거나

[0467] 또는

[0468] 하기 화학식의 기이고,



[0469]

[0470] 여기서

[0471] #³는 결합 부위를 표시하고,

[0472] R¹⁷ 및 R¹⁹는 독립적으로 플루오린, 염소, 메틸 또는 트리플루오로메틸을 나타내고,

[0473] R¹⁸, R²⁰ 및 R²¹은 독립적으로 플루오린, 염소 또는 메틸을 나타내는 것인

[0474] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.

[0475] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는

[0476] R^2 는 하기 화학식의 기이고,



[0478] 여기서

[0479] *는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0480] L^1 은 결합 또는 화학식 $-CR^{9A}R^{9B}$ -의 기이고,

[0481] 여기서

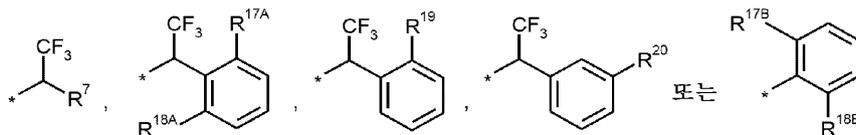
[0482] R^{9A} 는 수소를 나타내고,

[0483] R^{9B} 는 메틸, 트리플루오로메틸 또는 트리플루오로메톡시메틸을 나타내는 것인

[0484] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.

[0485] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는

[0486] R^2 는 하기 화학식의 기이고,



[0487]

[0488] 여기서

[0489] *는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0490] R^7 은 에틸 또는 시클로프로필이고,

[0491] R^{17A} 는 플루오린 또는 염소이고,

[0492] R^{18A} 는 플루오린이고,

[0493] R^{17B} 및 R^{18B} 는 각각의 염소이고,

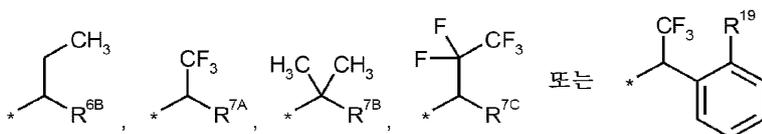
[0494] R^{19} 는 플루오린 또는 염소이고,

[0495] R^{20} 은 플루오린인

[0496] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.

[0497] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는

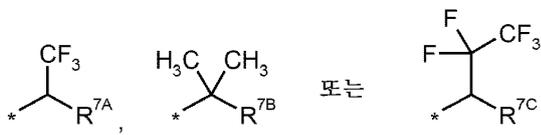
[0498] R^2 는 하기 화학식의 기이고,



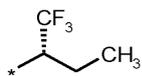
[0499]

[0500] 여기서

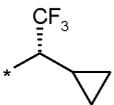
- [0501] *는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,
- [0502] R^{6B}는 트리플루오로메톡시메틸이고,
- [0503] R^{7A}는 메틸, 에틸, 트리플루오로메틸 또는 시클로프로필이고,
- [0504] R^{7B}는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸이고,
- [0505] R^{7C}는 메틸 또는 에틸이고,
- [0506] R¹⁹는 염소인
- [0507] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
- [0508] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는
- [0509] R²는 하기 화학식의 기이고,



- [0510] 여기서
- [0511] *는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,
- [0512] R^{7A}는 에틸, 트리플루오로메틸 또는 시클로프로필이고,
- [0513] R^{7B}는 트리플루오로메틸이고,
- [0514] R^{7C}는 메틸 또는 에틸인
- [0515] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
- [0516] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는
- [0517] R²는 하기 화학식의 (2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일이고,

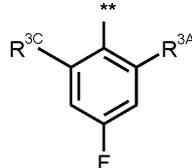


- [0519] 여기서
- [0520] *는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하는 것인
- [0521] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
- [0522] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는
- [0523] R²는 (1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸이고,



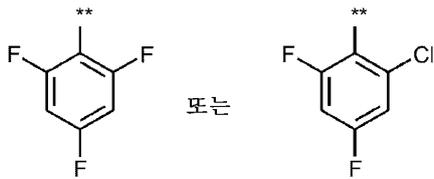
- [0524] 여기서
- [0525] *는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하는 것인
- [0526] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.

- [0529] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는
- [0530] R^2 는 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일인
- [0531] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
- [0532] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는
- [0533] R^2 는 3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-일인
- [0534] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
- [0535] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는
- [0536] R^2 는 1,1,1,2,2-펜타플루오로펜탄-3-일인
- [0537] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
- [0538] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는
- [0539] R^2 는 1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일인
- [0540] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
- [0541] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는
- [0542] R^2 는 하기 화학식의 기이고,
- 

The diagram shows a central carbon atom bonded to a trifluoromethyl group (CF₃) and an R⁷ group. An asterisk (*) is placed next to the central carbon atom to indicate it is a chiral center.
- [0543]
- [0544] 여기서
- [0545] *는 아마이드 모이어티의 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,
- [0546] R^7 은 에틸 또는 시클로프로필인
- [0547] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
- [0548] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는
- [0549] Ar^1 은 하기 화학식의 기이고,
- 

The diagram shows a benzene ring with four substituents: R^{3C} at the top-left, R^{3A} at the top-right, F at the bottom, and ** at the top. The ** substituent is positioned at the 1-position, R^{3C} at the 3-position, and R^{3A} at the 5-position.
- [0550]
- [0551] 여기서
- [0552] **는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,
- [0553] R^{3A} 는 플루오린 또는 염소이고,
- [0554] R^{3C} 는 수소 또는 플루오린인
- [0555] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
- [0556] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는

[0557] Ar¹은 하기 화학식의 기이고,



[0558]

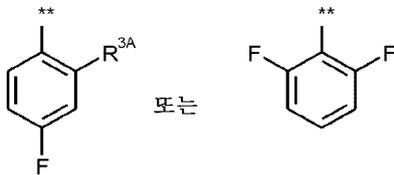
[0559] 여기서

[0560] **는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하는 것인

[0561] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.

[0562] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는

[0563] Ar¹은 하기 화학식의 기이고,



[0564]

[0565] 여기서

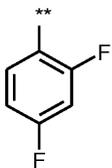
[0566] **는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하고,

[0567] R^{3A}는 플루오린 또는 염소인

[0568] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.

[0569] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는

[0570] Ar¹은 하기 화학식의 기이고,



[0571]

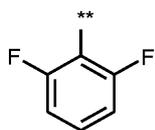
[0572] 여기서

[0573] **는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하는 것인

[0574] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.

[0575] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는

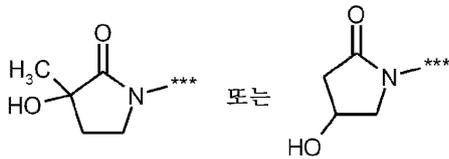
[0576] Ar¹은 하기 화학식의 기이고,



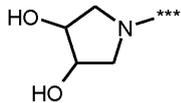
[0577]

[0578] 여기서

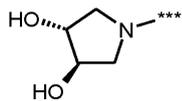
- [0579] **는 질소 원자에 대한 결합 부위를 표시하는 것인
- [0580] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
- [0581] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는
- [0582] R^1 은 NR^4R^5 이고,
- [0583] 여기서
- [0584] R^4 는 수소 또는 메틸이고,
- [0585] R^5 는 메틸, 이소프로필, 2,2-디플루오로에틸 또는 2,2,2-트리플루오로에틸인
- [0586] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
- [0587] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는
- [0588] R^1 은 하기 화학식의 기이고,



- [0589] 여기서
- [0590] ***는 피리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하는 것인
- [0591] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
- [0592] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는
- [0593] R^1 은 하기 화학식의 기이고,

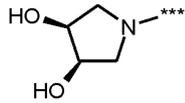


- [0595] 여기서
- [0596] ***는 피리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하는 것인
- [0597] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
- [0598] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는
- [0599] R^1 은 하기 화학식의 트랜스-(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일이고,

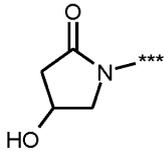


- [0601] 여기서
- [0602] ***는 피리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하는 것인
- [0603] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
- [0604] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는

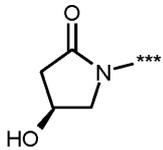
[0606] R¹은 하기 화학식의 시스-(R,S)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일이고,



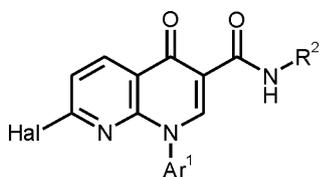
[0607] 여기서
 [0608] ***는 피리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하는 것인
 [0609] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
 [0610] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는
 [0611] R¹은 하기 화학식의 기이고,



[0612] 여기서
 [0613] ***는 피리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하는 것인
 [0614] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
 [0615] 본 발명의 추가의 특정한 실시양태는
 [0616] R¹은 하기 화학식의 (4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일이고,



[0617] 여기서
 [0618] ***는 피리딘 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 표시하는 것인
 [0619] 화학식 (I)의 화합물 및 그의 염, 용매화물 및 염의 용매화물을 포괄한다.
 [0620] 라디칼의 특정한 조합 또는 바람직한 조합에서 명시된 개별적 라디칼 정의는 명시된 라디칼의 특정한 조합과는 독립적으로, 필요에 따라 다른 조합으로부터의 라디칼 정의에 의해 또한 대체된다.
 [0621] 상기 언급된 바람직한 범위 및 실시양태 중 2개 이상의 조합이 매우 특히 바람직하다.
 [0622] 바람직하게, 특히 바람직하게 및 매우 특히 바람직하게 언급된 라디칼 정의는 화학식 (I)의 화합물 및 상응하게는 모든 중간체 둘 다에 적용된다.
 [0623] 본 발명은 추가로 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법이며,
 [0624] [A] 화학식 (II)의 화합물을



[0625] (II)

[0629] (여기서 R² 및 Ar¹은 상기 주어진 정의를 갖고,

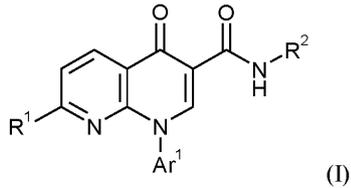
[0630] Hal은 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘, 바람직하게는 염소임)

[0631] 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜



[0633] (여기서 R¹은 상기 주어진 정의를 가짐)

[0634] 화학식 (I)의 본 발명의 카르복스아미드를 수득하거나,

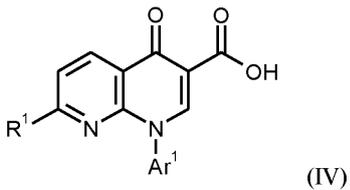


[0635]

[0636] (여기서 R¹, R² 및 Ar¹은 상기 주어진 정의를 가짐)

[0637] 또는

[0638] [B] 화학식 (IV)의 화합물을



[0639]

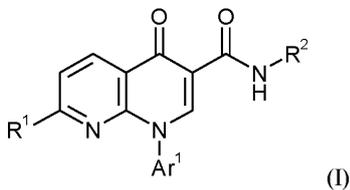
[0640] (여기서 R¹ 및 Ar¹은 상기 주어진 정의를 가짐)

[0641] 화학식 (V)의 화합물과 반응시켜



[0643] (여기서 R²는 상기 주어진 정의를 가짐)

[0644] 화학식 (I)의 본 발명의 카르복스아미드를 수득하고,



[0645]

[0646] (여기서 R¹, R² 및 Ar¹은 상기 주어진 정의를 가짐)

[0647] 적절한 경우에, 이 방식으로 수득된 화학식 (I)의 화합물을 그의 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 분리하고/거나 적절한 (i) 용매 및/또는 (ii) 염기 또는 산에 의해 그의 용매화물, 염 및/또는 염의 용매화물로 전환시키는 것

[0648] 을 특징으로 하는 방법을 제공한다.

[0649] 반응 (II) + (III) → (I)은 친핵성 치환 반응을 통해 또는 전이 금속-매개 커플링 반응을 통해 실시될 수 있다.

- [0650] 바람직하게는, 친핵성 치환 반응은 염기의 존재 하에 수행된다. 공정 단계 (II) + (III) → (I)을 위한 적합한 염기는 통상적인 무기 또는 유기 염기이다. 이들은 바람직하게는 알칼리 금속 수소화물, 예를 들어 수산화리튬, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 탄산염 예컨대 탄산리튬, 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산세슘, 알칼리 금속 알콕시드, 예컨대 소듐 메톡시드 또는 포타슘 메톡시드, 소듐 에톡시드 또는 포타슘 에톡시드 또는 리튬 tert-부톡시드, 소듐 tert-부톡시드 또는 포타슘 tert-부톡시드, 알칼리 금속 수소화물, 예컨대 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 아마이드 예컨대 소듐 아마이드, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 또는 포타슘 비스(트리메틸실릴)아미드 또는 리튬 디이소프로필아미드, 또는 유기 아민 예컨대 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA), 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN) 및 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU)을 포함한다. N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA)을 사용하는 것이 바람직하다. 반응은 일반적으로 0°C 내지 +100°C, 바람직하게는 +23°C 내지 +80°C의 온도 범위 내에서 실시된다.
- [0651] 공정 단계 (II) + (III) → (I)을 위한 불활성 용매는, 예를 들어, 에테르 예컨대 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란, 글리콜 디메틸 에테르 또는 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르, 탄화수소 예컨대 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 헥산, 시클로헥산 또는 미네랄 오일 분획, 할로탄화수소 예컨대 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 테트라클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 트리클로로에틸렌 또는 클로로벤젠, 또는 다른 용매 예컨대 아세톤, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 피리딘, 디메틸 술폭시드, N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N,N'-디메틸프로필렌우레아 (DMPU) 또는 N-메틸피롤리돈 (NMP)이다. 마찬가지로, 언급된 용매의 혼합물을 사용하는 것이 가능하다. 디메틸포름아미드 (DMF) 또는 N-메틸피롤리돈 (NMP)을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0652] 바람직한 실시양태에서, 공정 단계 (II) + (III) → (I)을 위한 전이 금속-매개 커플링 반응은 팔라듐 촉매의 존재 하에 수행된다. 적합한 팔라듐 촉매는, 예를 들어, 아세트산팔라듐(II), 염화팔라듐(II), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 클로라이드, 비스(아세토니트릴)팔라듐(II) 클로라이드, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 비스(디벤질리덴아세톤)팔라듐(0), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 또는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 클로라이드이며, 임의로 적합한 포스핀 리간드, 예를 들어 트리페닐포스핀, 트리-tert-부틸포스핀, 2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐 (X-Phos), 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐 (S-Phos), 1,2,3,4,5-펜타페닐-1'-(디-tert-부틸포스피노)페로센 (Q-Phos), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (Xantphos), 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 (BINAP), 2-디시클로헥실포스피노-2'-(N,N-디메틸아미노)비페닐 또는 2-디-tert-부틸포스피노-2'-(N,N-디메틸아미노)비페닐과 조합된다.
- [0653] 팔라듐-촉매된 커플링 반응 (II) + (III) → (I)은 일반적으로 염기의 존재 하에 수행된다. 적합한 염기는 특히 알칼리 금속 탄산염 예컨대 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산세슘, 알칼리 금속 인산염, 예컨대 인산나트륨 또는 인산칼륨, 알칼리 금속 플루오린화물 예컨대 플루오린화칼륨 또는 플루오린화세슘, 또는 알칼리 금속 tert-부톡시드, 예컨대 소듐 tert-부톡시드 또는 포타슘 tert-부톡시드이다. 반응은, 불활성 용매, 예를 들어 톨루엔, 1,2-디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 디메틸 술폭시드 (DMSO), N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N,N-디메틸아세트아미드 (DMA) 또는 그의 혼합물 중에서, +80°C 내지 +200°C, 바람직하게는 +80°C 내지 +150°C의 온도 범위 내에서 실시되고, 여기서 마이크로웨이브 장치에 의한 가열이 유리할 수 있다.
- [0654] 이러한 커플링 반응을 위해, 아세트산팔라듐(II), 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (Xantphos) 및 탄산세슘 또는 탄산칼륨, 및 용매로서의 1,4-디옥산으로 이루어진 촉매리간드/염기 시스템을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0655] 추가의 바람직한 실시양태에서, 커플링 반응 (II) + (III) → (I)은 또한 구리 리간드 예컨대 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산디아민, 8-히드록시퀴놀린 또는 1,10-페난트롤린, 및 무기 또는 유기 탄산염 염기, 예컨대 탄산칼륨, 탄산세슘 또는 비스(테트라에틸암모늄) 카르보네이트의 존재 하에 구리(I) 촉매, 예컨대 산화구리(I), 브로민화구리(I) 또는 아이오딘화구리(I)의 보조 하에 수행될 수 있다. 이 반응에 적합한 불활성 용매는 특히 톨루엔, 크실렌, 1,4-디옥산, 아세토니트릴, 디메틸 술폭시드 (DMSO), N,N-디메틸포름아미드 (DMF) 또는 그의 혼합물이며, 임의로 물이 첨가된다. 디메틸포름아미드 중 아이오딘화구리(I), 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산디아민 및 탄산칼륨을 사용하는 것이 바람직하다. 반응은 일반적으로 +50°C 내지 +200°C, 바람직하게는 +60°C 내지 +150°C의 온도 범위 내에서 실시된다.
- [0656] 커플링 반응 (IV) + (V) → (I) [아미드 형성]은 촉합제 또는 활성화제의 보조 하에 직접적 경로에 의해 또는 (IV)로부터 수득가능한 카르보닐 클로라이드, 카르복실산 에스테르 또는 카르보닐 이미다졸리드의 중간체 스테이지를 통해 실시될 수 있다.

[0657] 적합한 축합제 또는 활성화제는, 예를 들어, 카르보다이미드 예컨대 N,N'-디에틸-, N,N'-디프로필-, N,N'-디이소프로필-, N,N'-디시클로헥실카르보다이미드 (DCC) 또는 N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보다이미드 히드로클로라이드 (EDC), 포스겐 유도체 예컨대 N,N'-카르보닐디이미다졸 (CDI), 이소프로필 클로로포르메이트 또는 이소부틸 클로로포르메이트, 1,2-옥사졸륨 화합물 예컨대 2-에틸-5-페닐-1,2-옥사졸륨 3-술페이트 또는 2-tert-부틸-5-메틸이속사졸륨 퍼클로레이트, 아실아미노 화합물 예컨대 2-에톡시-1-에톡시카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린, α-클로로엔아민 예컨대 1-클로로-N,N,2-트리메틸프로프-1-엔-1-아민, 1,3,5-트리아진 유도체 예컨대 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 클로라이드, 인 화합물 예컨대 n-프로판포스폰산 무수물 (PPA), 디에틸 시아노포스포네이트, 디페닐포스포릴 아지드 (DPPA), 비스(2-옥소-3-옥사졸리디닐)포스포릴 클로라이드, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 또는 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP) 또는 우로늄 화합물 예컨대 O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TBTU), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU), O-(1H-6-클로로벤조트리아졸-1-일)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TCTU), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 또는 2-(2-옥소-1-(2H)-피리딘)-1,1,3,3-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (TPTU)이고, 임의로 추가의 보조제 예컨대 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt) 또는 N-히드록시숙신이미드 (HOSu), 및 또한 염기성 알칼리 금속 탄산염, 예를 들어 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 또는 3급 아민 염기 예컨대 트리에틸아민, N-메틸모르폴린 (NMM), N-메틸피페리딘 (NMP), N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA), 피리딘 또는 4-N,N-디메틸아미노피리딘 (DMAP)과 조합된다. 바람직하게 사용된 축합제 또는 활성화제는 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA)과 조합된 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU) 및 N-메틸모르폴린 (NMM)과 조합된 이소프로필 클로로포르메이트 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA)과 조합된 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBOP)이다.

[0658] (IV)로부터 수득가능한 카르보닐 클로라이드 또는 카르보닐 이미다졸리드를 통한 2-스테인 반응 체제의 경우에, 아민 성분 (V)와의 커플링은 통상의 염기, 예를 들어 탄산나트륨 또는 탄산칼륨, 트리에틸아민, DIPEA, N-메틸모르폴린 (NMM), N-메틸피페리딘 (NMP), 피리딘, 2,6-디메틸피리딘, 4-N,N-디메틸아미노피리딘 (DMAP), 1,8-디아자비스클로[5.4.0]온데스-7-엔 (DBU), 1,5-디아자비스클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN), 소듐 메톡시드 또는 포타슘 메톡시드, 소듐 에톡시드 또는 칼륨 에톡시드, 소듐 tert-부톡사이드 또는 칼륨 tert-부톡시드 또는 수소화나트륨 또는 수소화칼륨의 존재 하에 수행된다.

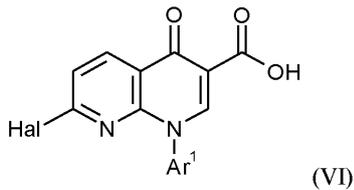
[0659] 카르보닐 이미다졸리드 그 자체는 상응하게 비교적 높은 비점의 용매 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 (DMF) 중 승온 (+60°C 내지 +150°C)에서 (II)와 N,N'-카르보닐디이미다졸 (CDI)의 반응에 의해 공지된 방법에 의해 수득가능하다. 카르보닐 클로라이드의 제조는 (II)를 불활성 용매 예컨대 디클로로메탄 또는 THF 중에서 티오닐 클로라이드 또는 옥살릴 클로라이드로 처리함으로써 통상의 방식으로 달성된다.

[0660] 언급된 커플링 반응을 위한 불활성 용매는 - 사용되는 방법에 따라 - 예를 들어 에테르 예컨대 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 메틸 tert-부틸 에테르, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 또는 비스(2-메톡시에틸) 에테르, 탄화수소 예컨대 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 헵탄, 헥산 또는 시클로헥산, 할로탄화수소 예컨대 디클로로메탄, 트리클로로메탄, 사염화탄소, 1,2-디클로로에탄, 트리클로로에틸렌 또는 클로로벤젠, 또는 극성 비양성자성 용매 예컨대 아세톤, 메틸 에틸 케톤, 에틸 아세테이트, 아세토니트릴, 부티로니트릴, 피리딘, 디메틸 술폭시드 (DMSO), N,N-디메틸포름아미드 (DMF), N,N'-디메틸프로필렌우레아 (DMPU) 또는 N-메틸피롤리디논 (NMP)이다. 이러한 용매의 혼합물을 사용하는 것이 또한 가능하다. N,N-디메틸포름아미드 (DMF)를 사용하는 것이 바람직하다. 커플링은 일반적으로 0°C 내지 +130°C, 바람직하게는 +20°C 내지 +30°C의 온도 범위 내에서 수행된다.

[0661] 바람직한 커플링 방법은 축합제 또는 활성화제의 보조 하에 (II)와 아민 화합물 (III)의 직접 반응이다.

[0662] (IV)로부터 수득가능한 카르복실산 에스테르를 통한 2-스테인 반응 체제의 경우에, 커플링은 활성화된 아민 성분 (V)에 의해 수행될 수 있다. 아민 성분 (V)은 바람직하게는 트리메틸알루미늄과의 반응에 의해 활성화된다 (문헌 [Tetrahedron Lett. 1977, 18, 4171-4174] 참조). 불활성 용매로서 디클로로메탄 (DCM)을 사용하는 것이 바람직하다. 커플링은 일반적으로 0°C 내지 +130°C의 온도 범위, 바람직하게는 실온에서 수행된다.

[0663] 화학식 (II)의 화합물은 화학식 (VI)의 카르복실산 화합물을



[0664]

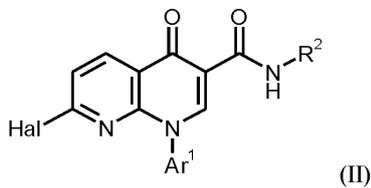
[0665] (여기서 Hal 및 Ar¹은 상기 주어진 정의를 가짐)

[0666] 화학식 (V)의 화합물과 반응시켜



[0668] (여기서 R²는 상기 주어진 정의를 가짐)

[0669] 화학식 (II)의 본 발명의 카르복스아미드를 수득함으로써



[0670]

[0671] (여기서 Hal, R¹, R² 및 Ar¹은 상기 주어진 정의를 가짐)

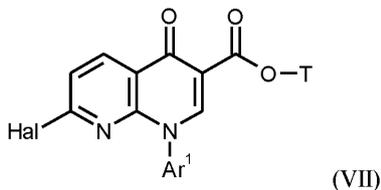
[0672] 제조될 수 있다.

[0673] 커플링 반응 (VI) + (V) → (II) [아미드 형성]는 축합제 또는 활성화제의 보조 하에 직접적 경로에 의해 또는 (VI)으로부터 수득가능한 카르보닐 클로라이드, 카르복실산 에스테르 또는 카르보닐 이미다졸리드의 중간체 스테이지를 통해 반응 (IV) + (V) → (I)에 이미 기재된 조건 및 시약과 유사하게 실시될 수 있다.

[0674] HATU가 (II)를 수득하기 위한 커플링 반응에서 활성화제로서 사용되는 경우에, 화학식 (II)의 개별 정의된 생성물, 또는 다르게는 "HATU 부가물"과의 혼합물이 수득되는 것이 가능하다. 본 발명의 문맥에서 "HATU 부가물"은, 화학식 (II)에서 Hal 치환기가 1-히드록시-7-아자벤조트리아졸로서 또한 지칭되는 3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-b]피리딘-3-올 기로 대체된 것인 슈도할라이드 화합물을 지칭한다. 화학식 (II)의 할로젠 화합물 및 "HATU 부가물"의 이러한 혼합물은 마찬가지로 추가의 반응을 위한 반응물로서, 기재된 반응과 유사하게 사용될 수 있다 ((I) 또는 (VIII) 이후에).

[0675] 그의 각각의 치환 패턴에 따라, 화학식 (IV)의 화합물은 또한

[0676] [C] 제1 단계에서 화학식 (VII)의 화합물을



[0677]

[0678] (여기서 Hal 및 Ar¹은 상기 주어진 정의를 갖고,

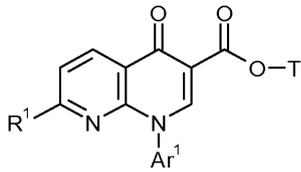
[0679] T는 (C₁-C₄)-알킬 또는 벤질임)

[0680] 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜



[0682] (여기서 R^1 은 상기 주어진 정의를 가짐)

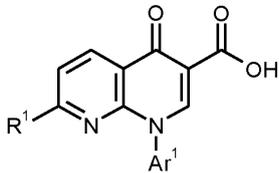
[0683] 화학식 (VIII)의 화합물을 수득하고,



[0684] (VIII)

[0685] (여기서 T, R^1 및 Ar^1 은 상기 주어진 정의를 가짐)

[0686] 임의로, 제2 단계에서, 에스테르 라디칼 T를 분리하여 화학식 (IV)의 본 발명의 카르복실산을 수득하거나,

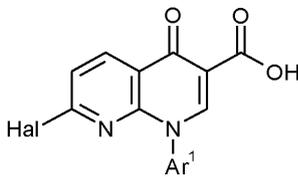


[0687] (IV)

[0688] (여기서 R^1 및 Ar^1 은 상기 주어진 정의를 가짐)

[0689] 또는

[0690] [D] 화학식 (VI)의 화합물을



[0691] (VI)

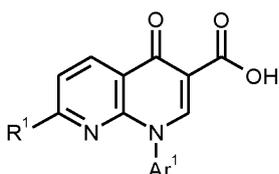
[0692] (여기서 Hal 및 Ar^1 은 상기 주어진 정의를 가짐)

[0693] 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜



[0695] (여기서 R^1 은 상기 주어진 정의를 가짐)

[0696] 화학식 (IV)의 본 발명의 카르복실산을 수득함으로써 제조될 수 있다.



[0697] (IV)

[0698] (여기서 R^1 및 Ar^1 은 상기 주어진 정의를 가짐)

[0699] 반응 (VII) + (III) → (VIII) [경로 C] 또는 반응 (VI) + (III) → (IV) [경로 D]는 반응 (II) + (III) →

(I)에 이미 기재된 조건과 유사하게 친핵성 치환 반응 또는 전이 금속-매개 커플링 반응을 통해 실시될 수 있다.

[0700] 바람직한 실시양태에서, 반응은 염기의 존재 하에, 바람직하게는 N,N-디이소프로필에틸아민 (DIPEA)을 사용하여 친핵성 치환 반응으로서 경로 C에 따라 수행된다. 디메틸포름아미드 (DMF), N-메틸피롤리돈 (NMP) 또는 아세트 니트릴을 용매로 사용하는 것이 바람직하다.

[0701] 바람직한 실시양태에서, 반응은 적합한 팔라듐 촉매 또는 구리(I) 촉매의 존재 하에 전이 금속-매개 커플링 반응으로서 경로 D에 따라 수행된다. 4,5-비스(디페닐포스피노)-9,9-디메틸크산텐 (Xantphos), 탄산세슘 또는 탄 산칼륨과 조합된 아세트산팔라듐(II) 및 용매로서의 1,4-디옥산으로 이루어진 시스템을 사용하는 것이 바람직하 거나, 또는 마찬가지로 용매로서의 디메틸포름아미드 중 아이오딘화구리(I), 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥 산디아민 및 탄산칼륨으로 이루어진 시스템을 사용하는 것이 바람직하다.

[0702] 공정 단계 (VIII) → (IV)에서 에스테르 기 T의 분리는 통상적인 방법에 의해, 불활성 용매 중 에스테르를 산 또는 염기로 처리함으로써, 후자 변형체에서 먼저 형성된 카르복실산의 염을 산에 의한 후속 처리에 의해 유리 카르복실산으로 전환시켜 수행된다. tert-부틸 에스테르의 경우에, 에스테르 절단은 바람직하게는 산에 의해 실시된다. 벤질 에스테르는 대안적으로 또한 적합한 촉매, 예를 들어 활성탄 상 팔라듐의 존재 하에 수소화 (가수소분해)에 의해 절단될 수 있다.

[0703] 이들 반응에 적합한 불활성 용매는 물 및 에스테르 절단에 통상적인 유기 용매이다. 이들은 특히 알콜 예컨대 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올, n-부탄올 또는 tert-부탄올, 에테르 예컨대 디에틸 에테르, 테트라 히드로푸란, 1,4-디옥산 또는 1,2-디메톡시에탄, 또는 다른 용매 예컨대 디클로로메탄, 아세트니트릴, N,N-디메 킬포름아미드 또는 디메틸 술폭시드를 포함한다. 이들 용매의 혼합물을 사용하는 것이 동등하게 가능하다. 염 기성 에스테르 가수분해의 경우에, 물과 테트라히드로푸란의 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다.

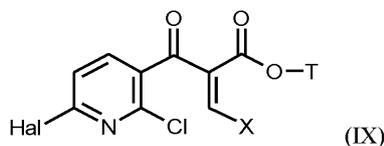
[0704] 가수분해 반응에 적합한 염기는 통상의 무기 염기이다. 이들은 특히 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물, 예를 들어 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 수산화바륨, 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 탄산염, 예컨대 탄산나트륨, 탄산칼륨 또는 탄산칼슘을 포함한다. 공용매로서의 THF와의 혼합물 중 수 성 수산화리튬 용액 또는 수산화나트륨 용액을 사용하는 것이 바람직하다.

[0705] 에스테르 절단에 적합한 산은 일반적으로, 임의로 물의 첨가와 함께 황산, 염화수소/염산, 브로민화수소/브로민 화수소산, 인산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 톨루엔술포산, 메탄술포산 또는 트리플루오로메탄술포산, 또 는 그의 혼합물이다. 물/테트라히드로푸란 혼합물 중 수성 염산 (18 퍼센트)을 사용하는 것이 바람직하다.

[0706] 에스테르 절단은 일반적으로 -20°C 내지 +100°C, 바람직하게는 23°C 내지 +120°C의 온도 범위 내에서 수행된다.

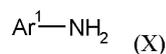
[0707] 특정한 치환 패턴에 따라, 화학식 (VI) 및 화학식 (VIIIL)의 화합물은

[0708] 제1 스테이지에서, 화학식 (IX)의 2,6-디클로로니코티노일아크릴레이트 유도체를



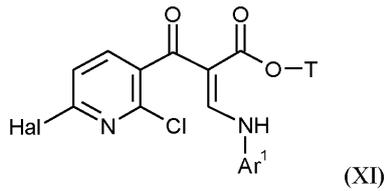
[0709] (여기서 Hal 및 T은 상기 주어진 정의를 갖고,
 [0710] X는 이탈기 예컨대 디메틸아미노, 메톡시 또는 에톡시임)

[0711] 바람직하게는 적합한 염기의 존재 하에, 화학식 (X)의 아닐린 화합물과 반응시켜



[0712] (여기서 Ar¹은 상기 주어진 정의를 가짐)

[0715] 화학식 (XI)의 중간체를 수득하고,

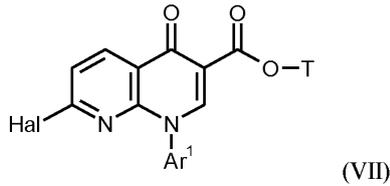


[0716]

(여기서 Hal, Ar¹ 및 T는 상기 주어진 정의를 가짐)

[0718]

이어서 후자를 적합한 염기의 존재 하에 반응시켜 화학식 (VII)의 에스테르 화합물을 수득하고,

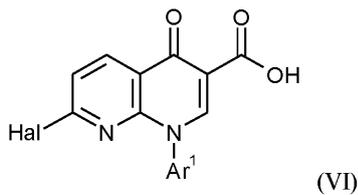


[0719]

(여기서 Hal, Ar¹ 및 T는 상기 주어진 정의를 가짐)

[0721]

이어서 임의로 에스테르 화합물 (VII)을 문헌에 공지된 반응 조건 하에 추가의 단계에서 가수분해 조건 하에 카르복실산 화합물 (VI)으로 전환시킴으로써



[0722]

(여기서 Hal 및 Ar¹은 상기 주어진 정의를 가짐)

[0724]

공지된 방법 (예를 들어, EP 0607825 A1, p. 25-26 참조)과 유사하게 제조될 수 있다.

[0725]

화학식 (IX)의 화합물은 문헌 (예를 들어, EP 0607825 A1 참조)에 공지되어 있거나, 또는 문헌으로부터 공지된 방법과 유사하게 제조될 수 있다.

[0726]

화학식 (III), (V) 및 (X)의 화합물은 상업적으로 입수가가능하거나 문헌에서의 것과 같이 기재되어 있거나, 또는 이들은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 자명한 방법으로 문헌에 공개된 방법과 유사하게 제조될 수 있다. 각각의 출발 물질의 제조에 대한 다수의 상세한 방법 및 문헌 데이터는 또한 출발 화합물 및 중간체의 제조에 대한 섹션의 실험 부분에서 찾아볼 수 있다.

[0727]

화학식 (I)의 본 발명의 화합물의 입체이성질체 (거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체)의 분리는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙한 통상의 방법에 의해 달성될 수 있다. 이러한 목적을 위해 비키랄 또는 키랄 분리 상 상의 크로마토그래피 방법을 이용하는 것이 바람직하다.

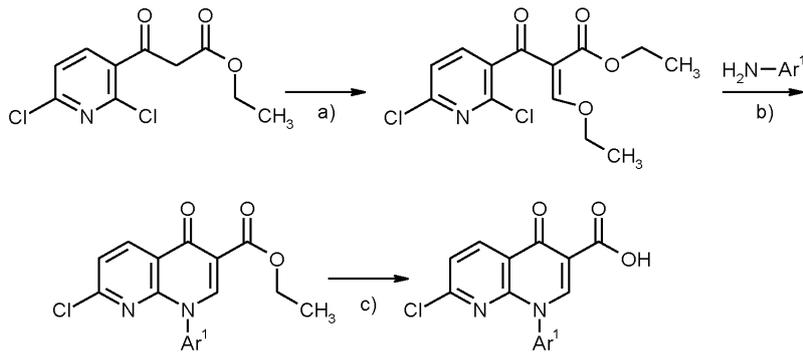
[0728]

본 발명에 따른 화합물을 상응하는 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로 분리하는 것은, 적절한 경우에, 또한 중간체 (II), (IV) 또는 (VIII)의 초기 스테이지에서 수행될 수 있으며, 이어서 이는 상기 기재된 반응 순서에 따라 분리된 형태로 추가로 반응한다. 중간체의 입체이성질체의 이러한 분리를 위해, 키랄 또는 비키랄 분리 상 상의 크로마토그래피 방법을 이용하는 것이 마찬가지로 바람직하다. 대안적으로, 분리는 또한 화학식 (IV)의 카르복실산의 부분입체이성질체 염과 키랄 아민 염기를 통해 실시될 수 있다.

[0729]

본 발명의 화합물의 제조는 예로서 하기 반응식에 의해 예시될 수 있다:

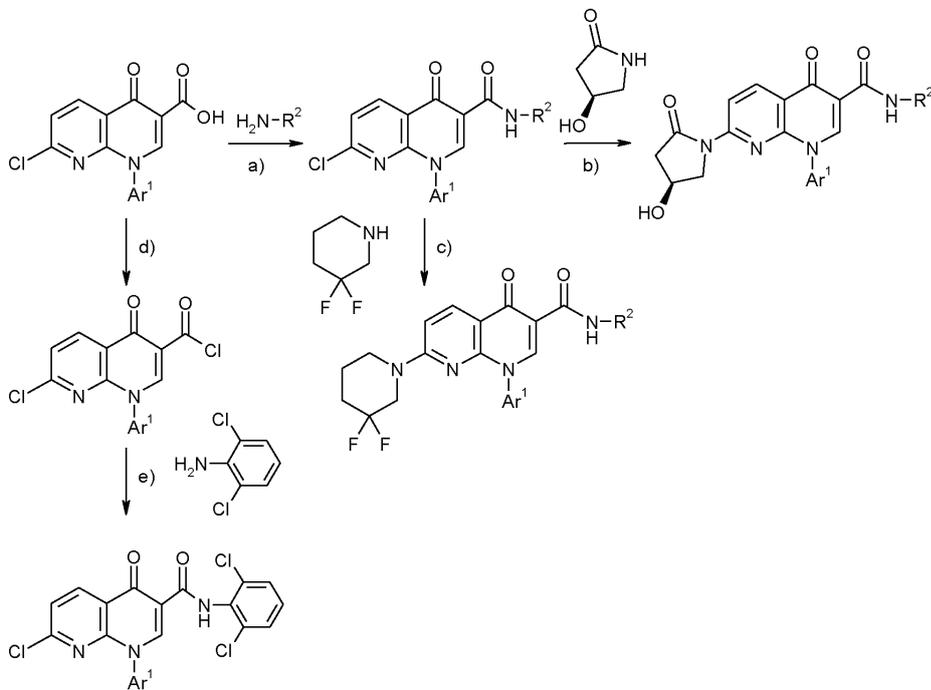
[0730] 반응식 1



[0731]

[0732] [a): 트리에틸 오르토포르메이트, 아세트산 무수물 ; b): DIPEA, DCM, 이어서, K_2CO_3 ; c):수성 LiOH, THF 또는 18 퍼센트 염산, THF, 물].

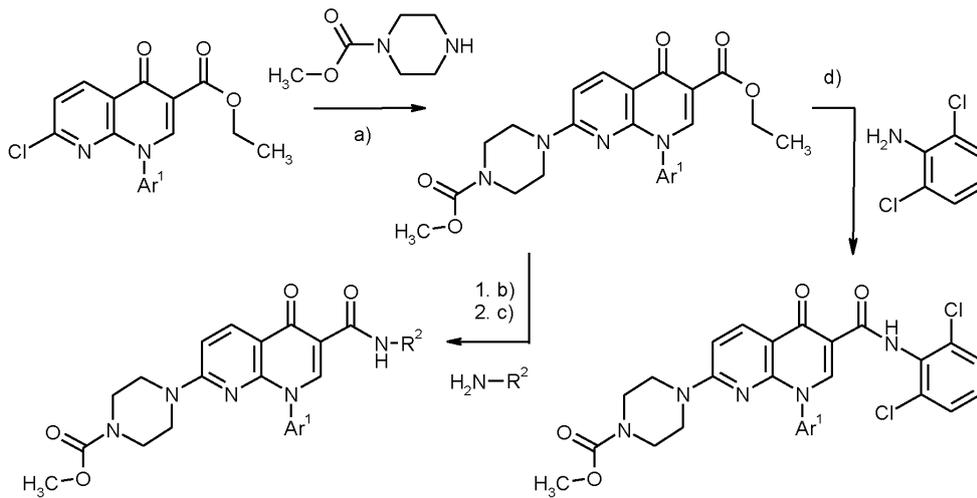
[0733] 반응식 2



[0734]

[0735] [a): ClCO_2iPr , NMM, NMP 또는 HATU, DIPEA, DMF 또는 PyBOP, DIPEA, DMF; b): $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Xantphos, Cs_2CO_3 , 1,4-디옥산; c): DIPEA, DMF; d): $(\text{COCl})_2$, cat. DMF, THF; e): NaH, DMF 또는 NEt_3 , DCM].

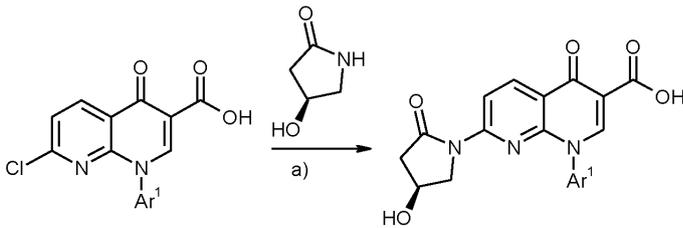
[0736] 반응식 3



[0737]

[0738] [a): DIPEA, DMF; b): aq. LiOH, THF 또는 18 퍼센트 염산, THF, 물; c): ClCO₂iPr, NMM, NMP 또는 HATU, DIPEA, DMF 또는 PyBOP, DIPEA, DMF; d): AlMe₃, DCM].

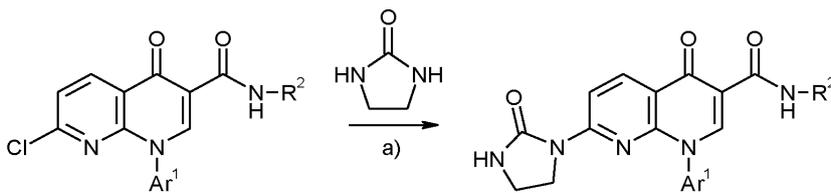
[0739] 반응식 4



[0740]

[0741] [a): Pd(OAc)₂, Xantphos, Cs₂CO₃, 1,4-디옥산].

[0742] 반응식 5

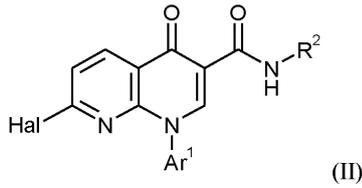


[0743]

[0744] [a): CuI, K₂CO₃, 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산디아민, DMF].

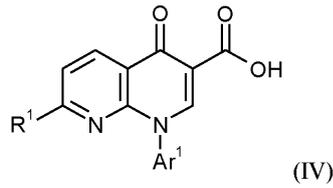
[0745] 화학식 (I)의 추가의 본 발명의 화합물은, 적절한 경우에, 또한 개별 라디칼 또는 치환기, 특히 R¹ 및 R² 하에 열거된 것들의 관능기의 변형에 의해, 화학식 (I)의 다른 화합물 또는 상기 방법에 의해 수득된 그의 전구체로부터 진행되어 제조될 수 있다. 이들 변형은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙한 통상의 방법에 의해 수행되며, 예를 들어, 반응 예컨대 친핵성 또는 친전자성 치환 반응, 전이-금속-매개 커플링 반응, 금속 오르가닐 (예를 들어 그리냐르 화합물 또는 리튬 오르가닐)의 제조 및 부가 반응, 산화 및 환원 반응, 수소화, 할로젠화 (예를 들어 플루오린화, 브로민화), 탈할로젠화, 아미노화, 알킬화 및 아실화, 카르복실산 에스테르, 카르복스아미드 및 술폰아미드의 형성, 에스테르 절단 및 가수분해, 및 일시적 보호기의 도입 및 제거를 포함한다.

[0746] 본 발명은, 추가 측면에서, 화학식 (II)의 중간체에 관한 것이다.



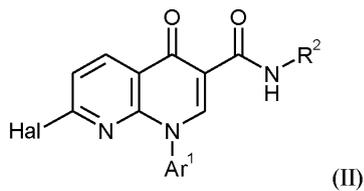
[0747] 여기서 화학식 (I)의 화합물에 대해, R² 및 Ar¹은 상기 주어진 정의를 갖고,
 [0748] Hal은 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘, 바람직하게는 염소이다.

[0749] 본 발명은, 추가 측면에서, 화학식 (IV)의 중간체에 관한 것이다.
 [0750]



[0751] 여기서 화학식 (I)의 화합물에 대해, R¹ 및 Ar¹은 상기 주어진 정의를 갖는다.
 [0752]

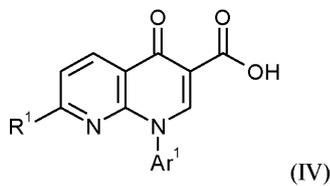
[0753] 본 발명은, 추가 측면에서, 상기 정의된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 제조를 위한, 화학식 (II)의 화합물



[0754] (여기서 화학식 (I)의 화합물에 대해, R² 및 Ar¹은 상기 주어진 정의를 갖고,
 [0755]

[0756] Hal은 플루오린, 염소, 브로민 또는 아이오딘, 바람직하게는 염소임)
 [0757] 또는

[0758] 화학식 (IV)의 화합물



[0759] (여기서 화학식 (I)의 화합물에 대해, R¹ 및 Ar¹은 상기 주어진 정의를 가짐)
 [0760]

[0761] 의 용도에 관한 것이다.

[0762] 본 발명에 따른 화합물은 약리학적 및 약동학적 활성의 예측불가능한 유용한 스펙트럼을 갖는다.

[0763] 따라서, 이들은 인간 및 동물에서 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 의약으로 사용하기에 적합하다. 본 발명에 따른 화합물은 유익한 약리학적 특성을 가지며, 인간 및 동물에서 장애의 예방 및 치료를 위해 사용될 수 있다.

[0764] 본 발명에 따른 화합물은 무스카린성 M2 수용체의 양성 알로스테릭 조정제이며, 따라서 장애 및 병리학적 과정, 특히 심혈관 장애 및/또는 신장장애의 치료 및/또는 예방에 적합하고, 여기서 M2 수용체는 자율 신경계의 조절이

상 또는 자율 신경계의 교감신경과 부교감신경 부분의 활성 사이의 불균형에 수반된다.

- [0765] 본 발명은 무스카린성 M2 수용체의 양성 알로스테릭 조정제를 제공한다. 알로스테릭 조정제는 통상적인 오르토스테릭 리간드와 뚜렷하게 상이하다. 알로스테릭 조정제의 효과는, 이것이 고농도에서 효능제의 결합을 안정화시키는 경우에 자기-제한적이다. 게다가, 알로스테릭 조정제의 효과는 단지 내인성 리간드의 존재 하에서만 나타낼 수 있다. 알로스테릭 조정제 그 자체는 수용체 활성화에 어떠한 직접적인 영향도 갖지 않는다. 이는 공간 및 시간의 관점에서 알로스테릭 효과의 특이성을 유발한다. 친화도 및 내인성 활성의 관점에서 알로스테릭 및 오르토스테릭 리간드의 상호 영향 (이는 협동성으로 지칭됨)은 두 리간드에 의해 결정된다. 양성 알로스테릭 조정제의 경우에, 오르토스테릭 리간드의 효과가 증진된다 (양성 협동성). 오르토스테릭 리간드의 존재 하에 수용체 조합을 조정하는 그의 능력으로 인해, 알로스테릭 리간드가 약리학적 효과의 미세 조정을 유발할 수 있다.
- [0766] 본 발명의 문맥에서, 심혈관계의 장애 또는 심혈관 장애는, 예를 들어 하기 장애를 의미하는 것으로 이해된다: 급성 및 만성 심부전, 동맥 고혈압, 관상동맥 심장 질환, 안정형 및 불안정형 협심증, 심근 허혈, 심근경색, 쇼크, 아테롬성동맥경화증, 심장 비대증, 심장 섬유증, 심방성 및 심실성 부정맥, 일과성 허혈 발작, 졸중, 전자간증, 염증성 심혈관 장애, 말초 및 심장 혈관 장애, 말초 관류 장애, 폐동맥 고혈압, 관상 동맥 및 말초 동맥의 연축, 혈전증, 혈전색전성 장애, 부종 발생, 예를 들어 폐 부종, 뇌 부종, 신장 부종 또는 심부전-관련 부종, 및 재협착, 예컨대 혈전용해 치료, 경피 경관 혈관성형술 (PTA), 경관 관상동맥 혈관성형술 (PTCA), 심장이식 및 우회로 수술 후 재협착, 및 미세혈관 및 대혈관 손상 (혈관염), 재관류 손상, 동맥 및 정맥 혈전증, 미세알부민뇨, 심근 기능부전, 내피 기능장애, 말초 및 심장 혈관 장애, 말초 관류 장애, 심부전-관련 부종, 상승된 수준의 피브리노겐 및 저밀도 LDL 및 상승된 농도의 플라스미노겐 활성화제/억제제 1 (PAI 1).
- [0767] 본 발명의 문맥에서, 용어 "심부전"은 또한 보다 구체적 또는 관련된 유형의 질환, 예컨대 급성 대상부전성 심부전, 우심부전, 좌심부전, 전부전, 허혈성 심근병증, 확장성 심근병증, 선천성 심장 결손, 심장 판막 결손, 심장 판막 결손과 연관된 심부전, 승모관 협착, 승모관 기능부전, 대동맥 판막 협착, 대동맥 판막 기능부전, 삼첨판 협착, 삼첨판 기능부전, 폐동맥관 협착, 폐동맥관 기능부전, 복합 심장 판막 결손, 심근 염증 (심근염), 만성 심근염, 급성 심근염, 바이러스성 심근염, 당뇨병성 심부전, 알콜성 심근병증, 심장 축적 장애, 및 확장기 및 수축기 심부전을 포함한다.
- [0768] 본 발명의 문맥에서, 용어 심방성 및 심실성 부정맥은 또한 보다 구체적 또는 관련된 유형의 질환, 예컨대 심방 세동, 발작성 심방 세동, 간헐성 심방 세동, 영속성 심방 세동, 심방 조동, 사인곡선형 부정맥, 사인곡선형 빈맥, 수동적 이소증, 능동적 이소증, 이탈수축, 기외수축, 임펄스 전도 장애, 동기능 부전 증후군, 과민성 경동맥 부비동, 빈맥, AV 결절 회귀성 빈맥, 방실 회귀성 빈맥, WPW 증후군 (볼프-파킨슨-화이트), 마하임 빈맥, 히든 악세서리 전도 경로, 영속성 접합부 회귀성 빈맥, 국소 심방성 빈맥, 접합부 이소성 빈맥, 심방 회귀성 빈맥, 심실성 빈맥, 심실 조동, 심실 세동, 심장 돌연사를 포함한다.
- [0769] 본 발명의 문맥에서, 용어 관상동맥 심장 질환은 또한 보다 구체적 또는 관련된 유형의 질환, 예컨대 허혈성 심장 질환, 안정형 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 불안정형 협심증, NSTEMI (비-ST 상승 심근경색), STEMI (ST 상승 심근경색), 허혈성 심장 근육 손상, 심장 리듬 기능장애 및 심근경색을 포괄한다.
- [0770] 본 발명에 따른 화합물은 추가로 다낭성 신장 질환 (PKD) 및 부적절한 ADH 분비 증후군 (SIADH)의 예방 및/또는 치료에 적합하다.
- [0771] 본 발명에 따른 화합물은 신장애, 특히 급성 및 만성 신기능부전, 및 급성 및 만성 신부전의 치료 및/또는 예방에 또한 적합하다.
- [0772] 본 발명의 문맥에서, 용어 "급성 신기능부전"은 투석을 필요로 하는 신장 질환 및 필요로 하지 않는 신장 질환, 신부전 및/또는 신기능부전의 급성 징후, 및 또한 기저 또는 관련 신장애, 예컨대 신저관류, 투석중 저혈압, 부피 결핍 (예를 들어 탈수, 혈액 손실), 쇼크, 급성 사구체신염, 용혈성-요독성 증후군 (HUS), 혈관 카타스트로피 (동맥 또는 정맥 혈전증 또는 색전증), 콜레스테롤 색전증, 형질세포종 사례에서의 급성 벤스-존스 신장, 급성 방광상 또는 방광하 유출 폐쇄, 면역학적 신장애, 예컨대 신장 이식 거부, 면역 복합체-유발 신장애, 세관 확장, 투석에 대한 필요성을 특징으로 하며, 신장의 부분 절제, 강제적 이뇨를 통한 탈수, 악성 고혈압으로 인한 비제어성 혈압 상승, 요로 폐쇄 및 감염 및 아밀로이드증의 사례에서의 고인산혈증 및/또는 급성 신장애, 및 사구체 인자로 인한 전신 장애, 예컨대 류마티스학적-면역학적 전신 장애, 예를 들어 홍반성 루푸스, 신동맥 혈전증, 신정맥 혈전증, 진통제성 신병증 및 신세관성 산증, 및 X선 조영제- 및 의약-유발 급성 간질성 신장애를

포괄한다.

- [0773] 본 발명의 문맥에서, 용어 "만성 신기능부전"은 투석을 필요로 하는 신장 질환 및 필요로 하지 않는 신장 질환, 신부전 및/또는 신기능부전의 만성 징후, 및 또한 기저 또는 관련 신장애, 예컨대 신저관류, 투석중 저혈압, 폐쇄성 요로병증, 사구체병증, 사구체 및 세관 단백뇨, 신부종, 혈뇨, 원발성, 속발성 및 만성 사구체신염, 막성 및 막증식성 사구체신염, 알포트 증후군, 사구체경화증, 세관간질성 장애, 신병증성 장애, 예컨대 원발성 및 선천성 신장 질환, 신염증, 면역학적 신장애, 예컨대 신장 이식 거부, 면역 복합체-유발 신장애, 당뇨병성 및 비-당뇨병성 신병증, 신우신염, 신낭, 신경화증, 고혈압성 신경화증 및 신증후군 (이는 진단학적으로, 예를 들어, 비정상적으로 감소된 크레아티닌 및/또는 수분 배설, 비정상적으로 상승된 혈액 농도의 우레아, 질소, 칼륨 및/또는 크레아티닌, 변경된 활성의 신장 효소, 예를 들어 글루타밀 신테타제, 변경된 뇨 오스몰농도 또는 요량, 상승된 미세알부민뇨, 거대알부민뇨, 사구체 및 세동맥 병변을 특징으로 할 수 있음), 세관 확장, 투석에 대한 필요성을 특징으로 하며, 신장의 부분 절제, 강제적 이뇨를 통한 탈수, 악성 고혈압으로 인한 비제어성 혈압 상승, 요로 폐쇄 및 감염 및 아밀로이드증 후 신세포 암종의 사례에서의 고인산혈증 및/또는 신장애, 및 사구체 인자로 인한 전신 장애, 예컨대 류마티스학적-면역학적 전신 장애, 예를 들어 홍반성 루푸스, 및 또한 신동맥 협착, 신동맥 혈전증, 신정맥 혈전증, 진통제성 신병증 및 신세관성 산증을 포괄한다. 또한, X선 조영제- 및 의약-유발 만성 간질성 신장애, 대사 증후군 및 이상지혈증. 본 발명은 또한 신기능부전의 후유증, 예를 들어 폐 부종, 심부전, 요독증, 빈혈증, 전해질 장애 (예를 들어, 고칼륨혈증, 저나트륨혈증), 및 골 및 탄수화물 대사 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도를 포괄한다.
- [0774] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 또한 폐동맥 고혈압 (PAH) 및 다른 형태의 폐고혈압 (PH), 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 급성 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 급성 폐 손상 (ALI), 알파-1-항트립신 결핍 (AATD), 폐 섬유증, 폐기종 (예를 들어 담배 연기에 의해 초래된 폐기종), 낭성 섬유증 (CF), 급성 관상동맥 증후군 (ACS), 심근 염증 (심근염) 및 다른 자가면역 심장 장애 (심막염, 심내막염, 판막염, 대동맥염, 심근병증), 심인성 쇼크, 동맥류, 패혈증 (SIRS), 다발성 기관 부전 (MODS, MOF), 신장의 염증 장애, 만성 장 장애 (IBD, 크론병, UC), 췌장염, 복막염, 류마티스 장애, 염증성 피부 장애 및 염증성 안장애의 치료 및/또는 예방에 적합하다.
- [0775] 본 발명에 따른 화합물은 또한 간헐성 또는 지속성 특징을 갖는 다양한 중증도의 천식 장애 (불응성 천식, 기관지 천식, 알레르기성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식, 의약- 또는 먼지-유발 천식), 다양한 형태의 기관지염 (만성 기관지염, 감염성 기관지염, 호산구성 기관지염), 폐쇄성 세기관지염, 기관지확장증, 폐렴, 특발성 간질성 폐렴, 농부의 폐 및 관련 장애, 기침 및 감기 (만성 염증성 기침, 의인성 기침), 비점막의 염증 (의약-관련 비염, 혈관운동성 비염 및 계절성 알레르기성 비염, 예를 들어 고초열 포함) 및 폴립의 치료 및/또는 예방에 사용될 수 있다.
- [0776] 본 발명에 기재된 화합물은 또한 NO/cGMP 시스템의 장애를 특징으로 하는 중추 신경계 장애의 제어를 위한 활성 성분이다. 이들은 특히 상황/질환/증후군과 관련하여 발현하는 인지 장애, 특히 경도 인지 장애, 노화-관련된 학습 및 기억 장애, 노화 관련된 기억 상실, 혈관성 치매, 두부 외상, 졸중, 졸중 후 발생하는 치매 (졸중 후 치매), 외상 후 뇌 외상, 일상 집중력 장애, 아동에 있어서 학습 및 기억 장애와 연관된 집중력 장애, 알츠하이머병, 레비 소체 치매; 픽 증후군, 파킨슨병과 같은 전두엽 퇴화를 동반한 치매, 진행성 핵성 마비, 피질기저 퇴화와 관련된 치매, 근위축성 측삭경화증 (ALS), 헌팅턴병, 수초 탈락, 다발성 경화증, 시상 퇴화, 크로이츠펠트-자콕 치매, HIV 치매, 치매를 동반한 정신분열증 또는 코르사코프 정신병 경험 후에 지각, 집중력, 학습 또는 기억력을 개선시키는데 특히 적합하다.
- [0777] 이들은 또한 중추 신경계 장애 예컨대 불안, 긴장 및 우울증 상태, CNS-관련된 성 기능장애 및 수면 장애의 치료 및/또는 예방, 및 식품, 자극제 및 중독성 물질의 병적 장애의 제어에 적합하다.
- [0778] 그의 생화학적 및 약리학적 특성의 프로파일로 인해, 본 발명에 따른 화합물은 또한 특히 심부전, 관상동맥 심장 질환, 심방성 및 심실성 부정맥, 신부전 및 신병증의 치료 및/또는 예방에 적합하다.
- [0779] 본 발명에 따른 화합물은 원발성 및 속발성 레이노 현상, 미세순환 장애, 파행, 말초 및 자율 신경병증, 당뇨병성 미세혈관병증, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 사지 궤양, 괴저, CREST 증후군, 홍반증, 조갑근근증, 류마티스성 장애의 치료 및/또는 예방, 및 상처 치유의 촉진에 추가로 사용될 수 있다.
- [0780] 본 발명에 따른 화합물은 또한 안과 장애, 예를 들어 녹내장, 연령-관련 황반 변성 (AMD), 건성 (비-삼출성) AMD, 습성 (삼출성, 신생혈관성) AMD, 맥락막 신생혈관화 (CNV), 당뇨병성 망막병증, 망막 색소 상피 (RPE)에 대한 위축성 변화, 망막 색소 상피에 대한 비대성 변화, 황반 부종, 당뇨병성 황반 부종, 망막 정맥 폐쇄, 맥락

막 망막 정맥 폐쇄, 망막 정맥 폐쇄로 인한 황반 부종, 눈 전방에서의 혈관신생, 예를 들어 각막 혈관신생, 예를 들어 각막염, 각막 이식 또는 각막성형술 후 각막 혈관신생, 저산소증 (콘택트 렌즈의 광범위한 착용)의 결과로 인한 각막 혈관신생, 익상편 결막, 망막하 부종 및 망막내 부종의 치료 및/또는 예방에 적합하다. 또한, 본 발명에 따른 화합물은 외상성 전방출혈, 안와골막 부종, 수술후 점탄성 유지 또는 안내 염증의 결과로서의 상승되고 높은 안내압의 치료 및/또는 예방에 적합하다.

- [0781] 더욱이, 본 발명에 따른 화합물은 간염, 신생물, 골다공증, 녹내장 및 위부전마비의 치료 및/또는 예방에 적합하다.
- [0782] 또한, 본 발명에 따른 화합물은 뇌 혈류를 조절하는데 또한 적합하며, 따라서 이는 편두통의 제어에 효과적인 작용제이다. 이들은 뇌경색 (뇌졸중)의 후유증, 예컨대 졸중, 뇌 허혈 및 두개뇌 외상의 예방 및 제어에 또한 적합하다. 본 발명에 따른 화합물은 통증 상태 및 이명을 제어하는데 마찬가지로 사용될 수 있다.
- [0783] 인간에서의 상기 언급된 널리 특징화된 질환은 또한 다른 포유동물에서 대등한 병인에 의해 발생할 수 있고, 마찬가지로 본 발명의 화합물에 의해 치료될 수 있다.
- [0784] 본 발명의 문맥에서, 용어 "치료" 또는 "치료하는"은, 질환, 병태, 장애, 손상 또는 건강 문제, 또는 이러한 상태 및/또는 이러한 상태의 증상의 발생, 경과 또는 진행의 억제, 지연, 확인, 완화, 약화, 제한, 감소, 저해, 방지 또는 치유를 포함한다. 용어 "요법"은 여기서 용어 "치료"와 동의어인 것으로서 이해된다.
- [0785] 용어 "방지", "예방" 또는 "배제"는 본 발명의 문맥에서 동의어로 사용되고, 질환, 병태, 장애, 손상 또는 건강 문제, 또는 이러한 상태 및/또는 이러한 상태의 증상의 발생 또는 진행에 걸리거나, 이를 경험하거나, 이를 앓거나 또는 이를 가질 위험의 회피 또는 감소를 지칭한다.
- [0786] 질환, 상태, 장애, 손상 또는 건강 문제의 치료 또는 예방은 부분적이거나 또는 완전할 수 있다.
- [0787] 본 발명은 따라서 추가로 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0788] 본 발명은 추가로 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 의약의 제조를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다.
- [0789] 본 발명은 추가로 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 포함하는 의약을 제공한다.
- [0790] 본 발명은 추가로 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에서의 본 발명에 따른 화합물의 용도를 제공한다.
- [0791] 본 발명은 추가로 유효량의 본 발명에 따른 화합물 중 적어도 1종을 사용하는, 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방 방법을 제공한다.
- [0792] 본 발명은 추가로 장애, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방 방법에 사용하기 위한 본 발명에 따른 화합물을 제공한다.
- [0793] 본 발명에 따른 화합물은 단독으로, 또는 필요한 경우에, 1종 이상의 다른 약리학적 활성 물질과 조합되어 사용될 수 있으며, 단 이러한 조합은 바람직하지 않고 허용되지 않는 부작용으로 이어지지 않는다. 본 발명은 따라서 추가로, 특히 상기 언급된 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 및 1종 이상의 추가의 활성 성분을 포함하는 의약을 제공한다. 이러한 목적에 적합한 조합 활성 성분의 바람직한 예는 하기를 포함한다:
 - [0794] · 혈압강하 활성 성분, 예로서 및 바람직하게는 칼슘 길항제, 안지오텐신 AII 길항제, ACE 억제제, NEP 억제제, 바소펩티다제 억제제, 엔도텔린 길항제, 레닌 억제제, 알파-수용체 차단제, 베타-수용체 차단제, 미네랄코르티코이드 수용체 길항제, 및 rho 키나제 억제제 및 이노제의 군으로부터의 것;
 - [0795] · 활성 항부정맥 성분, 예로서 및 바람직하게는 나트륨 채널 차단제, 베타수용체 차단제, 칼륨 채널 차단제, 칼슘 길항제, If 채널 차단제, 디기탈리스, 부교감신경억제제 (베콜리틱스), 교감신경흥분제 및 다른 항부정맥제 예컨대 아데노신, 아데노신 수용체 효능제 및 베르나칼란트.
 - [0796] · 바소프레신 수용체 길항제, 예로서 및 바람직하게는 코니밥탄, 툴밥탄, 릭시밥탄, 모자밥탄, 사타밥탄, SR-121463, RWJ 676070 또는 BAY 86-8050;

- [0797] · 심장의 에너지 대사에 영향을 미치는 화합물, 예로서 및 바람직하게는 에토목시르, 디클로로아세테이트, 라놀라진 또는 트리메타지딘;
- [0798] · 시클릭 구아노신 모노포스페이트 (cGMP) 및/또는 시클릭 아데노신 모노포스페이트 (cAMP)의 분해를 억제하는 화합물, 예를 들어 포스포디에스테라제 (PDE) 1, 2, 3, 4 및/또는 5의 억제제, 특히 PDE 5 억제제 예컨대 실테나필, 바르테나필 및 타달라필;
- [0799] · 항혈전제, 예로서 및 바람직하게는 혈소판 응집 억제제, 항응고제 또는 전섬유소용해 물질의 군으로부터의 작용제;
- [0800] · 기관지확장제, 예로서 및 바람직하게는 베타-아드레날린성 수용체 효능제, 예컨대 특히 알부테롤, 이소프로테레놀, 메타프로테레놀, 테르부탈린, 포르모테롤 또는 살메테롤의 군으로부터, 또는 항콜린제, 예컨대 특히 이프라트로피움 브로마이드의 군으로부터의 것;
- [0801] · 항염증제, 예로서 및 바람직하게는 글루코코르티코이드, 예컨대 특히 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론, 텍사메타손, 베클로메타손, 베타메타손, 플루니솔리드, 부테소나이드 또는 플루티카손의 군으로부터의 것;
- [0802] · 지질 대사를 변경하는 활성 성분, 예로서 및 바람직하게는 갑상선 수용체 효능제, 콜레스테롤 합성 억제제, 예컨대, 예로서 및 바람직하게는 HMG-CoA 리덕타제 억제제 또는 스쿠알렌 합성 억제제, ACAT 억제제, CETP 억제제, MTP 억제제, PPAR-알파, PPAR-감마 및/또는 PPAR- δ 효능제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 리파제 억제제, 중합체성 담즙산 흡착제, 담즙산 재흡수 억제제 및 지단백질(a) 길항제의 군으로부터의 지질 대사를 변경하는 활성 성분.
- [0803] · 신호 전달 캐스케이드를 억제하는 화합물, 예로서 및 바람직하게는 키나제 억제제의 군으로부터의 화합물, 특히 티로신 키나제 및/또는 세린/트레오닌 키나제 억제제의 군으로부터의 것;
- [0804] · 세포외 매트릭스의 분해 및 변경을 억제하는 화합물, 예로서 및 바람직하게는 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP)의 억제제, 특히 스트로멜리신, 콜라게나제, 젤라티나제 및 아그레카나제 (이 문맥에서 특히 MMP-1, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, MMP-11 및 MMP-13)의 억제제, 및 메탈로엘라스타제 (MMP-12)의 억제제;
- [0805] · 세로토닌의 그의 수용체와의 결합을 차단하는 화합물, 예로서 및 바람직하게는 5-HT_{2b} 수용체의 길항제;
- [0806] · 유기 니트레이트 및 NO 공여자, 예를 들어 소듐 니트로프루시드, 니트로글리세린, 이소소르비드 모노니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 몰시도민 또는 SIN-1 및 흡입용 NO;
- [0807] · 가용성 구아닐레이트 시클라제의 NO-비의존성 그러나 헴-의존성 자극제, 예컨대 특히 WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 및 WO 03/095451에 기재된 화합물;
- [0808] · 가용성 구아닐레이트 시클라제의 NO- 및 헴-비의존성 활성화제, 예컨대 특히 WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 및 WO 02/070510에 기재된 화합물;
- [0809] · cGMP의 합성을 증가시키는 화합물, 예를 들어 sGC 조정제 예컨대, 예로서 및 바람직하게는, 리오시구아트, 시나시구아트, 베리시구아트 또는 BAY 1101042
- [0810] · 프로스타기클린 유사체, 예로서 및 바람직하게는 일로프로스트, 베라프로스트, 트레프로스티닐 또는 에포프로스테놀;
- [0811] · 가용성 에폭시드 히드롤라제 (sEH)를 억제하는 화합물, 예를 들어 N,N'-디시클로헥실우레아, 12-(3-아다만탄-1-일우레이도)도데칸산 또는 1-아다만탄-1-일-3-{5-[2-(2-에톡시에톡시)에톡시]펜틸}우레아;
- [0812] · 글루코스 대사를 조정하는 활성 성분, 예를 들어, 인슐린, 술폰닐우레아, 아카르보스, DPP4 억제제, GLP-1 유사체 또는 SGLT-1 억제제.
- [0813] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 키나제 억제제, 예로서 및 바람직하게는 보르테조미프, 카네르티닙, 에블로티닙, 게피티닙, 이마티닙, 라파티닙, 레스타우르티닙, 로나파르닙, 페갑타닙, 펠리티닙, 세막사닙, 소라페닙, 레고라페닙, 수니티닙, 탄두티닙, 티피파르닙, 바탈라닙, 파수달, 로니다민, 레플루노미드, BMS-3354825 또는 Y-27632와 조합하여 사용된다.
- [0814] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 세로토닌 수용체 길항제, 예로서 및 바람직하게는

PRX-08066과 조합되어 사용된다.

- [0815] 항혈전제는 바람직하게는 혈소판 응집 억제제, 항응고제 또는 전섬유소용해 물질의 군으로부터의 화합물을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0816] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 혈소판 응집 억제제, 예로서 및 바람직하게는 아스피린, 클로피도그렐, 티클로피딘 또는 디피리다몰과 조합되어 투여된다.
- [0817] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 트롬빈 억제제, 예로서 및 바람직하게는 크시멜라가트란, 펠라가트란, 비발리루딘 또는 클렉산과 조합되어 투여된다.
- [0818] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 GPIIb/IIIa 길항제, 예로서 및 바람직하게는 티로피반 또는 아브식시맙과 조합되어 투여된다.
- [0819] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 인자 Xa 억제제, 예로서 및 바람직하게는 리바록사반, DU-176b, 피렉사반, 라작사반, 폰다파리녹스, 이드라파리녹스, PMD-3112, YN-150, KFA-1982, EMD-503982, MCN-17, mLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 또는 SSR-128428과 조합되어 투여된다.
- [0820] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 헤파린 또는 저분자량 (LMW) 헤파린 유도체와 조합되어 투여된다.
- [0821] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 비타민 K 길항제, 예로서 및 바람직하게는 쿠마린과 조합되어 투여된다.
- [0822] 혈압강하제는 바람직하게는 칼슘 길항제, 안지오텐신 AII 길항제, ACE 억제제, 엔도텔린 길항제, 레닌 억제제, 알파-수용체 차단제, 베타-수용체 차단제, 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, rho 키나제 억제제 및 이노제의 군으로부터의 화합물을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0823] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 칼슘 길항제, 예로서 및 바람직하게는 니페디핀, 암로디핀, 베라파밀 또는 딜티아젬과 조합되어 투여된다.
- [0824] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 알파-1-수용체 차단제, 예로서 및 바람직하게는 프라조신과 조합되어 투여된다.
- [0825] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 베타-수용체 차단제, 예로서 및 바람직하게는 프로프라놀롤, 아테놀롤, 티몰롤, 핀돌롤, 알프레놀롤, 옥스프레놀롤, 펜부톨롤, 부프로피롤, 메티프라놀롤, 나돌롤, 메핀돌롤, 카라잘롤, 소탈롤, 메토프롤롤, 베타솔롤, 셀리프롤롤, 비소프롤롤, 카르테올롤, 에스몰롤, 라베탈롤, 카르베딜롤, 아다프롤롤, 란디올롤, 네비볼롤, 에파놀롤 또는 부신돌롤과 조합되어 투여된다.
- [0826] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 안지오텐신 AII 수용체 길항제, 예로서 및 바람직하게는 로사르탄, 칸데사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄 또는 엠부사르탄, 이르베사르탄, 올메사르탄, 에프로사르탄 또는 아질사르탄 또는 이중 안지오텐신 AII 길항제/NEP 억제제, 예를 들어 및 바람직하게는 엔트레스토 (LCZ696, 발사르탄/사쿠비트릴)와 조합되어 투여된다.
- [0827] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 ACE 억제제, 예로서 및 바람직하게는 에날라프릴, 캅토프릴, 리시노프릴, 라미프릴, 델라프릴, 포시노프릴, 퀴노프릴, 페린도프릴 또는 트란도프릴과 조합되어 투여된다.
- [0828] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 엔도텔린 길항제, 예로서 및 바람직하게는 보센탄, 다루센탄, 암브리센탄 또는 시탁센탄과 조합되어 투여된다.
- [0829] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 레닌 억제제, 예로서 및 바람직하게는 알리스키렌, SPP-600 또는 SPP-800과 조합되어 투여된다.
- [0830] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 미네랄로코르티코이드 수용체 길항제, 예로서 및 바람직하게는 스피로노락톤 또는 에플레레논과 조합되어 투여된다.
- [0831] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 rho 키나제 억제제, 예로서 및 바람직하게는 파수딜, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095, SB-772077, GSK-269962A 또는 BA-1049와 조합되어 투여된다.

- [0832] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 이노제, 예로서 및 바람직하게는 푸로세미드와 조합하여 투여된다.
- [0833] 지질 대사 조절제는 바람직하게는 CETP 억제제, 갑상선 수용체 효능제, 콜레스테롤 합성 억제제 예컨대 HMG-CoA 리덕타제 억제제 또는 스쿠알렌 합성 억제제, ACAT 억제제, MTP 억제제, PPAR-알파, PPAR-감마 및/또는 PPAR-δ 효능제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 중합체성 담즙산 흡착제, 담즙산 재흡수 억제제, 리파제 억제제 및 지단백질 (a) 길항제의 군으로부터의 화합물을 의미하는 것으로 이해된다.
- [0834] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 CETP 억제제, 예로서 및 바람직하게는 토르세트라 피브 (CP-529 414), JJT-705 또는 CETP 백신 (아반트)과 조합되어 투여된다.
- [0835] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 갑상선 수용체 효능제, 예로서 및 바람직하게는 D-티록신, 3,5,3'-트리아이오도티로닌 (T3), CGS 23425 또는 악시티롬 (CGS 26214)과 조합되어 투여된다.
- [0836] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 스타틴의 부류로부터의 HMG-CoA 리덕타제 억제제, 예로서 및 바람직하게는 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 로수바스타틴 또는 피타바스타틴과 조합되어 투여된다.
- [0837] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 스쿠알렌 합성 억제제, 예로서 및 바람직하게는 BMS-188494 또는 TAK-475와 조합되어 투여된다.
- [0838] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 ACAT 억제제, 예로서 및 바람직하게는 아바시미브, 멜리나미드, 팍티미브, 에플루시미브 또는 SMP-797과 조합되어 투여된다.
- [0839] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 MTP 억제제, 예로서 및 바람직하게는 임플리타피드, BMS-201038, R-103757 또는 JTT-130과 조합되어 투여된다.
- [0840] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 PPAR-감마 효능제, 예로서 및 바람직하게는 피오글 리타존 또는 로시글리타존과 조합되어 투여된다.
- [0841] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 PPAR-δ 효능제, 예로서 및 바람직하게는 GW 501516 또는 BAY 68-5042와 조합되어 투여된다.
- [0842] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 콜레스테롤 흡수 억제제, 예로서 및 바람직하게는 에제티미브, 티케시드 또는 파마케시드와 조합되어 투여된다.
- [0843] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 리파제 억제제, 예로서 및 바람직하게는 오를리스 타트와 조합되어 투여된다.
- [0844] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 중합체 담즙산 흡착제, 예로서 및 바람직하게는 콜 레스티라민, 콜레스티폴, 콜레솔밤, 콜레스타겔 또는 콜레스티미드와 조합되어 투여된다.
- [0845] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 담즙산 재흡수 억제제, 예로서 및 바람직하게는 ASBT (= IBAT) 억제제, 예를 들어 AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 또는 SC-635와 조합되어 투여 된다.
- [0846] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 지단백질(a) 길항제, 예로서 및 바람직하게는 겐카 벤 갈슘 (CI-1027) 또는 니코틴산과 조합되어 투여된다.
- [0847] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 sGC 조절제, 예로서 및 바람직하게는 리오시구아트, 시나시구아트, 베리시구아트 또는 BAY1101042와 조합되어 투여된다.
- [0848] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 글루코스 대사를 조정하는 활성 성분, 예로서 및 바람직하게는 인슐린, 술폰닐우레아, 아카르보스, DPP4 억제제, GLP-1 유사체 또는 SGLT-1 억제제와 조합되어 투여된다.
- [0849] 본 발명에 따른 화합물과, 활성 저혈압 성분, 활성 항부정맥 성분, 바소프레신 수용체 길항제, PDE 5 억제제, 혈소판 응집 억제제, sGC 활성화제 및 sGC 자극제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 추가의 활성 성분 의 조합이 특히 바람직하다.
- [0850] 본 발명은 본 발명에 따른 적어도 1종의 화합물을, 전형적으로 1종 이상의 불활성, 비독성, 제약상 적합한 부형

제와 함께 포함하는 의약, 및 상기 언급된 목적을 위한 그의 용도를 추가로 제공한다.

- [0851] 본 발명에 따른 화합물은 전신으로 및/또는 국부로 작용할 수 있다. 이러한 목적을 위해, 이들은 적합한 방식으로, 예를 들어 경구, 비경구, 폐, 비강, 설하, 설측, 협측, 직장, 피부, 경피, 결막 또는 귀 경로에 의해, 또는 이식물 또는 스텐트로서 투여될 수 있다.
- [0852] 본 발명에 따른 화합물은 이들 투여 경로에 적합한 투여 형태로 투여될 수 있다.
- [0853] 경구 투여에 적합한 투여 형태는, 선행 기술에 따라 작용하고 본 발명에 따른 화합물을 신속하게 및/또는 변형된 방식으로 방출하고 결정질 및/또는 무정형화 및/또는 용해된 형태의 본 발명에 따른 화합물을 함유하는 것들, 예를 들어 정제 (비코팅된 또는 코팅된 정제, 예를 들어 본 발명에 따른 화합물의 방출을 제어하는 위액-내성 또는 지연-용해 또는 불용성 코팅이 사용됨), 구강 내에서 신속하게 분해하는 정제 또는 필름/오블레이트, 필름/동결건조물, 캡슐 (예를 들어 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐), 당-코팅된 정제, 과립, 펠릿, 분말, 에멀전, 현탁액, 에어로졸 또는 용액이다.
- [0854] 비경구 투여는 흡수 단계를 (예를 들어 정맥내로, 동맥내로, 심장내로, 척수내로 또는 요추내로) 우회하거나 또는 (예를 들어 흡입으로, 근육내로, 피하로, 피내로, 경피로 또는 복강내로) 흡수를 포함할 수 있다. 비경구 투여에 적합한 투여 형태는 용액, 현탁액, 에멀전, 동결건조물 또는 멸균 분말 형태의 주사 및 주입을 위한 제제를 포함한다.
- [0855] 다른 투여 경로를 위해, 적합한 예는 흡입가능한 의약 형태 (분말 흡입기, 네블라이저, 계량 에어로졸 포함), 점비제, 용액 또는 스프레이, 설측, 설하 또는 협측 투여를 위한 정제, 필름/오블레이트 또는 캡슐, 좌제, 귀 또는 눈 제제, 질 캡슐, 수성 현탁액 (로션, 진탕 혼합물), 친지성 현탁액, 연고, 크림, 경피 치료 시스템 (예를 들어 패치), 유액, 페이스트, 발포제, 살포 분말, 이식물 또는 스텐트이다.
- [0856] 경구 및 비경구 투여, 특히 경구, 정맥내 및 폐내 (흡입) 투여가 바람직하다.
- [0857] 본 발명에 따른 화합물은 언급된 투여 형태로 전환될 수 있다. 이는 불활성의 비독성 제약상 적합한 보조제와 혼합함으로써 그 자체로 공지된 방식으로 달성될 수 있다. 이들 부형제는 담체 (예를 들어 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 만니톨), 용매 (예를 들어 액체 폴리에틸렌 글리콜), 유화제 및 분산제 또는 습윤제 (예를 들어 소듐 도데실술페이트, 폴리옥시소르비탄 올레이트), 결합제 (예를 들어 폴리비닐피롤리돈), 합성 및 천연 중합체 (예를 들어 알부민), 안정화제 (예를 들어 항산화제, 예를 들어 아스코르브산), 착색제 (예를 들어 무기 안료, 예를 들어 산화철) 및 향미제 및/또는 냄새 교정제를 포함한다.
- [0858] 일반적으로, 비경구 투여의 경우에 유효한 결과를 달성하기 위해서는 체중 기준 약 0.001 내지 1 mg/kg, 바람직하게는 약 0.01 내지 0.5 mg/kg의 양을 투여하는 것이 유리한 것으로 밝혀졌다. 경구 투여의 경우에 투여량은 약 0.01 내지 100 mg/체중 kg, 바람직하게는 약 0.01 내지 20 mg/체중 kg, 가장 바람직하게는 0.1 내지 10 mg/체중 kg이다.
- [0859] 그럼에도 불구하고, 일부 경우에는, 특히 체중, 투여 경로, 약물에 대한 개별 반응, 제제의 성질, 또는 투여가 수행되는 시간 또는 간격의 함수로서, 언급된 양으로부터 벗어나는 것이 필요할 수 있다. 따라서, 일부 경우에, 상기 언급된 최소량 미만이 충분할 수 있는 반면에, 다른 경우에는 언급된 상한치를 초과해야만 한다. 보다 많은 양을 투여하는 경우에, 이는 하루에 걸쳐 여러 개별 용량으로 나뉘어지도록 권장될 수 있다.
- [0860] 하기 작업 실시예는 본 발명을 예시한다. 본 발명은 실시예로 제한되지 않는다.
- [0861] A. 실시예

[0862] 약어 및 두문자어:

GP	일반적 절차
abs.	절대
aq.	수성, 수용액
br.	넓은 (NMR 신호에서)
Ex.	실시에
Bu	부틸
c	농도
approx.	대략, 약
cat.	촉매량
CI	화학적 이온화 (MS에서)
d	이중선 (NMR에서)
d	일
DAST	<i>N,N</i> -디에틸아미노황 트리플루오라이드
DCI	직접 화학적 이온화 (MS에서)
DCM	디클로로메탄
dd	이중선의 이중선 (NMR에서)
de	부분입체이성질체 과잉률
dist.	증류된
DIPEA	<i>N,N</i> -디이소프로필에틸아민
DMAP	4- <i>N,N</i> -디메틸아미노피리딘
DMF	<i>N,N</i> -디메틸포름아미드
DMSO	디메틸 술폭시드
dt	삼중선의 이중선 (NMR에서)
of th.	이론치의 (화학적 수율에서)
ee	거울상이성질체 과잉률
EI	전자 충격 이온화 (MS에서)
ent	거울상이성질체적으로 순수한, 거울상이성질체
eq.	당량
ESI	전기분무 이온화 (MS에서)
Et	에틸
GC	기체 크로마토그래피

[0863]

GC/MS	기체 크로마토그래피-커플링된 질량 분광측정법
h	시간
HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HPLC	고압, 고성능 액체 크로마토그래피
conc.	진한 (용액의 경우)
LC	액체 크로마토그래피
LC/MS	액체 크로마토그래피-커플링된 질량 분광측정법
Lit.	문헌 (참고문헌)
m	다중선 (NMR에서)
M	몰 (용액에서)
Me	메틸
min	분
MS	질량 분광측정법
NMP	N-메틸-2-피롤리돈
NMR	핵 자기 공명 분광측정법
OXONE®	포타슘 퍼옥소모노술페이트 (2 KHSO ₅ *KHSO ₄ * K ₂ SO ₄)
PyBOP	1-H-벤조트리아졸-1-일옥시트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트
q (또는 quart)	사중선 (NMR에서)
qd	이중선의 사중선 (NMR에서)
quant.	정량적 (화학적 수율에서)
quint	오중선 (NMR에서)
rac	라세미, 라세미체
RP	역상 (HPLC에서)
RT	실온
R _t	체류 시간 (HPLC, LC/MS에서)
s	단일선 (NMR에서)
sept	칠중선 (NMR에서)
SFC	초임계 액체 크로마토그래피
t	삼중선 (NMR에서)
tBu	tert-부틸
td	이중선의 삼중선 (NMR에서)
THF	테트라하이드로푸란
UV	자외선 분광측정법
cf.	참조
v/v	(용액의) 부피 대 부피 비
Xantphos	9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐
tog.	함께

[0864]

[0865]

[0866] HPLC 및 LC-MS 방법:

[0867] 방법 1 (LC/MS):

[0868] 기기: 워터스 액쿼티 SQU UPLC 시스템; 칼럼: 워터스 액쿼티 UPLC HSS T3 1.8 μm 50 x 1 mm; 용리액 A: 1 l

물 + 0.25 ml 99% 포름산, 용리액 B: 1 l 아세트니트릴 + 0.25 ml 99% 포름산; 구배: 0.0분 90% A → 1.2분 5% A → 2.0분 5% A; 오븐: 50°C; 유량: 0.40 ml/분; UV 검출: 210-400 nm.

[0869] 방법 2 (LC/MS):

[0870] MS 기기: 워터스 (마이크로매스) QM; HPLC 기기: 애질런트 1100 시리즈; 칼럼: 애질런트 조르박스 익스텐드-C18 3.0 x 50mm 3.5 μm; 용리액 A: 1 l 물 + 0.01 mol 탄산암모늄, 용리액 B: 1 l 아세트니트릴; 구배: 0.0분 98% A → 0.2분 98% A → 3.0분 5% A → 4.5분 5% A; 오븐: 40°C; 유량: 1.75 ml/분; UV 검출: 210 nm

[0871] 방법 3 (LC/MS):

[0872] MS 기기 유형 써모 사이언티픽 FT-MS; UHPLC+ 기기 유형 써모 사이언티픽 얼티메이트 3000; 칼럼 워터스, HSST3, 2.1 x 75 mm, C18 1.8 μm; 용리액 A 물 1 l + 0.01% 포름산; 용리액 B 아세트니트릴 1 l + 0.01% 포름산; 구배 0.0분 10% B → 2.5분 95% B → 3.5분 95% B; 오븐 50°C; 유량 0.90 ml/분; UV 검출 210 nm/최적 통합 경로 210-300 nm

[0873] 방법 4 (LC/MS):

[0874] 기기: 워터스 액퀴티 SQD UPLC 시스템; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC HSS T3 1.8 μm 50 x 1 mm; 용리액 A: 1 l 물 + 0.25 ml 99% 포름산, 용리액 B: 1 l 아세트니트릴 + 0.25 ml 99% 포름산; 구배: 0.0분 95% A → 6.0분 5% A → 7.5분 5% A; 오븐: 50°C; 유량: 0.35 ml/분; UV 검출: 210-400 nm.

[0875] 방법 5 (LC/MS):

[0876] 기기: 애질런트 MS 쿼드 6150; HPLC: 애질런트 1290; 칼럼: 워터스 액퀴티 UPLC HSS T3 1.8 μm 50 x 2.1 mm; 용리액 A: 1 l 물 + 0.25 ml 99% 포름산, 용리액 B: 1 l 아세트니트릴 + 0.25 ml 99% 포름산; 구배: 0.0분 90% A → 0.3분 90% A → 1.7분 5% A → 3.0분 5% A; 오븐: 50°C; 유량: 1.20 ml/분; UV 검출: 205 - 305 nm.

[0877] 방법 6 (GC-MS):

[0878] 기기: 써모 DFS, 트레이스 GC 울트라; 칼럼: 레스텍 RTX-35, 15 m x 200 μm x 0.33 μm; 헬륨의 일정 유량: 1.20 ml/분; 오븐: 60°C; 유입구: 220°C; 구배: 60°C, 30°C/분 → 300°C (3.33분 동안 유지).

[0879] 방법 7 (정제용 HPLC):

[0880] 칼럼: 크로마토텍스 C18, 250 x 30 mm; 용리액 A: 물 + 0.1% 포름산, 용리액 B: 아세트니트릴; 3.0분에서 주사, 구배: 0.0분 10% B → 5.0분 10% B → 25분 80% B → 30분 95% B → 35분 10% B; 유량: 50 ml/분, UV 검출: 210 nm.

[0881] 추가의 세부사항:

[0882] 하기 실시예 및 시험 설명에서의 백분율은, 달리 나타내지 않는 한, 중량 백분율이고; 부는 중량부이다. 액체/액체 용액에 대한 용매 비, 희석 비 및 농도 데이터는 각 경우에 부피를 기준으로 한다.

[0883] 본 발명에 따른 화합물이, 용리액이 첨가제, 예를 들어 트리플루오로아세트산, 포름산 또는 암모니아를 함유하는 상기 기재된 방법에 의해 정제용 HPLC에 의해 정제되는 경우에, 본 발명에 따른 화합물은, 본 발명에 따른 화합물이 충분히 염기성이거나 산성인 관능성을 함유하는 경우, 염 형태로, 예를 들어 트리플루오로아세테이트, 포르메이트 또는 암모늄 염으로 수득될 수 있다. 이러한 염은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다양한 방법에 의해 상응하는 유리 염기 또는 산으로 전환될 수 있다.

[0884] 순도는 일반적으로 LC/MS 크로마토그램에서 상응하는 피크 적분을 기초로 하지만, 추가적으로 ¹H NMR 스펙트럼의 보조 하에 결정될 수 있다. 어떠한 순도도 제시되지 않는 경우에, 순도는 일반적으로 LC/MS 크로마토그램에서 자동화된 피크 적분에 따라 100%이거나, 또는 순도는 명확하게 결정되지 않았다.

[0885] 이론치의 %로 언급된 수율은, < 100%의 순도로 나타내어지는 경우에 일반적으로 순도에 대해 보정된다. 용매-함유 또는 오염된 배치에서, 형식적 수율은 "> 100%"일 수 있고; 이들 경우에 수율은 용매 또는 순도에 대해 보정되지 않는다.

[0886] 하기 ¹H NMR 신호의 커플링 패턴의 기재는 일부 경우에 ACD 스펙매니저 (ACD/랩스 릴리즈 12.00, 프로덕트 버전 12.5)의 제안들로부터 직접 이용하였고, 반드시 정밀조사되지는 않았다. 일부 경우에, 스펙매니저의 제안을 수

동으로 조정하였다. 수동 조정 또는 할당된 기제는 일반적으로 해당 신호의 광학적 외관을 기초로 하며, 엄격한, 물리적 보정 해석에 반드시 상응하지는 않는다. 일반적으로, 언급된 화학적 이동은 해당 신호의 중앙을 지칭한다. 넓은 다중선의 경우에, 간격으로 주어진다. 용매 또는 물에 의해 가려진 신호는 잠정적으로 할당되거나 또는 열거되지 않았다. 예를 들어, 분자 모이어티의 신속한 회전 또는 교환 양성자에 의해 유발되는, 유의하게 넓어진 신호가 마찬가지로 잠정적으로 할당되거나 (종종 넓은 다중선 또는 넓은 단일선으로 지칭됨) 또는 열거되지 않았다.

[0887] 선택된 실시예의 ¹H NMR 데이터는 ¹H NMR 피크 목록의 형태로 제시되어 있다. 각각의 신호 피크에 대해, 처음에 δ 값 (ppm) 및 이어서 등근 괄호 안의 신호 강도가 열거되어 있다. 상이한 신호 피크에 대한 δ 값/신호 강도 숫자 쌍은 콤마에 의해 서로 분리되어 나열되어 있다. 따라서, 한 실시예에 대한 피크 목록은 하기 형식을 취한다: δ₁ (강도₁), δ₂ (강도₂), ... , δ_i (강도_i), ... , δ_n (강도_n).

[0888] 예리한 신호의 강도는 NMR 스펙트럼의 출력된 예에서의 신호의 높이 (cm)와 상관관계가 있으며, 다른 신호와 비교하여 신호 강도의 진성 비를 제시한다. 넓은 신호의 경우에, 여러 피크, 또는 신호 및 그의 상대 강도의 중간이 스펙트럼에서 가장 강한 신호와 비교하여 제시될 수 있다. ¹H NMR 피크의 목록은 통상의 ¹H NMR 출력물과 유사하며, 따라서 통상적으로 통상의 NMR 해석으로 열거된 모든 피크를 함유한다. 추가로, 통상적인 ¹H NMR 출력물과 같이, 이들은 용매 신호, 마찬가지로 본 발명의 대상의 일부를 형성하는 목적 화합물의 입체이성질체의 신호, 및/또는 불순물의 피크를 제시할 수 있다. 목적 화합물의 입체이성질체의 피크 및/또는 불순물의 피크는 통상적으로 목적 화합물 (예를 들어 > 90% 순도를 가짐)의 피크보다 평균적으로 더 낮은 강도를 갖는다. 이러한 입체이성질체 및/또는 불순물은 특정한 제조 방법에서 통상적일 수 있다. 따라서, 그의 피크는 "부산물-핑거프린트"를 참조하여 본 발명의 제조 방법의 재현을 확인하는 것을 보조할 수 있다. 공지된 방법 (Mestrec, ACD-시뮬레이션, 또한 실험적으로 평가된 예상치 포함)으로 목적 화합물의 피크를 계산하는 전문가라면, 필요한 경우에, 임의로 추가의 강도 필터를 사용하여 목적 화합물의 피크를 단리시킬 수 있다. 이 단리는 통상적인 ¹H NMR 해석에서의 해당 피크 선별과 유사할 것이다. NMR 데이터를 피크리스트 형태로 나타내는 것에 대한 상세한 설명은 공개물 "Citation of NMR Peaklist Data within Patent Applications" (문헌 [Research Disclosure Database Number 605005, 2014, 1 August 2014] 또는 인터넷사이트 [http://www.researchdisclosure.com/searching-disclosures] 참조)에서 찾아볼 수 있다. 문헌 [Research Disclosure Database Number 605005]에 기재된 피크 선별 상용법에서, 파라미터 "최소 높이"는 1% 내지 4%로 설정될 수 있다. 화학적 구조의 유형에 따라 및/또는 분석될 화합물의 농도에 따라, 값 < 1%의 "최소높이"를 설정하는 것이 권고될 수 있다.

[0889] 융점 및 융점 범위는, 명시되는 경우에, 보정되지 않는다.

[0890] 제조가 이하에 명시적으로 기재되어 있지 않은 모든 반응물 또는 시약은 일반적으로 접근가능한 공급원으로부터 상업적으로 구입하였다. 마찬가지로 제조가 이하에 기재되어 있지 않고, 상업적으로 입수가 가능하지 않거나, 일반적으로 접근가능하지 않은 공급원으로부터 수득되는 모든 다른 반응물 또는 시약의 경우에는, 그의 제조법이 기재되어 있는 공개된 문헌을 참조한다.

[0891] 일반적 절차

[0892] GP1

[0893] DMF (0.08-0.12M) 중 상응하는 카르복실산 (1-2 eq)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 (1.4-1.5 eq., 또는 아민을 히드로클로라이드 형태로 사용한 경우에 2.4-3.0 eq.) 및 HATU (1.0-1.65 eq.)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 후속적으로, 적절한 아민 (1.04-1.5 eq.)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 0.25-2시간 동안 교반하였다. 이어서, 반응을 물 및 1 M 수성 염산을 첨가함으로써 종결시켰다. 침전물을 여과하고, DCM에 녹이고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 대안적으로, 산성화가 에틸 아세테이트를 사용한 추출에 의해 후속되고, 황산마그네슘 상에서 합한 유기 상을 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 이어서, 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (용리액: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물) 또는 정제용 RP-HPLC (물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다.

[0894] GP2

[0895] 탄산칼륨 또는 탄산세슘 (1.5-2.5 eq.)을 감압 하에 반응 용기에서 베이킹하였다. 이를 실온으로 냉각시키고, 아르곤으로 채웠다. 아세트산팔라듐 (0.1-0.36 eq.), 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐 (Xantphos, 0.18-0.36 eq.) 및 디옥산 (0.04-0.12M)을 첨가하고, 현탁액을 실온에서 10분 동안 아르곤 스트림에서 탈기시켰다. 후속적으로, 적절한 아마이드 (1.0-1.2 eq.) 및 적절한 7-클로로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘 (1.0 eq.)을 첨가하였다. 혼합물을 80-110°C에서 1시간 (또는 전환이 적절한 용리액 혼합물을 사용한 분석용 HPLC 또는 박층 크로마토그래피에 의해 완결될 때까지) 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 모든 휘발성 성분을 감압 하에 제거하거나, 또는 대안적으로 반응 혼합물을 물에 붓고, pH를 1M 수성 염산에 의해 pH 1로 조정하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 이어서, 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (용리액 : 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물) 또는 정제용 RP-HPLC (물/아세트니트릴 구배)에 의해 또한 정제하였다.

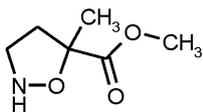
[0896] GP3

[0897] DMF 중 적절한 7-클로로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘의 용액 (0.10-0.22 M)에 적절한 아민 (1.2 eq.) 및 DIPEA (1.5-3.5 eq.)를 연속적으로 첨가하였다. 반응 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (이동상: 시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물 또는 디클로로메탄/메탄올 혼합물)에 의해 또는 정제용 RP-HPLC (물/아세트니트릴 구배)에 의해 정제하였다.

[0898] 출발 화합물 및 중간체:

[0899] 실시예 1A

[0900] rac-메틸 5-메틸-1,2-옥사졸리딘-5-카르복실레이트



[0901]

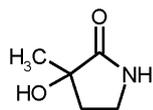
[0902] 메탄올 20 ml 및 물 40 ml 중 히드록실아민 히드로클로라이드 20.0 g (288 mmol) 및 수산화나트륨 11.5 g (288 mmol)의 용액에 파라포름알데히드 (물 중 37%) 21.7 ml (290 mmol)를, 온도가 35°C를 초과하지 않도록 충분히 느린 속도로 적가하였다. 후속적으로, 메틸 메타크릴레이트 31.0 ml (288 mmol)를 첨가하고, 첨가의 완결 시, 혼합물을 70°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM으로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 3.70 g의 표제 화합물 (이론치의 8.5%, 96% 순도)을 진공 증류 (0.7 mbar, 78-84°C) 하에 수득하였다.

[0903] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 6.05 (br. s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.27-3.36 (m, 1H), 3.12-3.24 (m, 1H), 2.45-2.57 (m, 1H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.55 (s, 3H).

[0904] GC/MS [방법 6]: R_t = 3.51분; MS: m/z = 115.

[0905] 실시예 2A

[0906] rac-3-히드록시-3-메틸피롤리딘-2-온



[0907]

[0908] 에탄올 300 ml 중 실시예 1A로부터의 화합물 3.70 g (25.5 mmol)의 용액에 팔라듐 (목탄 상 10%) 3.80 g (3.57 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 수소 분위기 (표준 압력) 하에 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 이어서, 수득된 고체를 아세트니트릴과 함께 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 아세트니트릴 1 ml로 2회 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 1.97 g의 표제 화합물 (이론치의 55%; 82% 순도)을 수득하였다.

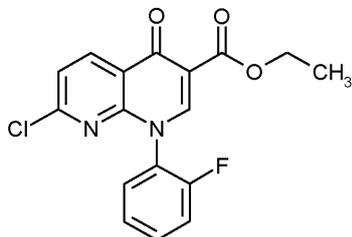
[0909] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 5.71 (br. s, 1H), 3.37-3.43 (m, 1H), 3.24-3.31 (m, 1H), 2.64 (s,

1H), 2.24-2.33 (m, 1H), 2.13-2.21 (m, 1H), 1.40 (s, 3H).

[0910] GC/MS [방법 6]: $R_t = 3.14$ 분; MS: $m/z = 145$.

[0911] 실시예 3A

[0912] 에틸 7-클로로-1-(2-플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



[0913]

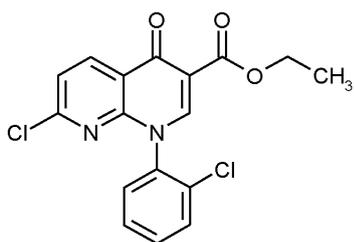
[0914] 에탄올 80 ml 중 에틸 2-[(2,6-디클로로피리딘-3-일)카르보닐]-3-(디메틸아미노)아크릴레이트 (CAS 635309-52-3) 11.1 g (35.0 mmol)의 용액에 THF 21 ml 중 2-플루오로아닐린 4.67 g (42.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 후속적으로, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF 110 ml에 녹이고, 탄산칼륨 7.26 g (52.5 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 현탁액을 100°C에서 3시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시키고, 물 200 ml에 첨가하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척한 다음, 에틸 아세테이트 300 ml 중에 용해시키고, 물 50 ml로 3회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 약간의 DCM에 녹이고, 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-시클로헥산 구배에 이어서 메탄올-DCM, 5/95)에 의해 정제하였다. 1.53 g의 표제 화합물 (이론치의 12%, 99% 순도)을 수득하였다. 또한 1.33 g의 실시예 32A로부터의 표제 화합물 (이론치의 11%, 99% 순도)을 수득하였다 (분석에 대해 실시예 32A 참조).

[0915] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.71 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.50-7.56 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 1H), 4.24 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).

[0916] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.94$ 분; 347 [M+H] $^+$.

[0917] 실시예 4A

[0918] 에틸 7-클로로-1-(2-클로로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



[0919]

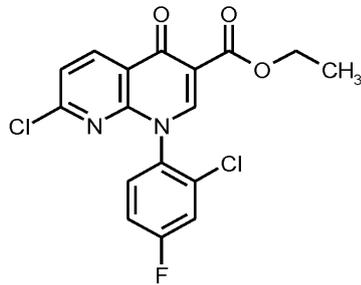
[0920] 30.2 ml DCM 중 에틸 2-[(2,6-디클로로피리딘-3-일)카르보닐]-3-에톡시아크릴레이트 (CAS 157373-27-8) 3.39 g (26.6 mmol) 6.05 g 및 2-클로로아닐린 (19.0 mmol)의 용액에 DIPEA 23.2 ml (133 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 탄산칼륨 2.63 g (19.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 DCM 200 ml로 희석하고, 1 M 수성 염산 75 ml로 2회 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 현탁액을 tert-부틸 메틸 에테르 40 ml와 함께 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, tert-부틸 메틸 에테르 10 ml로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 3.71 g의 표제 화합물 (이론치의 53%, 99% 순도)을 수득하였다.

[0921] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.65 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.59-7.68 (m, 3H), 4.24 (q, 2H), 1.27 (t, 3H).

[0922] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.81$ 분; 363 $[M+H]^+$.

[0923] 실시예 5A

[0924] 에틸 7-클로로-1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



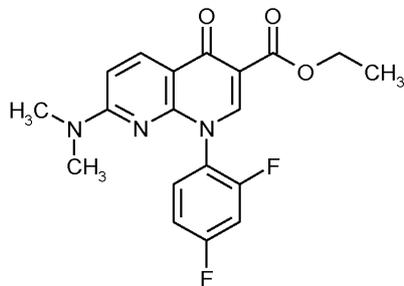
[0925]

[0926] 디클로로메탄 50 ml 중 에틸 2-[(2,6-디클로로피리딘-3-일)카르보닐]-3-에톡시아크릴레이트 (CAS 157373-27-8) 5 g (13.4 mmol), DIPEA 10.36 g (80.2, mmol) 및 2-클로로-4-플루오로아닐린 2.92 g (20.1 mmol)의 혼합물을 20°C에서 20시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 감압 하에 농축시킨 다음, 에틸 아세테이트에 녹이고, 물로 3회 및 포화 염화나트륨 용액으로 1회 세척하였다. 유기 상을 감압 하에 농축시키고, 고진공 하에 건조시켰다. 이어서, 잔류물을 디옥산 80 ml 중에 용해시키고, 디옥산 20 ml 중 포타슘 tert-부톡시드 1 g (9.3 mmol)의 용액을 얼음으로 냉각시키면서 첨가하고, 혼합물을 23°C에서 15시간 동안 교반하였다. 이어서, 용액을 빙수에 첨가하고, 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 3.3 g의 표제 화합물 (이론치의 56%, 87% 순도)을 수득하였다.

[0927] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.04$ 분; $m/z = 381.1$ $[M+H]^+$.

[0928] 실시예 6A

[0929] 에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



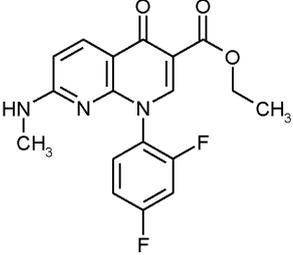
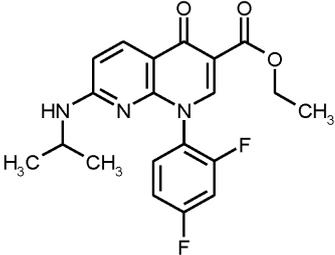
[0930]

[0931] 아세트니트릴 50 ml 중 에틸 7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트 (문헌 [DE 4301246, 실시예 U, S.26]에 기재된 제조법) 2 g (5.5 mmol), 디메틸아민 히드로클로라이드 894 mg (11 mmol) 및 DIPEA 2.48 g (19.2 mmol)의 혼합물을 23°C에서 18시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 물을 첨가하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에 농축시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 1.92 g (이론치의 94%)을 수득하였다.

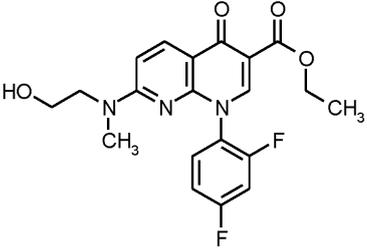
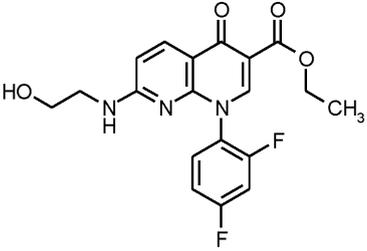
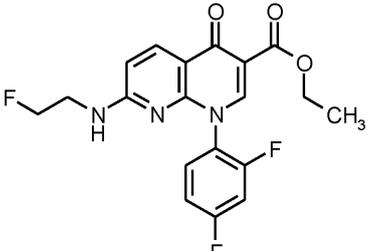
[0932] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.95$ 분; $m/z = 374.1$ $[M+H]^+$.

[0933] 실시예 6A와 유사하게, 표 1A에 제시된 실시예 화합물을, 에틸 7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트 또는 실시예 5A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염) 및 DIPEA와 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

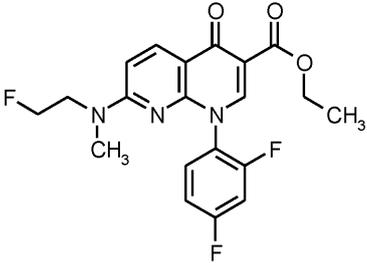
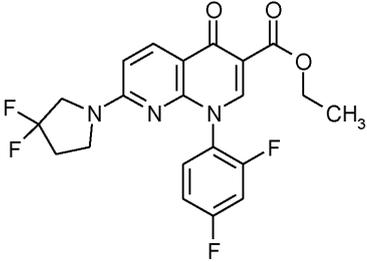
[0934] 표 1A:

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
7A	<p>에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>용매: THF / MeCN / NMP; 4 eq. 메틸아민 (THF 중 2 M); 3.5 eq. DIPEA; 23°C 17h 동안, 이어서 40°C 8h 동안 (이론치의 61%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 0.89분 MS (ESpos): m/z = 360.2 [M+H]⁺</p>
8A	<p>에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(프로판-2-일아미노)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>(이론치의 68%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 0.99분 MS (ESpos): m/z = 388.3 [M+H]⁺</p>

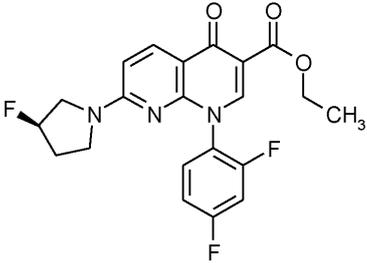
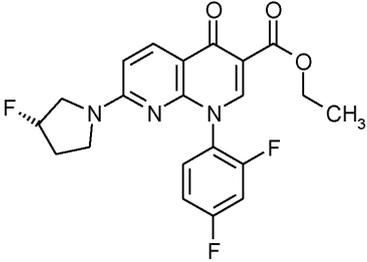
[0935]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
9A	<p>에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>(이론치의 93%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.85$분 MS (ESpos): $m/z = 404.2$. $[M+H]^+$</p>
10A	<p>에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-히드록시에틸)아미노]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>(이론치의 63%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.80$분 MS (ESpos): $m/z = 390.2$ $[M+H]^+$</p>
11A	<p>에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)아미노]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>(이론치의 38%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.90$분 MS (ESpos): $m/z = 392.1$ $[M+H]^+$</p>

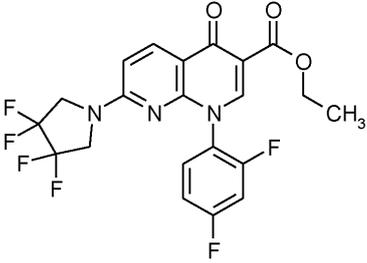
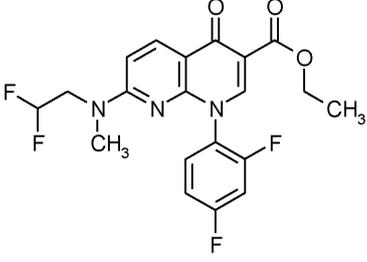
[0936]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
12A	<p>에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)(메틸)아미노]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>(이론치의 64%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 0.96분 MS (ESpos): m/z = 406.1 [M+H]⁺</p>
13A	<p>에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>(이론치의 83%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.02분 MS (ESpos): m/z = 436.1 [M+H]⁺</p>

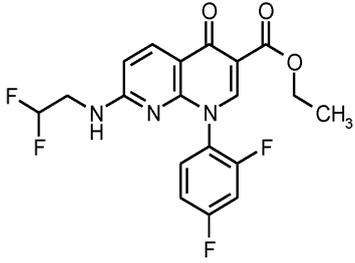
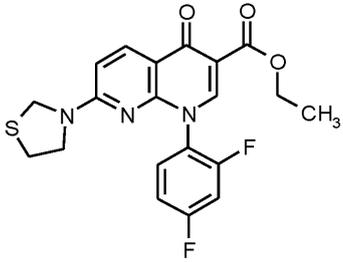
[0937]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
14A	<p>에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>(이론치의 72%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.97$분 MS (ESpos): $m/z = 417.9 [M+H]^+$</p>
15A	<p>에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>(이론치의 90%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.97$분 MS (ESpos): $m/z = 418.1 [M+H]^+$</p>

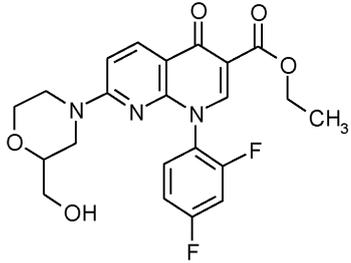
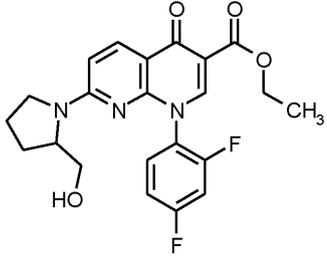
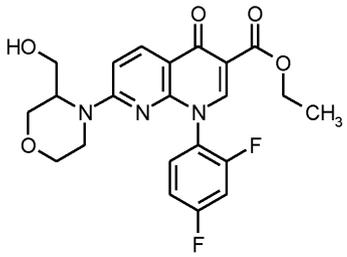
[0938]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
16A	<p>에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(3,3,4,4-테트라플루오로피롤리딘-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>(이론치의 50%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.05분 MS (ESpos): m/z = 472.2 [M+H]⁺</p>
17A	<p>에틸 7-[(2,2-디플루오로에틸)(메틸)아미노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>23°C에서 4일 (이론치의 84%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 0.98분 MS (ESpos): m/z = 424.1 [M+H]⁺</p>

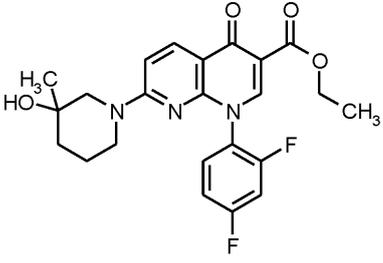
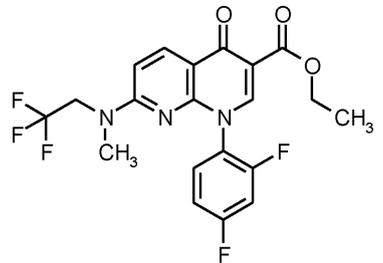
[0939]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
18A	<p>에틸 7-[(2,2-디플루오로에틸)아미노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>(이론치의 47%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.93$분 MS (ESpos): $m/z = 409.9 [M+H]^+$</p>
19A	<p>에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(1,3-티아졸리딘-3-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>용매: DMF; 23°C 2일 동안; 이어서 50°C 18h 동안; 이어서 70°C 18h 동안; (이론치의 65%)</p>	<p>LC-MS (방법 2): $R_t = 1.01$분 MS (ESpos): $m/z = 418.2 [M+H]^+$</p>

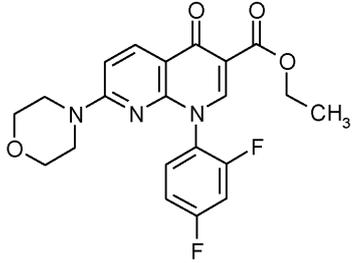
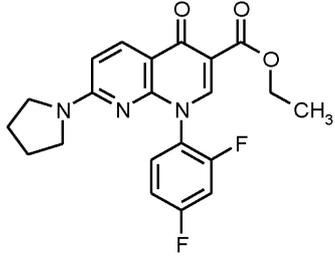
[0940]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
20A	<p><i>rac</i>-에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>(이론치의 20%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.79$분 MS (ESpos): $m/z = 446.3$ [M+H]⁺</p>
21A	<p><i>rac</i>-에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>(이론치의 76%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.87$분 MS (ESpos): $m/z = 430.2$ [M+H]⁺</p>
22A	<p><i>rac</i>-에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>(이론치의 30%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.81$분 MS (ESpos): $m/z = 446.2$ [M+H]⁺</p>

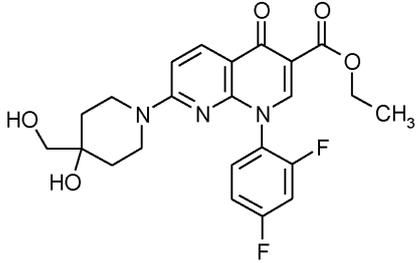
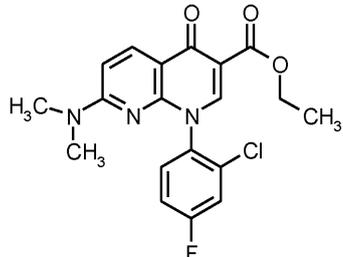
[0941]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
23A	<p><i>rac</i>-에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3-히드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>(이론치의 37%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 0.91분 MS (ESpos): m/z = 444.3 [M+H]⁺</p>
24A	<p>에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>3.5 eq. 2,2,2-트리플루오로-N-메틸에틸아민 히드록로라이드 및 5.5 eq. DIPEA / 60-70°C/4일 (이론치의 75%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.02분 MS (ESpos): m/z = 442.2 [M+H]⁺</p>

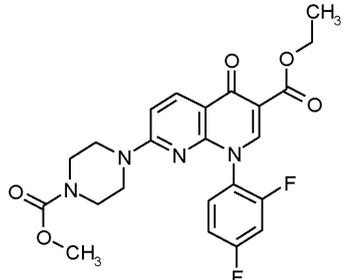
[0942]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
25A	<p>에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(모르폴린-4-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>아세트니트릴 중 50% / 4 h (이론치의 82%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 0.93분 MS (ESpos): m/z = 416.2 [M+H]⁺</p>
26A	<p>에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(피롤리딘-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>용매: DMF (이론치의 96%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.06분 MS (ESpos): m/z = 400.2 [M+H]⁺</p>

[0943]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
27A	<p>에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[4-(히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>용매: NMP (이론치의 17%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.76$분 MS (ESpos): $m/z = 460.3 [M+H]^+$</p>
28A	<p>에틸 1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>실시에 5A로부터의 화합물 및 디메틸아민 히드로클로라이드로부터 진행함; 용매: DMF; 23°C에서 17 h (이론치의 82%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.01$분 MS (ESpos): $m/z = 390.2 [M+H]^+$</p>

[0944]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
29A	<p>에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[4-(메톡시카르보닐)피페라진-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트</p>  <p>용매: NMP; 23°C에서 4.5 일 (이론치의 58%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.91$분 MS (ESpos): $m/z = 473.3 [M+H]^+$</p>

[0945]

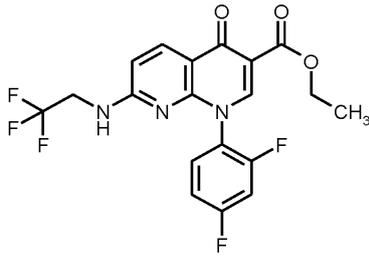
[0946]

[0947]

실시에 30A

에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르

복실레이트



[0948]

[0949]

아세트니트릴 3.5 ml 중 에틸 7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트 (문헌 [DE 4301246, 실시예 U, S.26]에 기재된 제조법) 1 g (2.7 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸아민 1.9 g (19 mmol)의 혼합물을 마이크로웨이브 중에서 160°C에서 1시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 1 M 수성 염산에 의해 pH 3으로 만들고, 물을 첨가하고, 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 물 및 석유 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 1.2 g (이론치의 66%)을 수득하였다.

[0950]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): [ppm] = 2.40 (s, 3H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.90-7.94 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 14.39 (br. s, 1H).

[0951]

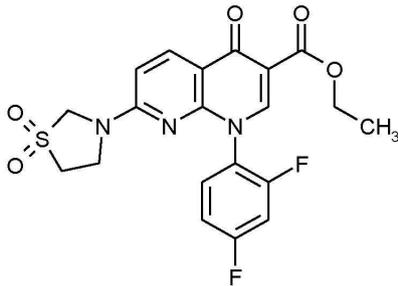
LC-MS (방법 1): R_t = 0.91분; MS (ESpos): m/z = 428.1 [M+H] $^+$

[0952]

실시예 31A

[0953]

에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1,1-디옥시도-1,3-티아졸리딘-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



[0954]

[0955]

디옥산 88 ml 및 44 ml 물 중 실시예 19A로부터의 화합물 6.1 g (11.5 mmol; 79% 순도), 옥손(OXONE) $^{\text{®}}$ 28.3 g (46 mmol) 및 디포타슘 히드로겐포스페이트 8 g (46 mmol)의 혼합물을 23°C에서 8시간 동안 교반한 다음, 13시간 동안 정치되도록 하였다. 후속적으로, 1 M 수성 염산 1 ml 및 물 100 ml를 첨가하고, 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 물 및 석유 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 3.72 g (이론치의 58%)을 수득하였다.

[0956]

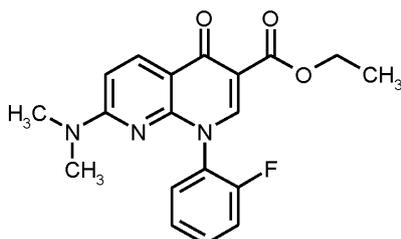
LC-MS (방법 1): R_t = 0.83분; m/z = 450.2 [M+H] $^+$.

[0957]

실시예 32A

[0958]

에틸 7-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



[0959]

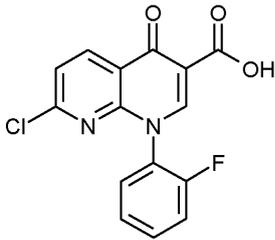
[0960] 실시예 3A로부터의 화합물의 제조에 기재된 바와 같이, 에틸 2-[(2,6-디클로로피리딘-3-일)카르보닐]-3-(디메틸아미노)아크릴레이트 11.1 g (35.0 mmol)을 사용하여 표제 화합물 1.33 g (이론치의 11%, 99% 순도)을 수득하였다.

[0961] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.20 (q, 2H), 2.90 (br. s, 6H), 1.25 (t, 3H).

[0962] LC-MS (방법 3): R_t = 1.64분; 356 [M+H] $^+$.

[0963] 실시예 33A

[0964] 7-클로로-1-(2-플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[0965]

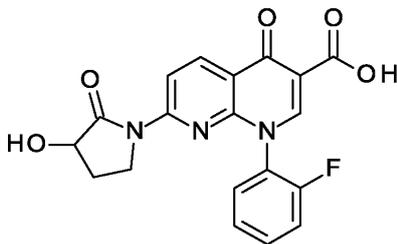
[0966] THF 21.7 ml 중 실시예 3A로부터의 화합물 1.52 g (4.38 mmol)의 현탁액에 수성 수산화나트륨 용액 8.8 ml (1 M, 8.8 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 100 ml로 희석하고, pH를 1 M 수성 염산에 의해 pH 1로 조정하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 밤새 진공 건조 캐비닛 중에서 40°C에서 건조시켰다. 1.22 g의 표제 화합물 (이론치의 86%, 99% 순도)을 수득하였다.

[0967] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 14.1 (br. s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.72-7.66 (m, 1H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H).

[0968] LC-MS (방법 3): R_t = 1.66분; 319 [M+H] $^+$.

[0969] 실시예 33B

[0970] rac-1-(2-플루오로페닐)-7-(3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[0971]

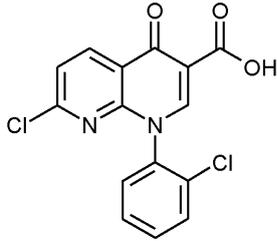
[0972] GP2에 따라서, 실시예 33A로부터의 화합물 260 mg (816 μmol)을 80°C에서 1,4-디옥산 8.24 ml 중 탄산칼륨 282 mg (2.04 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 33.0 mg (147 μmol) 및 Xantphos 170 mg (294 μmol)의 존재 하에 3-히드록시피롤리딘-2-온 (CAS: 15166-68-4) 82.5 mg (816 μmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 물 30 ml에 붓고, 1 M 수성 염산을 사용하여 pH 1로 조정하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 2회 실시하여 정제하였고, 표제 화합물 161.5 mg (이론치의 50%, 97.6% 순도)을 수득하였다.

[0973] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 14.63 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.58-7.50 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 5.92 (d, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 1H, 물 신호 하에 부분적임), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.84-1.66 (m, 1H).

[0974] LC-MS (방법 3): R_t = 1.28분; 384 [M+H] $^+$.

[0975] 실시예 34A

[0976] 7-클로로-1-(2-클로로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[0977]

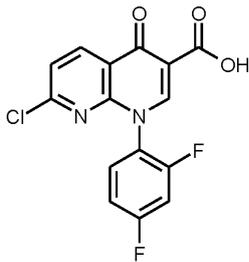
[0978] THF 50.5 ml 중 실시예 4A로부터의 화합물 3.70 g (10.2 mmol)의 현탁액에 수성 수산화나트륨 용액 20.4 ml (1 M, 20.4 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 100 ml로 희석하고, pH를 1N 수성 염산을 사용하여 pH 1로 조정하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 밤새에 대해 진공 건조 캐비닛 중에서 40°C에서 건조시켰다. 3.18 g의 표제 화합물 (이론치의 92%, 99% 순도)을 수득하였다.

[0979] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 14.1 (br. s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.83-7.74 (m, 3H), 7.70-7.59 (m, 2H).

[0980] LC-MS (방법 3): R_t = 1.79분; 335 [M+H] $^+$.

[0981] 실시예 35A

[0982] 7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



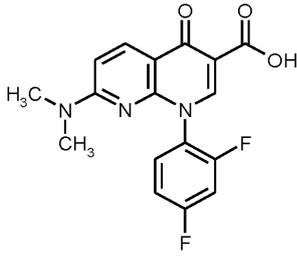
[0983]

[0984] THF 60 ml 중 에틸 7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트 (문헌 [DE 4301246, 실시예 U, S.26]에 기재된 제조법) 3 g (8.2 mmol)에 1 M 수성 수산화리튬 용액 16.5 ml (16.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 23°C에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물 120 ml로 희석한 다음, 1의 pH를 진한 염산으로 유발하였다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 2.62 g (이론치의 95%)을 수득하였다.

[0985] LC-MS (방법 1): R_t = 0.93분; m/z = 337.1 [M+H] $^+$.

[0986] 실시예 36A

[0987] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[0988]

[0989] 방법 A:

[0990] 18% 수성 염산 24 ml 중 실시예 6A로부터의 화합물 1.9 g (5.1 mmol)의 용액을 100℃에서 9시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 여과하고, 필터케이크를 0.5 M 수성 염산 및 에탄올로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 1.58 g (이론치의 89%)을 수득하였다.

[0991] 방법 B:

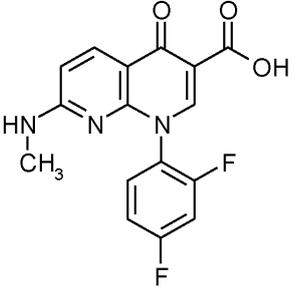
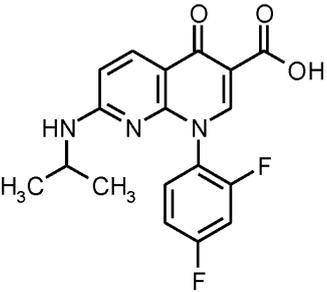
[0992] THF 276 ml 중 실시예 6A로부터의 화합물 4.39 g (11.8 mmol)에 1 M 수성 수산화리튬 용액 47 ml (47 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 23℃에서 16시간 동안 교반하였다. 2.5일 후, 3의 pH를 1 M 수성 염산을 첨가함으로써 유발하였다. 물을 첨가한 후, 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 물 및 디에틸 에테르로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 4 g (이론치의 99%)을 수득하였다.

[0993] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.97$ 분; $m/z = 346.2$ $[M+H]^+$.

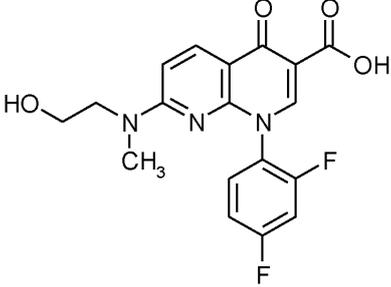
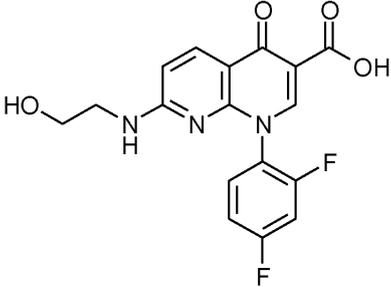
[0994] 실시예 36A와 유사하게, 표 2A에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 7A-31A로부터의 상응하는 에스테르 화합물을 기재된 반응 조건 하에 18% 수성 염산 또는 수성 1 내지 2 M 수산화리튬 용액과 반응시킴으로써 제조하였다. 반응 시간은 2시간 내지 16시간이었다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

[0995]

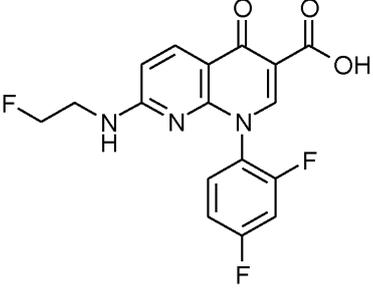
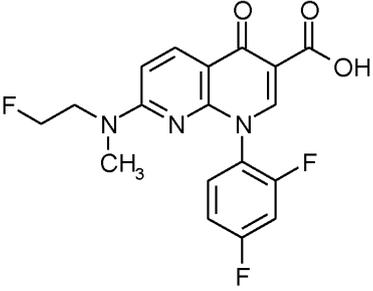
표 2A:

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
37A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 A; (이론치의 80%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.84$분 MS (ESpos): $m/z = 332.1 [M+H]^+$</p>
38A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(프로판-2-일아미노)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 79%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.98$분 MS (ESpos): $m/z = 360.2 [M+H]^+$</p>

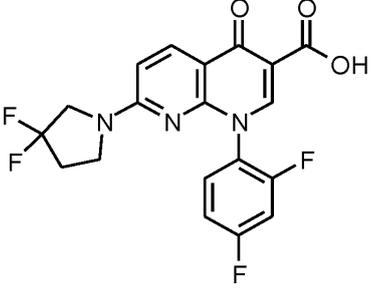
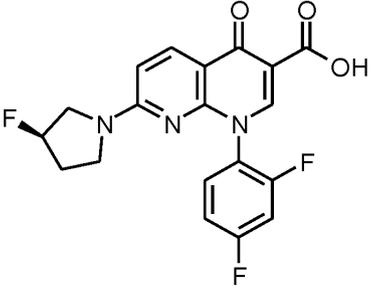
[0996]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
39A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 98%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.80$분 MS (ESpos): $m/z = 376.1 [M+H]^+$</p>
40A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-히드록시에틸)아미노]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 84%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.34$분 MS (ESpos): $m/z = 362.0 [M+H]^+$</p>

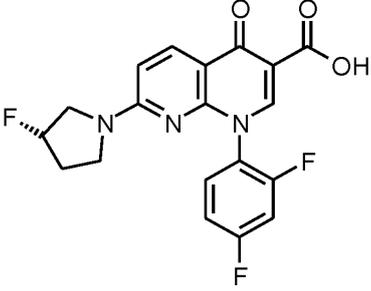
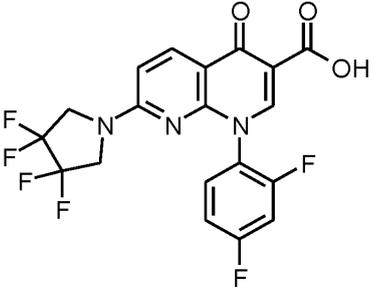
[0997]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
41A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)아미노]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 100%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.87$분 MS (ESpos): $m/z = 364.0 [M+H]^+$</p>
42A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)(메틸)아미노]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 89%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.87$분 MS (ESpos): $m/z = 378.1 [M+H]^+$</p>

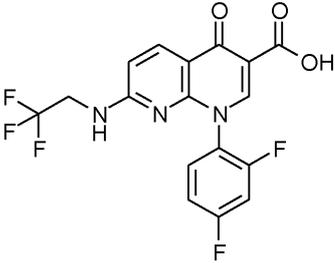
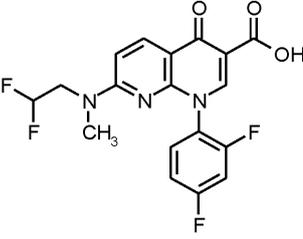
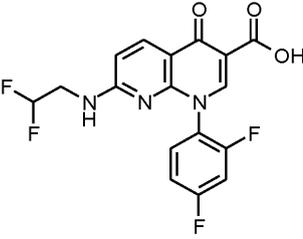
[0998]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
43A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 89%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.01$분 MS (ESpos): $m/z = 408.1 [M+H]^+$</p>
44A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 88%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.95$분 MS (ESpos): $m/z = 390.1 [M+H]^+$</p>

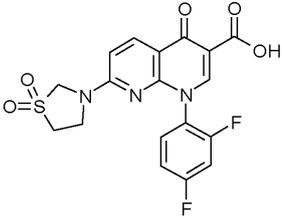
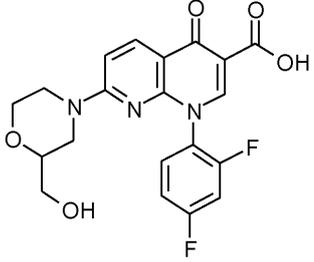
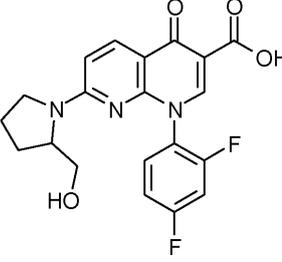
[0999]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
45A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 82%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 0.95분 MS (ESpos): m/z = 390.2 [M+H]⁺</p>
46A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(3,3,4,4-테트라플루오로피롤리딘-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 59%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.05분 MS (ESpos): m/z = 444.0 [M+H]⁺</p>

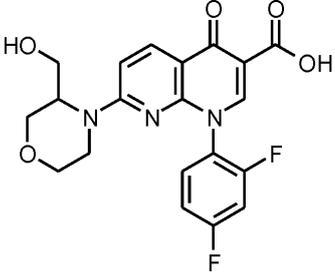
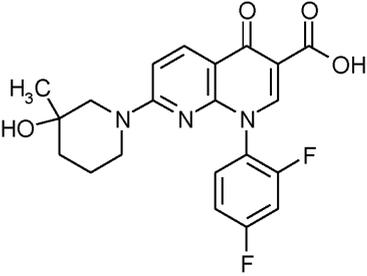
[1000]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
47A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 75%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.88$분 MS (ESpos): $m/z = 400.1$ [M+H]⁺</p>
48A	<p>7-[(2,2-디플루오로에틸)(메틸)아미노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 91%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.96$분 MS (ESpos): $m/z = 396.2$ [M+H]⁺</p>
49A	<p>7-(2,2-디플루오로에틸)아미노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 96%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.88$분 MS (ESpos): $m/z = 382.2$ [M+H]⁺</p>

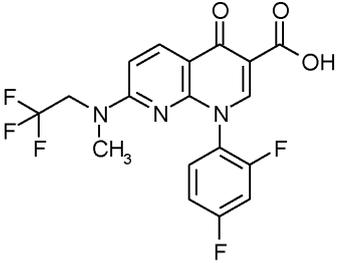
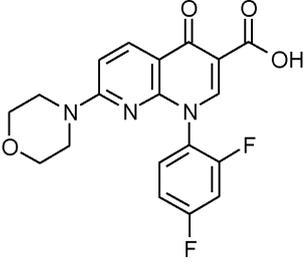
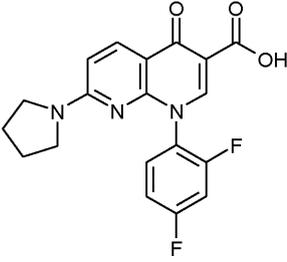
[1001]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
50A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1,1-디옥시도-1,3-티아졸리딘-3-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 45%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.70$분 MS (ESpos): $m/z = 422.2 [M+H]^+$</p>
51A	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 100%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.70$분 MS (ESpos): $m/z = 418.1 [M+H]^+$</p>
52A	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 89%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.85$분 MS (ESpos): $m/z = 402.2 [M+H]^+$</p>

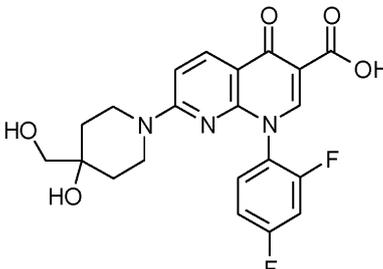
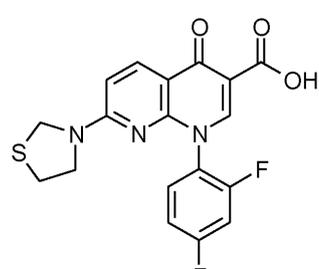
[1002]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
53A	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 16%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.76$분 MS (ESpos): $m/z = 418.2 [M+H]^+$</p>
54A	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3-히드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 68%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.90$분 MS (ESpos): $m/z = 416.1 [M+H]^+$</p>

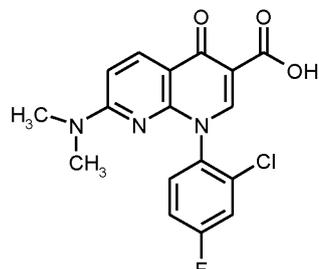
[1003]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
55A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 100%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.00$분 MS (ESpos): $m/z = 414.2 [M+H]^+$</p>
56A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(모르폴린-4-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 A; (이론치의 99%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.90$분 MS (ESpos): $m/z = 388.2 [M+H]^+$</p>
57A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(피롤리딘-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 A; (이론치의 89%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.05$분 MS (ESpos): $m/z = 372.2 [M+H]^+$</p>

[1004]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
58A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[4-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 38%)</p>	
59A	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(1,3-티아졸리딘-3-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 B; (이론치의 67%)</p>	<p>LC-MS (방법 3): $R_t = 1.84$분 MS (ESpos): $m/z = 390.0 [M+H]^+$</p>

[1005]

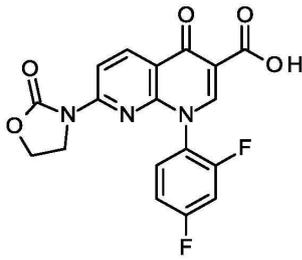
Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
60A	<p>1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산</p>  <p>방법 A; (이론치의 82%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 2.16$분 MS (ESpos): $m/z = 362.1 [M+H]^+$</p>

[1006]

[1007]

실시예 61A

[1008] 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



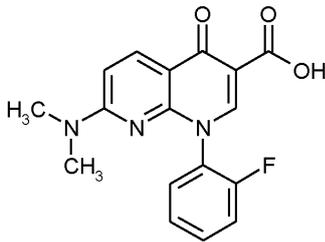
[1009]

[1010] DMF 7.5 ml 중 에틸 7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트 (문헌 [DE 4301246, 실시예 U, S.26]에 기재된 제조법) 300 mg (0.67 mmol), 2-옥사졸리디논 232 mg (2.7 mmol), 탄산칼륨 184 mg (1.3 mmol), 아이오딘화구리 (I) 129 mg (0.68 mmol) 및 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산디아민 51 mg (0.69 mmol)의 혼합물을 110°C에서 3시간 동안 교반한 다음, 23°C에서 추가로 13시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산디아민의 아이오딘화구리 (I) 및 40 mg (0.66 mmol) 127 mg (0.67 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 130°C에서 추가로 10시간 동안 교반하고, 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 HPLC (용리액: 아세트니트릴/물 구배, 0.1% 포름산)에 의해 농축시켰다. 이와 같이 하여 28 mg (이론치의 6%, 59% 순도 (HPLC))의 목적 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1011] LC-MS (방법 1): $R_t = 2.38$ 분; $m/z = 388.0$ $[M+H]^+$.

[1012] 실시예 62A

[1013] 7-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1014]

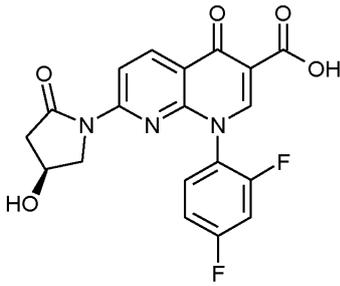
[1015] THF 18.5 ml 중 실시예 32A로부터의 화합물 1.33 g (3.74 mmol)의 현탁액에 수성 수산화나트륨 용액 7.5 ml (1 M, 7.5 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 100 ml로 희석하고, pH를 1 M 수성 염산을 사용하여 pH 1로 조정하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 밤새에 대해 진공 건조 캐비닛 중에서 40°C에서 건조시켰다. 1.13 g의 표제 화합물 (이론치의 91%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1016] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 15.4 (br. s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.75-7.70 (m, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.02 (d, 1H), 2.95 (br. s, 6H).

[1017] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.62$ 분; 328 $[M+H]^+$.

[1018] 실시예 63A

[1019] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1020]

[1021]

GP2에 따라서, 실시예 35A로부터의 화합물 2.50 g (7.43 mmol)을 80°C에서 디옥산 75 ml 중 탄산세슘 4.84 g (14.9 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 300 mg (1.34 mmol) 및 Xantphos 773 mg (1.34 mmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 750 mg (7.43 mmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 300 ml에 부었다. pH를 1N 수성 염산을 사용하여 1로 조정하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, n-헥산으로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올 구배)에 의해 정제하고, 292 mg (이론치의 6.4%; 65% 순도)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1022]

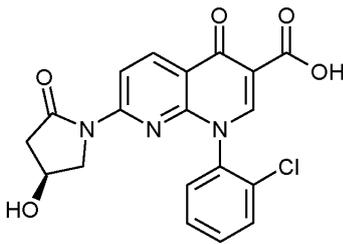
LC-MS (방법 1): $R_t = 0.73$ 분; 402 [M+H]⁺.

[1023]

실시예 64A

[1024]

1-(2-클로로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1025]

[1026]

GP2에 따라서, 실시예 34A로부터의 화합물 500 mg (1.49 mmol)을 90°C에서 디옥산 15 ml 중 탄산칼륨 515 mg (3.73 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 60.3 mg (269 μmol) 및 Xantphos 311 mg (537 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 150 mg (1.49 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올 구배) 및 정제용 HPLC (칼럼: 크로마실 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 67.4 mg (이론치의 11%, 99% 순도)의 표제 화합물을 수득하였다 (회전장애이성질체 혼합물로서).

[1027]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14.66 (br. s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.57 (dd, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.70-7.59 (m, 2H), 5.32 (dd, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H).

[1028]

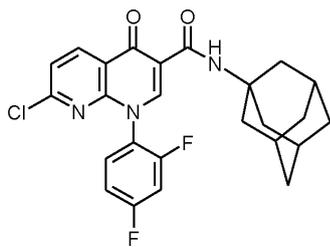
LC-MS (방법 3): $R_t = 1.30/1.36$ 분; 400 [M+H]⁺.

[1029]

실시예 65A

[1030]

7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1.3,7]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1031]

[1032] DMF 3.3 ml 중 실시예 35A로부터의 화합물 90 mg (0.27 mmol) 및 N-메틸모르폴린 68 mg (0.67 mmol)에, 0℃에서, 이소프로필 클로로포르메이트 (톨루엔 중 1 M) 0.54 ml (0.54 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 0℃에서, 1-아다만탄아민 53 mg (0.35 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세트니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 48 mg (이론치의 36%)을 수득하였다.

[1033] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.46$ 분; $m/z = 470.2$ [M+H]⁺.

[1034] 실시예 65A와 유사하게, 표 3A에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 35A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

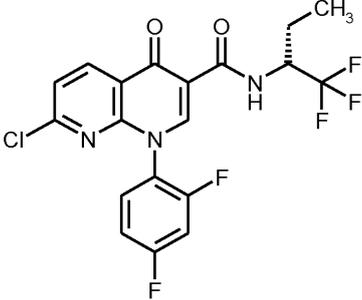
[1035] 반응 혼합물의 예시적 후처리:

[1036] 이어서, 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 1 M 수성 염산을 사용하여 pH 1로 조정하였다. 용매 (톨루엔)를 감압 하에 제거하고, 형성된 침전물을 여과하고, 감압 하에 건조시켰다. 정제를, 예로서, 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔, 시클로헥산 → 시클로헥산/에틸 아세테이트 10:1) 또는 정제용 박층 크로마토그래피 (실리카 겔, DC M)에 의해 실시하였다.

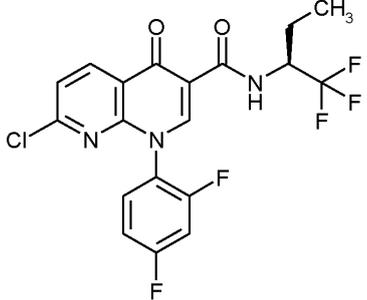
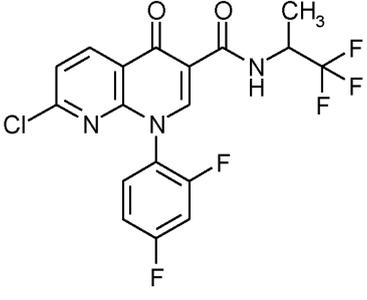
[1037] 표 3A:

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
66A	<p><i>rac</i>-7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-<i>N</i>-(1,1,1-트리플루오로부탄-2-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p> <p>용매: NMP (이론치의 62%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.21$분 MS (ESpos): $m/z = 446.2$ [M+H]⁺</p>

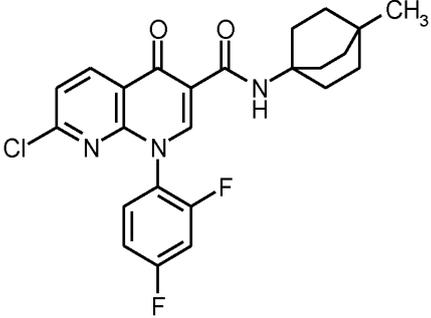
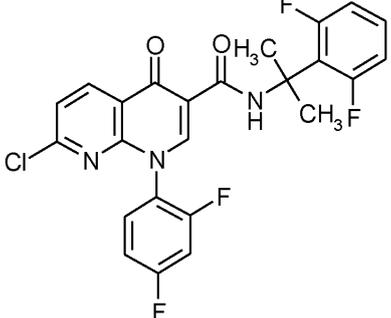
[1038]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
67A	<p>7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>후처리: 혼합물을 물에 첨가하고, 수성 1 M 염산을 사용하여 pH를 1로 조정하였음. 이어서, 톨루엔을 감압 하에 제거하고, 침전물을 여과하고, 고진공 하에 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (시클로헥산 → 시클로헥산/에틸 아세테이트 10:1)에 의해 정제하였음. (이론치의 59%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.16분 MS (ESpos): m/z = 446.1 [M+H]⁺</p>

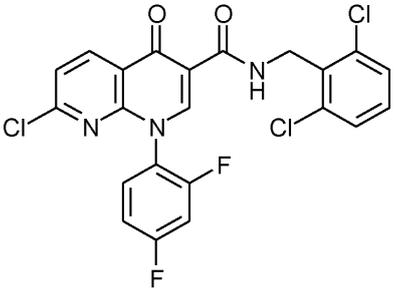
[1039]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
68A	<p>7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>후처리: 혼합물을 물에 첨가하고, 수성 1 M 염산을 사용하여 pH를 1로 조정하였음. 이어서, 톨루엔을 감압 하에 제거하고, 침전물을 여과하고, 고진공 하에 건조시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (시클로헥산 → 시클로헥산/에틸 아세테이트 10:1)에 의해 정제하였음. (이론치의 70%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.20$분 MS (ESpos): $m/z = 446.2 [M+H]^+$</p>
69A	<p><i>rac</i>-7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 76%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.16$분 MS (ESpos): $m/z = 432.0 [M+H]^+$</p>

[1040]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
70A	<p>7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-N-(4-메틸비시클로[2.2.2]옥트-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>정제용 박층 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM)에 의한 정제 (이론치의 23%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.39$분 MS (ESpos): $m/z = 458.3 [M+H]^+$</p>
71A	<p>7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[2-(2,6-디플루오로페닐)프로판-2-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>정제용 박층 크로마토그래피 (실리카 겔, DCM)에 의한 정제 (이론치의 22%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.26$분 MS (ESpos): $m/z = 490.3 [M+H]^+$</p>

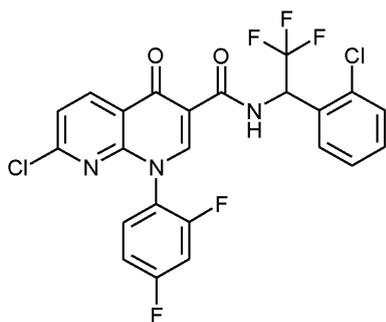
[1041]

Ex.	IUPAC 명칭 / 구조 / (수율)	분석 데이터
72A	<p>7-클로로-N-(2,6-디클로로벤질)-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 88%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.24$분 MS (ESpos): $m/z = 494.1 [M+H]^+$</p>

[1042]

[1043] 실시예 73A

[1044] *rac*-7-클로로-N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1045]

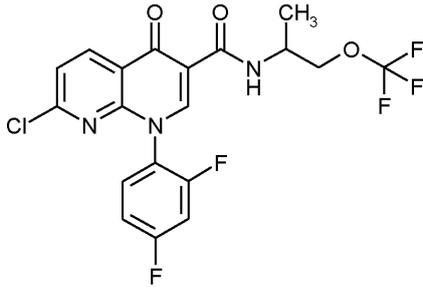
[1046] GP1에 따라서, 실시예 35A로부터의 화합물 1.50 g (4.46 mmol)을 디메틸포름아미드 45 ml 중 HATU 1.69 g (4.46 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 1.09 ml (6.24 mmol)의 존재 하에 *rac*-1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄아민 1.40 mg (6.68 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 1.73 g (이론치의 71%; 96% 순도)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1047] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.05 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.91-7.75 (m, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68-7.48 (m, 5H), 7.41-7.33 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 1H).

[1048] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.30$ 분; 528 [M+H] $^+$.

[1049] 실시예 74A

[1050] *rac*-7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1051]

[1052]

GP1에 따라서, 실시예 35A로부터의 화합물 2.50 g (7.43 mmol)을 디메틸포름아미드 90 ml 중 HATU 3.11 g (8.17 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 1.29 ml (7.43 mmol)의 존재 하에 rac-1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-아민 1.28 mg (6.68 mmol)과 반응시켰다. 반응을 밤새 모니터링한 후, 추가의 HATU 1.55 g (4.08 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 647 μ l (3.71 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 2.38 g의 표제 화합물 (이론치의 69%; 99% 순도)을 수득하였다.

[1053]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.72 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 1.26 (d, 3H).

[1054]

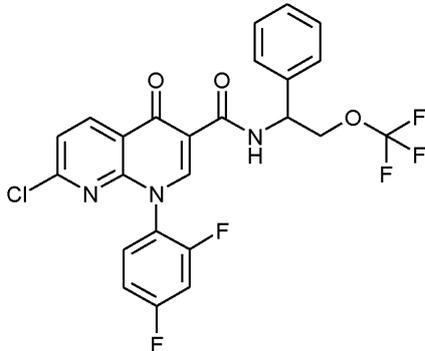
LC-MS (방법 3): R_t = 2.18분; 462 [M+H] $^+$.

[1055]

실시예 75A

[1056]

7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[1-페닐-2-(트리플루오로메톡시)에틸]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1057]

[1058]

GP1에 따라서, 실시예 35A로부터의 화합물 1.1 g (3.3 mmol)을 디메틸포름아미드 33 ml 중 HATU 1.24 g (3.27 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 1.14 ml (6.53 mmol)의 존재 하에 (-)-1-페닐-2-(트리플루오로메톡시)에탄아민 히드록로라이드 (97% 순도, 메탄올 c = 0.5300 g/100 ml 중 광회전: -21.13° , 589 nm, 20 $^\circ$ C) 1.22 g (4.90 mmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 표제 화합물 (비-라세미 혼합물) 880 mg (49%의 이론치; 95% 순도)을 수득하였다.

[1059]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.37 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.91-7.77 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.51-7.29 (m, 6H), 5.56-5.48 (m, 1H), 4.55-4.41 (m, 2H).

[1060]

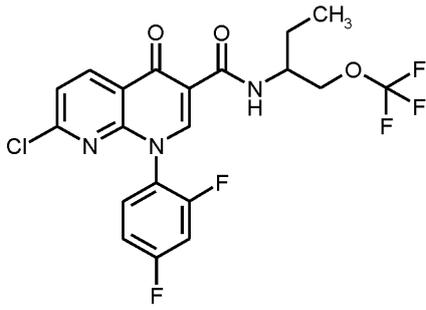
LC-MS (방법 3): R_t = 2.36분; 524 [M+H] $^+$.

[1061]

실시예 76A

[1062]

rac-7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (라세미체)



[1063]

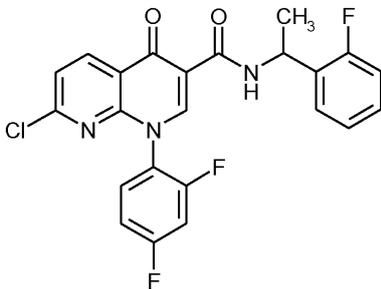
[1064] GP1에 따라서, 실시예 35A (96% 순도)로부터의 화합물 100 mg (285 μmol)을 디메틸포름아미드 3 ml 중 HATU 108 mg (285 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 119 μl (684 μmol)의 존재 하에 rac-1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-아민 히드록로라이드 82.8 g (428 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 101 mg의 표제 화합물 (이론치의 75%; 100% 순도)을 수득하였다.

[1065] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.69 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 4.27-4.13 (m, 3H), 1.76-1.52 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

[1066] LC-MS (방법 1): R_t = 1.25분; 476 [M+H] $^+$.

[1067] 실시예 77A

[1068] rac-7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2-플루오로페닐)에틸]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1069]

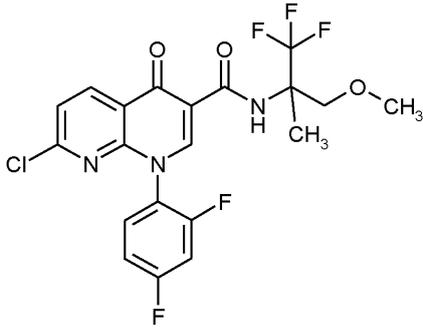
[1070] GP1에 따라서, 실시예 35A (96% 순도)로부터의 화합물 100 mg (285 μmol)을 디메틸포름아미드 3 ml 중 HATU 108 mg (285 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 70 μl (0.40 mmol)의 존재 하에 rac-1-(2-플루오로페닐)에틸아민 59.5 g (428 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 97.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 75%; 100% 순도)을 수득하였다.

[1071] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.12 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.89-7.78 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.24-7.17 (m, 2H), 5.44-5.34 (m, 1H), 1.52 (d, 3H).

[1072] LC-MS (방법 1): R_t = 1.23분; 458 [M+H] $^+$.

[1073] 실시예 78A

[1074] rac-7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-(1,1,1-트리플루오로-3-메톡시-2-메틸프로판-2-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1075]

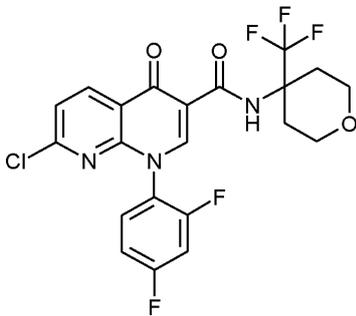
[1076] GP1에 따라서, 실시예 35A (96% 순도)로부터의 화합물 100 mg (285 μmol)을 디메틸포름아미드 3 ml 중 HATU 108 mg (285 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 119 μl (684 μmol)의 존재 하에 rac-1,1,1-트리플루오로-3-메톡시-2-메틸프로판-2-아민 히드록로라이드 87.2 mg (428 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 112 mg의 표제 화합물 (이론치의 82%; 100% 순도)을 수득하였다.

[1077] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.28 (br. s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 3.90-3.84 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.64 (s, 3H).

[1078] LC-MS (방법 1): R_t = 1.20분; 476 [M+H] $^+$.

[1079] 실시예 79A

[1080] 7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[4-(트리플루오로메틸)테트라히드로-2H-피란-4-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1081]

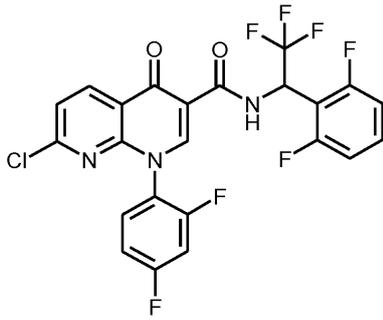
[1082] GP1에 따라서, 실시예 35A (96% 순도)로부터의 화합물 100 mg (285 μmol)을 디메틸포름아미드 3 ml 중 HATU 108 mg (285 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 119 μl (684 μmol)의 존재 하에 4-(트리플루오로메틸)테트라히드로-2H-피란-4-아민 히드록로라이드 87.9 g (428 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 108 mg의 표제 화합물 (이론치의 77%; 100% 순도)을 수득하였다.

[1083] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.08 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 2H).

[1084] LC-MS (방법 1): R_t = 1.17분; 488 [M+H] $^+$.

[1085] 실시예 80A

[1086] rac-7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1087]

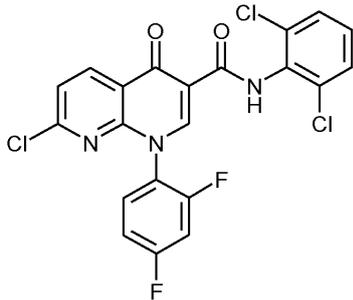
[1088] GP1에 따라서, 실시예 35A로부터의 화합물 3.00 g (8.91 mmol)을 디메틸포름아미드 90 ml 중 HATU 3.39 g (8.91 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 2.17 ml (12.5 mmol)의 존재 하에 rac-1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄아민 1.96 g (9.27 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 혼합물, 5:1)에 의해 정제하고, 2.10 g의 표제 화합물 (이론치의 44%; 100% 순도)을 수득하였다.

[1089] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 11.14 (d, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.93-7.75 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.42-7.27 (m, 3H), 6.50-6.38 (m, 1H).

[1090] LC-MS (방법 1): R_t = 1.29분; 530.1 [M+H]⁺.

[1091] 실시예 81A

[1092] 7-클로로-N-(2,6-디클로로페닐)-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



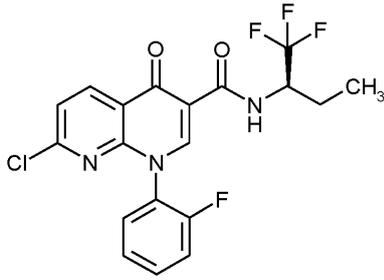
[1093]

[1094] THF 10 ml 중 실시예 35A로부터의 화합물 1.00 g (2.97 mmol)의 현탁액에 옥살릴 클로라이드 0.29 ml (3.3 mmol) 및 촉매량의 디메틸포름아미드를 첨가하였다. 기체 발생의 종결 후, 반응 혼합물을 60°C에서 1시간 동안 가열한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 모든 휘발성 성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 DMF 20 ml에 녹였다. 동시에, 2,6-디클로로아닐린 481 mg (2.97 mmol)을 DMF 10 ml 중에 용해시키고, 수소화나트륨 (미네랄 오일 중 60%) 119 mg (2.97 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 후속적으로, 상기 용액을 급속하게 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 물 및 에틸 아세테이트를 첨가함으로써 반응을 종결시키고, 상을 분리하였다. 유기 상을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 2회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 약간의 DCM에 녹이고, 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 298 mg의 표제 화합물 (이론치의 18%, 88% 순도)을 수득하였다.

[1095] LC-MS (방법 3): R_t = 2.30분; 480 [M+H]⁺.

[1096] 실시예 82A

[1097] 7-클로로-1-(2-플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1098]

[1099]

GP1에 따라서, 실시예 33A로부터의 화합물 250 mg (784 μmol)을 디메틸포름아미드 8.1 ml 중 HATU 298 mg (784 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 410 μl (2.35 mmol)의 존재 하에 (R)-1-트리플루오로메틸프로필아민 히드록로라이드 192 mg (1.18 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 139 mg의 표제 화합물 (이론치의 41%; 99% 순도)을 수득하였다.

[1100]

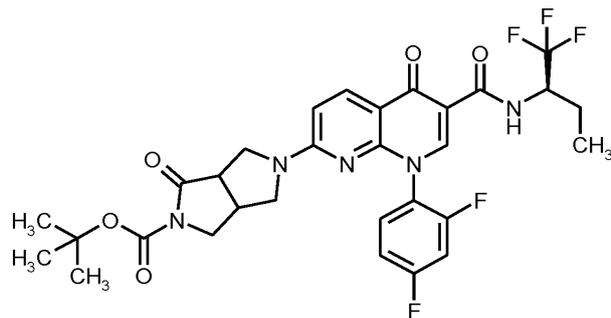
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.00 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.83-7.65 (m, 3H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 4.85-4.69 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[1101]

LC-MS (방법 1): R_t = 1.17분; 428 [M+H] $^+$.

[1102]

실시예 83A



[1103]

[1104]

tert-부틸 5-[8-(2,4-디플루오로페닐)-5-옥소-6-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]카르바모일]-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]-1-옥소헥사하이드로피롤[3,4-c]피롤-2(1H)-카르복실레이트 (부분입체이성질체 혼합물)

[1105]

GP3에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 200 mg (449 μmol)을 디메틸포름아미드 4.4 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 117 μl (673 μmol)의 존재 하에 rac-tert-부틸 1-옥소옥타하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2-카르복실레이트 128 mg (538 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 아세토니트릴로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 224 mg의 표제 화합물 (이론치의 79%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1106]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.47 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.77-7.86 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 6.65-6.90 (br. s, 1H), 4.68-4.80 (m, 1H), 2.97-3.90 (m, 8H), 1.82-1.94 (m, 1H), 1.57-1.70 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.96 (t, 3H).

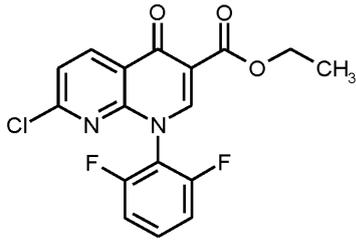
[1107]

LC-MS (방법 3): R_t = 2.20분; 636 [M+H] $^+$.

[1108]

실시예 84A:

[1109] 에틸 7-클로로-1-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



[1110]

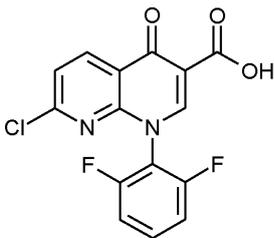
[1111] DCM 30.2 ml 중 에틸 2-[(2,6-디클로로피리딘-3-일)카르보닐]-3-에톡시아크릴레이트 (CAS 157373-27-8) 6.05 g (19.0 mmol) 및 2,6-디플루오로아닐린 3.44 g (26.6 mmol)의 용액에 DIPEA 23.2 ml (133 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 DCM 200 ml로 희석하고, 1 M 수성 염산 75 ml로 2회 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 tert-부틸 메틸 에테르 40 ml와 함께 교반하고, 침전물을 tert-부틸 메틸 에테르 10 ml로 세척하였다. 후속적으로, 침전물을 DCM 30 ml 및 탄산칼륨 2.63 g (19.0 mmol)과 혼합하고, 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM 200 ml로 희석하고, 1 M 수성 염산 75 ml로 2회 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세토니트릴 100 ml 및 DMF 30 ml에 녹이고, 50°C로 가열하였다. 탄산칼륨 1.66 g (12.0 mmol)을 50°C에서 첨가하고, 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 수성 1 M 염산 200 ml에 부었다. 혼합물을 DCM 150 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물 200 ml와 함께 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 4.19 g의 표제 화합물 (이론치의 60%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1112] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.92 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 4.25 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

[1113] LC-MS (방법 3): R_t = 1.78분; 365 [M+H]⁺.

[1114] 실시예 85A:

[1115] 7-클로로-1-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1116]

[1117] 물 31.5 ml 중 실시예 84A로부터의 화합물 3.83 g (10.5 mmol)의 현탁액에 진한 염산 31.5 ml 및 테트라히드로푸란 31.5 ml를 연속적으로 첨가하였다. 생성된 현탁액을 120°C에서 4시간 동안 격렬히 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 물 100 ml로 희석하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 3.39 g의 표제 화합물 (이론치의 95%, 98.9% 순도)을 수득하였다.

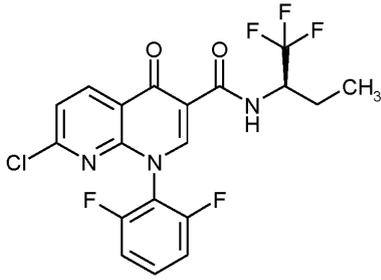
[1118] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.86 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.80-7.72 (m, 1H), 7.51-7.43 (m, 2H).

[1119] LC-MS (방법 3): R_t = 1.74분; 337 [M+H]⁺.

[1120] 실시예 86A:

[1121] 7-클로로-1-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-

3-카르복스아미드



[1122]

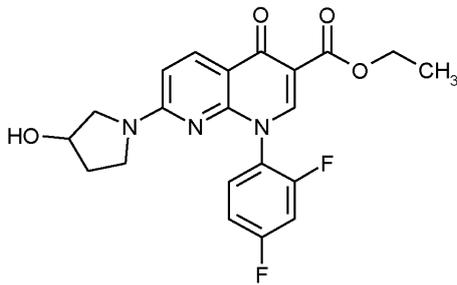
[1123] GP1에 따라서, 실시예 85A로부터의 화합물 500 mg (1.43 mmol)을 DMF 14.3 ml 중 HATU 542 mg (1.43 mmol) 및 DIPEA 596 μ l (3.42 mmol)의 존재 하에 (R)-1-트리플루오로메틸프로필아민 히드록로라이드 350 mg (2.14 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 493 mg의 표제 화합물 (이론치의 77%; 99% 순도)을 수득하였다.

[1124] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.89 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 4.84-4.71 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[1125] LC-MS (방법 3): R_t = 2.30분; 446 [M+H] $^+$.

[1126] 실시예 87A:

[1127] rac-에틸 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



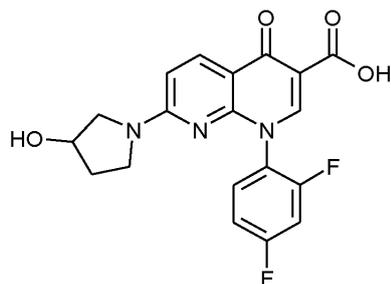
[1128]

[1129] DMF 20.8 ml 중 에틸 7-클로로-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트 (문헌 [DE 4301246, 실시예 U, S.26]에 기재된 제조법) 3.00 g (8.23 mmol)의 용액에 rac-3-피롤리디놀 1.33 ml (16.5 mmol) 및 DIPEA 5.01 ml (28.8 ml)를 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응물을 물을 첨가함으로써 종결시키고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 3.33 g의 표제 화합물 (이론치의 97.5%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1130] LC-MS (방법 1): R_t = 0.83분; 416 [M+H] $^+$.

[1131] 실시예 88A:

[1132] rac-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3-히드록시피롤리딘-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1133]

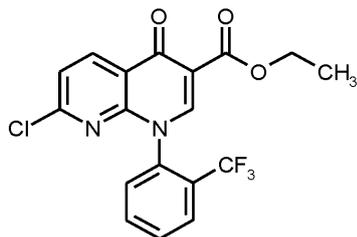
[1134] 실시예 87A로부터의 화합물 3.30 g (8.02 mmol)을 물 25 ml 중에 부분적으로 용해시키고, 부분적으로 현탁시키고, 진한 염산 25 ml를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온에서 주말 동안 정치하였다. 침전물을 후속적으로 흡인 하에 여과하고, 수성 0.5 M 염산 및 에탄올로 세척하고, 고진공 하에 건조시켜 2.14 g의 표제 화합물 (이론치의 67%, 97% 순도)을 수득하였다.

[1135] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.80$ 분; 388 $[M+H]^+$.

[1136] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.77 (s, 1H), 8.33-8.27 (m, 1H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 6.88-6.79 (m, 1H), 4.43-3.01 (m, 6H, 부분적으로 물 피크 아래에 가려짐), 2.07-1.73 (m, 2H).

[1137] 실시예 89A:

[1138] 에틸 7-클로로-4-옥소-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



[1139]

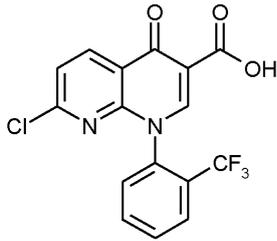
[1140] 30 ml DCM 중 에틸 2-[(2,6-디클로로피리딘-3-일)카르보닐]-3-에톡시아크릴레이트 (CAS 157373-27-8) 6.05 g (19.0 mmol) 및 2-트리플루오로메틸아닐린 4.59 g (28.5 mmol)의 용액에 DIPEA 23.2 ml (133 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 탄산칼륨 2.63 g (19.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 DCM 400 ml로 희석하고, 1 M 수성 염산 150 ml로 2회 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 현탁액을 tert-부틸 메틸 에테르 40 ml와 함께 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, tert-부틸 메틸 에테르 10 ml로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 4.21 g의 표제 화합물 (이론치의 55%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1141] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.81$ 분; 397 $[M+H]^+$.

[1142] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.71 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 4.23 (q, 2H), 1.26 (t, 3H).

[1143] 실시예 90A:

[1144] 7-클로로-4-옥소-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1145]

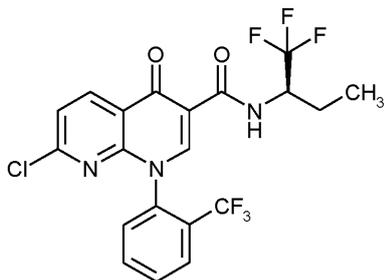
[1146] THF 51 ml 중 실시예 89A로부터의 화합물 4.10 g (10.3 mmol)의 현탁액에 수성 수산화나트륨 용액 20.7 ml (20.7 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물 250 ml로 희석하고, pH를 1N 수성 염산을 사용하여 pH 1로 조정하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 밤새 진공 건조 캐비닛 중에서 40°C에서 건조시켰다. 3.77 g의 표제 화합물 (이론치의 98%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1147] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.84$ 분; 369 [M+H]⁺.

[1148] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14.03 (br. s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.06-8.01 (m, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.79 (d, 1H).

[1149] 실시예 91A:

[1150] 7-클로로-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1151]

[1152] GP1에 따라서, 실시예 90A로부터의 화합물 250 mg (678 μmol)을 DMF 7 ml 중 HATU 258 mg (678 μmol) 및 DIPEA 354 μl (2.03 mmol)의 존재 하에 (R)-1-트리플루오로메틸프로필아민 히드록로라이드 166 mg (1.02 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (25 g, 실리카 카트리지, 유량: 25 ml/분, 검출: 220 nm 및 270 nm, 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배 (0% 에틸 아세테이트, 이어서 20% 에틸 아세테이트에 이어서 30% 에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 2종의 회전장애이성질체를 분리하고, 56.6 mg (이론치의 17%, 99% 순도, 회전장애이성질체 1, 실시예 92A) 및 58.8 mg (이론치의 18%, 99% 순도, 회전장애이성질체 2, 실시예 93A)의 표제 화합물을 회전장애이성질체로서 수득하였다.

[1153] 실시예 92A:

[1154] 7-클로로-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (회전장애이성질체 1)

[1155] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.32$ 분; 478 [M+H]⁺.

[1156] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.99 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).

[1157] 실시예 93A:

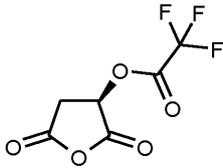
[1158] 7-클로로-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (회전장애이성질체 2)

[1159] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.31$ 분; 478 $[M+H]^+$.

[1160] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.99 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.06-8.02 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).

[1161] 실시예 94A:

[1162] (3R)-2,5-디옥스테트라히드로푸란-3-일 트리플루오로아세테이트

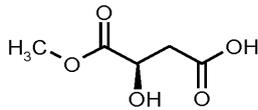


[1163]

[1164] 0°C에서, 트리플루오로아세트산 무수물 12.0 ml (85.0 mmol)를 (2R)-2-히드록시숙신산 5.70 g (42.5 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 및 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 모든 휘발성 성분을 실온에서 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 실시예 95A에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1165] 실시예 95A:

[1166] (3R)-3-히드록시-4-메톡시-4-옥소부탄산



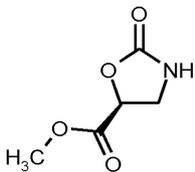
[1167]

[1168] 메탄올 5.17 ml (128 mmol)를 실시예 94A로부터의 화합물 9.02 g (42.5 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 과량의 메탄올을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르/시클로헥산으로부터 재결정화하였다. 고체를 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 5.84 g (이론치의 92.8%)을 수득하였다.

[1169] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 12.31 (br. s, 1H), 5.68 (br. s, 1H), 4.35 (dd, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H).

[1170] 실시예 96A:

[1171] 메틸 (5S)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-카르복실레이트



[1172]

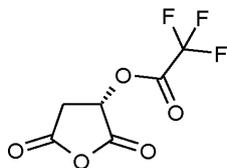
[1173] tert-부탄올 159 ml 중 실시예 95A로부터의 화합물 5.84 g (39.4 mmol)의 용액에 트리에틸아민의 디페닐포스포릴 아지드 11.9 g (43.4 mmol) 및 6.05 ml (43.4 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 환류 하에 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/시클로헥산 구배)에 의해 정제하였다. 최종적으로, 재결정화를 에틸 아세테이트/시클로헥산으로부터 실시하고, 고체를 고진공 하에 건조시키고, 3.29 g (이론치의 표제 화합물 57.7%)을 수득하였다.

[1174] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.79 (s, 1H), 5.15 (dd, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H),

3.52-3.46 (m, 1H).

[1175] 실시예 97A:

[1176] (3S)-2,5-디옥소테트라히드로푸란-3-일 트리플루오로아세테이트

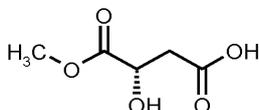


[1177]

[1178] 0°C에서, 트리플루오로아세트산 무수물 12.0 ml (85.0 mmol)을 (2S)-2-히드록시숙신산 5.70 g (42.5 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 모든 휘발성 성분을 실온에서 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 실시예 98A에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1179] 실시예 98A:

[1180] (3S)-3-히드록시-4-메톡시-4-옥소부탄산



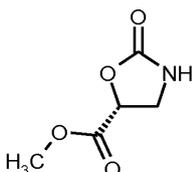
[1181]

[1182] 메탄올 5.17 ml (128 mmol)를 실시예 97A로부터의 화합물 9.02 g (42.5 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 과량의 메탄올을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 디에틸 에테르/시클로헥산으로부터 재결정화하였다. 고체를 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 5.95 g (이론치의 94.5%)을 수득하였다.

[1183] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 12.31 (br. s, 1H), 5.67 (br. s, 1H), 4.38-4.31 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.63 (dd, 1H), 2.52-2.45 (m, 1H).

[1184] 실시예 99A:

[1185] 메틸 (5R)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-카르복실레이트



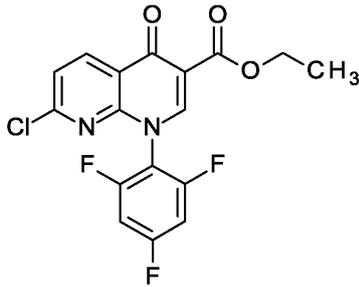
[1186]

[1187] tert-부탄올 160 ml 중 실시예 98A로부터의 화합물 5.95 g (39.4 mmol)의 용액에 디페닐포스포릴 아지드 12.2 g (44.2 mmol) 및 트리에틸아민 6.16 ml (44.2 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 환류 하에 4시간 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/시클로헥산 구배)에 의해 정제하였다. 최종적으로, 재결정화를 에틸 아세테이트/시클로헥산으로부터 실시하고, 고체를 고진공 하에 건조시키고, 3.48 g의 표제 화합물 (이론치의 59.7%)을 수득하였다.

[1188] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.79 (s, 1H), 5.15 (dd, 1H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.52-3.46 (m, 1H).

[1189] 실시예 100A:

[1190] 에틸 7-클로로-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



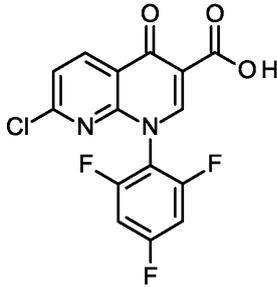
[1191]

[1192] DCM 60.5 ml 중 에틸 2-[(2,6-디클로로피리딘-3-일)카르보닐]-3-에톡시아크릴레이트 (CAS 157373-27-8) 12.1 g (38.0 mmol) 및 2,4,6-트리플루오로아닐린 7.83 g (53.2 mmol)의 용액에 DIPEA 46.4 ml (266 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 탄산칼륨 5.26 g (38.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 DCM 200 ml로 희석하고, 1 M 수성 염산 150 ml로 2회 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 현탁액을 tert-부틸 메틸 에테르 80 ml와 함께 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, tert-부틸 메틸 에테르 10 ml로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 8.60 g의 표제 화합물 (이론치의 58%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1193] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.97$ 분; 383 [M+H]⁺.

[1194] 실시예 100B:

[1195] 7-클로로-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1196]

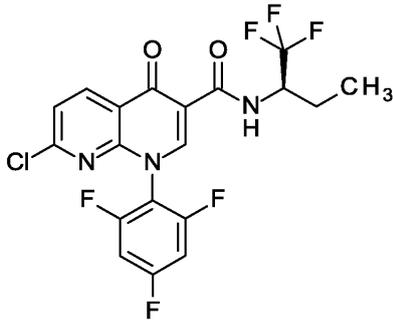
[1197] 물 67.7 ml 중 에틸 7-클로로-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트 (실시예 100A) 8.60 g (22.5 mmol)의 초기 충전물에 36% 수성 염산 67.7 ml 및 THF 67.7 ml를 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 4.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 7.87 g의 표제 화합물 (이론치의 98%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1198] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.95$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 355$ [M+H]⁺.

[1199] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 13.83 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.67-7.59 (m, 2H).

[1200] 실시예 100C:

[1201] 7-클로로-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1202]

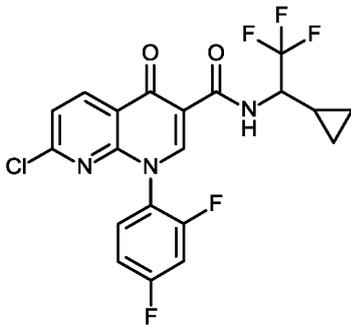
[1203] GP1에 따라서, 7-클로로-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 (실시예 100B) 1.00 g (2.82 mmol)을 디메틸포름아미드 28.3 ml 중 HATU 1.07 g (2.82 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 1.18 ml (6.77 mmol)의 존재 하에 (2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드 692 mg (4.23 mmol)와 반응시켰다. 반응물을 물 40 ml 및 에틸 아세테이트 및 60 ml를 첨가함으로써 종결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 및 수성 1N 염산의 혼합물 (1:1, v/v) 40 ml로 세척하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 30 ml로 3회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 1.16 g의 표제 화합물 (이론치의 88%; 99% 순도)을 수득하였다.

[1204] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.88 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 4.83-4.72 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[1205] LC-MS (방법 3): R_t = 2.35분; 464 [M+H] $^+$.

[1206] 실시예 101A:

[1207] rac-7-클로로-N-(1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1208]

[1209] GP1에 따라서, 7-클로로-4-옥소-1-(2,4-디플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 (실시예 35A) 500 mg (1.49 mmol)을 디메틸포름아미드 15 ml 중 HATU 565 mg (1.49 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 621 μ l (3.56 mmol)의 존재 하에 1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드로클로라이드 391 mg (2.23 mmol) (라세미체, CAS: 75702-99-7)과 반응시켰다. 반응물을 물 20 ml 및 에틸 아세테이트 30 ml를 첨가함으로써 종결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 10 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 및 수성 1N 염산의 혼합물 (1:1, v/v) 40 ml로 세척하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 15 ml로 3회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 564 mg의 표제 화합물 (이론치의 82%; 99% 순도)을 수득하였다.

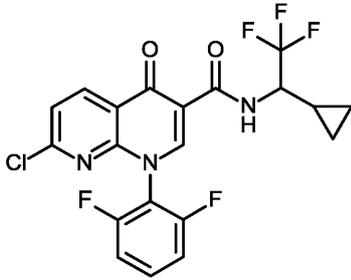
[1210] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.14 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 4.47-4.33 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.71-0.51 (m,

3H), 0.37-0.28 (m, 1H).

[1211] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.20$ 분; 458 [M+H]⁺.

[1212] 실시예 102A:

[1213] rac-7-클로로-N-(1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸)-1-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1214]

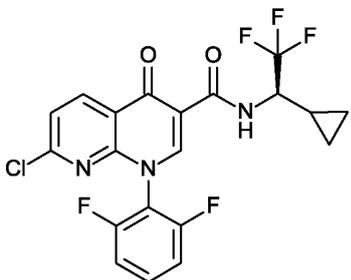
[1215] GP1에 따라서, 7-클로로-4-옥소-1-(2,6-디플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 (실시예 85A) 1.00 g (2.97 mmol)을 디메틸포름아미드 30 ml 중 HATU 1.13 g (2.97 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 1.24 ml (7.13 mmol)의 존재 하에 1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드록로라이드 (라세미체, CAS: 75702-99-7) 782 mg (4.46 mmol)과 반응시켰다. 반응물을 물 20 ml 및 에틸 아세테이트 30 ml를 첨가함으로써 종결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 10 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 및 수성 1N 염산의 혼합물 (1:1, v/v) 20 ml로 세척하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 15 ml로 3회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 1.11 g의 표제 화합물 (이론치의 81%; 99% 순도)을 수득하였다.

[1216] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.05 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.45-4.33 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.72-0.54 (m, 3H), 0.38-0.30 (m, 1H).

[1217] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.32$ 분; 458 [M+H]⁺.

[1218] 실시예 103A:

[1219] 7-클로로-N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1220]

[1221] GP1에 따라서, 실시예 85A로부터의 화합물 1.00 g (2.94 mmol)을 DMF 29.5 ml 중 HATU 1.12 g (2.94 mmol) 및 DIPEA 1.23 ml (7.06 mmol)의 존재 하에 (R)-1-트리플루오로메틸프로필아민 히드록로라이드 774 mg (4.41 mmol)와 반응시켰다. 반응물을 물 40 ml 및 에틸 아세테이트 60 ml를 첨가함으로써 종결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 및 수성 1N 염산의 혼합물 (1:1, v/v) 40 ml로 세척하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 30 ml로 3회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 840 mg의 표제 화합물 (이론치의 62%; 99% 순도)을

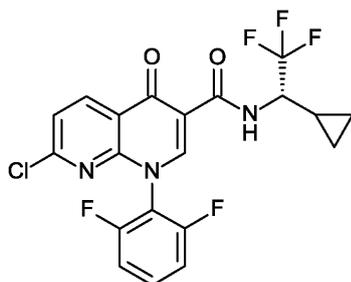
수득하였다.

[1222] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.05 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.46-4.33 (m, 1H), 1.29-1.18 (m, 1H), 0.73-0.52 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

[1223] LC-MS (방법 3): R_t = 2.31분; 458 [M+H] $^+$.

[1224] 실시예 104A:

[1225] 7-클로로-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1226]

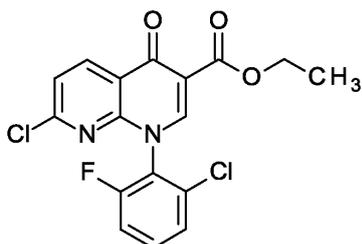
[1227] GP1에 따라서, 실시예 85A로부터의 화합물 350 mg (1.03 mmol)을 DMF 10 ml 중 HATU 391 mg (1.03 mmol) 및 DIPEA 430 μ l (2.47 mmol)의 존재 하에 (S)-1-트리플루오로메틸프로필아민 히드록로라이드 217 mg (1.24 mmol)와 반응시켰다. 혼합물을 물 30 ml 및 1N 수성 염산 5 ml의 혼합물에 붓고, 침전물을 흡인 하에 여과하였다. 침전물을 약간의 디클로로메탄에 녹이고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 325 mg의 표제 화합물 (이론치의 69%; 100% 순도)을 수득하였다.

[1228] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.05 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 4.46-4.33 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.72-0.53 (m, 3H), 0.39-0.29 (m, 1H).

[1229] LC-MS (방법 1): R_t = 1.20분; 458 [M+H] $^+$.

[1230] 실시예 105A:

[1231] 에틸 7-클로로-1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



[1232]

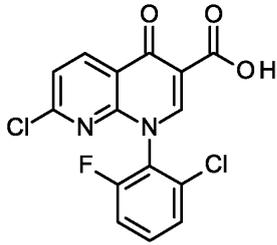
[1233] 30.3 ml 디클로로메탄 중 에틸 2-[(2,6-디클로로피리딘-3-일)카르보닐]-3-에톡시아크릴레이트 (CAS 157373-27-8) 3.88 g (26.6 mmol) 및 2-클로로-6-플루오로아닐린 6.05 g (19.0 mmol)의 용액에 DIPEA 23.2 ml (133 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 탄산칼륨 2.63 g (19.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 DCM 200 ml로 희석하고, 1 M 수성 염산 75 ml로 2회 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 현탁액을 tert-부틸 메틸 에테르 40 ml와 함께 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, tert-부틸 메틸 에테르 10 ml로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 5.70 g의 표제 화합물 (이론치의 64%, 81% 순도)을 수득하였다.

[1234] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 8.88 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.76-7.57 (m, 4H), 4.25 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

[1235] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.86$ 분; 381 $[M+H]^+$.

[1236] 실시예 105B:

[1237] 7-클로로-1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1238]

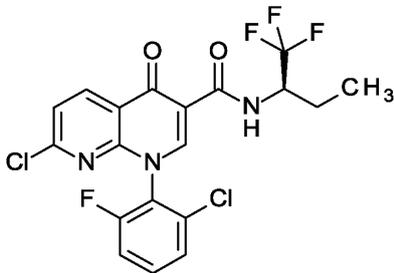
[1239] 물 45 ml 중 에틸 7-클로로-1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트 5.70 g (14.9 mmol)의 초기 충전물에 36% 수성 염산 45 ml 및 THF 45 ml를 첨가하고, 혼합물을 120°C에서 4.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 4.12 g의 표제 화합물 (이론치의 77%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1240] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 13.84 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.78-7.57 (m, 3H).

[1241] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.84$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 352.9$ $[M+H]^+$.

[1242] 실시예 105C:

[1243] 7-클로로-1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1244]

[1245] GP1에 따라서, 7-클로로-1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 1.00 g (2.83 mmol)을 디메틸포름아미드 28.4 ml 중 HATU 1.08 g (2.83 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 1.18 ml (6.80 mmol)의 존재 하에 (2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드 695 mg (4.25 mmol)과 반응시켰다. 반응물을 물 40 ml 및 에틸 아세테이트 60 ml를 첨가함으로써 중결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 및 수성 1N 염산의 혼합물 (1:1, v/v) 40 ml로 세척하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 30 ml로 3회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 1.09 g의 표제 화합물 (이론치의 82%; 99% 순도)을 수득하였다.

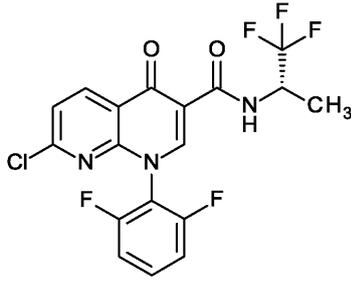
[1246] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.90 (d, 1H), 9.07-9.06 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.77-7.57 (m, 3H), 4.83-4.71 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 3H).

[1247] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.31$ 분; 462 $[M+H]^+$.

[1248] 실시예 106A:

[1249] 7-클로로-1-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리

딘-3-카르복스아미드



[1250]

[1251]

GP1에 따라서, 실시예 85A로부터의 화합물 880 mg (2.61 mmol)을 DMF 26.4 ml 중 HATU 994 mg (2.61 mmol) 및 DIPEA 1.09 ml (6.27 mmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 443 mg (3.92 mmol)과 반응시켰다. 반응물을 물 20 ml 및 에틸 아세테이트 30 ml를 첨가함으로써 종결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 10 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 및 수성 1N 염산의 혼합물 (1:1, v/v) 20 ml로 세척하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 15 ml로 3회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 773 mg의 표제 화합물 (이론치의 68%; 99% 순도)을 수득하였다.

[1252]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.94 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 4.99-4.88 (m, 1H), 1.40 (d, 3H).

[1253]

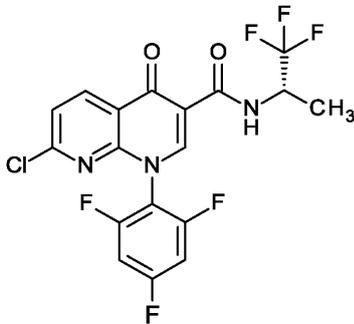
LC-MS (방법 3): R_t = 2.19분; 432 [M+H]⁺.

[1254]

실시예 107A:

[1255]

7-클로로-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1256]

[1257]

GP1에 따라서, 실시예 100B로부터의 화합물 1.00 g (2.82 mmol)을 DMF 28.5 ml 중 HATU 1.07 g (2.82 mmol) 및 DIPEA 1.18 ml (6.77 mmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 478 mg (4.23 mmol)과 반응시켰다. 반응물을 물 25 ml 및 에틸 아세테이트 35 ml를 첨가함으로써 종결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 15 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 및 수성 1N 염산의 혼합물 (1:1, v/v) 25 ml로 세척하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 20 ml로 3회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 751 mg의 표제 화합물 (이론치의 59%; 99% 순도)을 수득하였다.

[1258]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.93 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 5.00-4.86 (m, 1H), 1.40 (d, 3H).

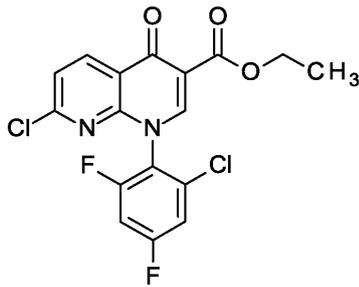
[1259]

LC-MS (방법 1): R_t = 1.26분; 450 [M+H]⁺.

[1260]

실시예 108A:

[1261] 에틸 7-클로로-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



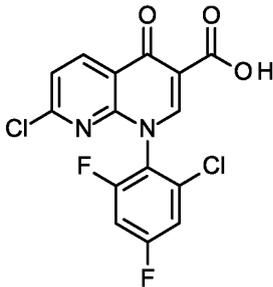
[1262]

[1263] 디클로로메탄 68.2 ml 중 에틸 2-[(2,6-디클로로피리딘-3-일)카르보닐]-3-에톡시아크릴레이트 (CAS 157373-27-8) 13.8 g (43.4 mmol) 및 2-클로로-4,6-디플루오로아닐린 9.93 g (60.7 mmol)의 용액에 DIPEA 52.9 ml (304 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 탄산칼륨 6.00 g (43.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 DCM 600 ml로 희석하고, 1 M 수성 염산 200 ml로 2회 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 현탁액을 tert-부틸 메틸 에테르 80 ml와 함께 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, tert-부틸 메틸 에테르 20 ml로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 15.0 g의 표제 화합물 (이론치의 72%, 83% 순도)을 수득하였다.

[1264] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.91$ 분; 399 $[M+H]^+$.

[1265] 실시예 108B:

[1266] 7-클로로-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1267]

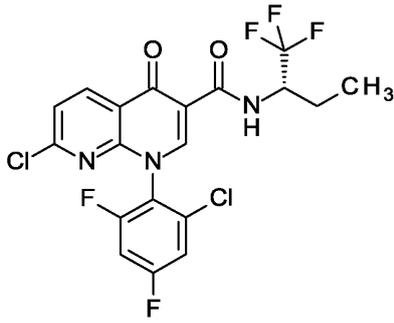
[1268] 물 131 ml 중 에틸 7-클로로-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트 15.0 g (37.6 mmol)의 초기 충전물에 36% 수성 염산 131 ml 및 THF 131 ml를 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 4.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 10.2 g의 표제 화합물 (이론치의 72%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1269] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 13.81 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 7.84-7.73 (m, 3H).

[1270] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.87$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 370.9$ $[M+H]^+$.

[1271] 실시예 108C:

[1272] 7-클로로-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1273]

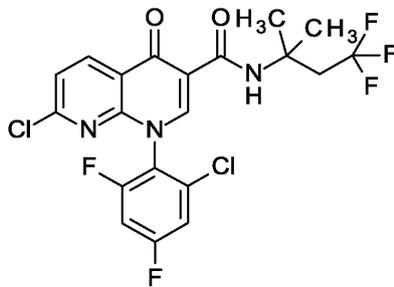
[1274] GP1에 따라서, 7-클로로-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 1.00 g (2.69 mmol)을 디메틸포름아미드 27 ml 중 HATU 1.02 g (2.69 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 657 μ l (3.77 mmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드 513 mg (4.04 mmol)과 반응시켰다. 반응물을 물 40 ml 및 에틸 아세테이트 60 ml를 첨가함으로써 종결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 및 수성 1N 염산의 혼합물 (1:1, v/v) 40 ml로 세척하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 30 ml로 3회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 914 mg의 표제 화합물 (이론치의 71%; 100% 순도)을 수득하였다.

[1275] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.88 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 3H), 4.83-4.71 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.01-0.94 (m, 3H).

[1276] LC-MS (방법 3): R_t = 2.40분; 480 [M+H] $^+$.

[1277] 실시예 109A:

[1278] 7-클로로-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-4-옥소-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1279]

[1280] GP1에 따라서, 7-클로로-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 255 mg (680 μ mol)을 디메틸포름아미드 7 ml 중 HATU 259 mg (680 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 415 μ l (2.38 mmol)의 존재 하에 4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-아민 히드로클로라이드 181 mg (1.02 mmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 1N 수성 염산을 사용하여 pH 1로 조정하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0에서 3분 15% 아세토니트릴에서 15분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 수회 실시하였다. 202 mg의 표제 화합물 (이론치의 60%, 100% 순도)을 수득하였다.

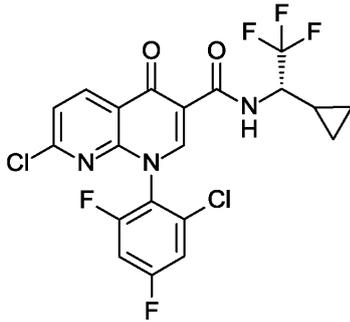
[1281] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.70 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.80-7.72 (m, 3H), 3.03-2.89 (m, 2H), 1.50 (s, 6H).

[1282] LC-MS (방법 3): R_t = 2.41분; 494 [M+H] $^+$.

[1283] 실시예 110A:

[1284] 7-클로로-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1,4-디히

드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1285]

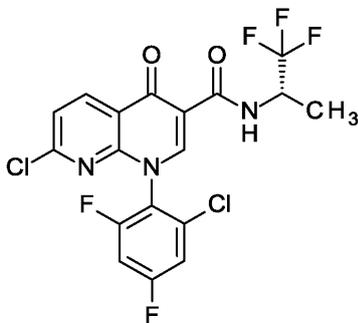
[1286] GP1에 따라서, 7-클로로-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 600 mg (1.62 mmol)을 디메틸포름아미드 16.2 ml 중 HATU 615 mg (1.62 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 676 μ l (3.88 mmol)의 존재 하에 (1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드록로라이드 426 mg (2.43 mmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 물 200 ml 및 1N 수성 염산 16 ml의 혼합물에 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하였다. 침전물을 약간의 디클로로메탄에 녹이고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 633 mg의 표제 화합물 (이론치의 79%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1287] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.05 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 3H), 4.46-4.32 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 1H), 0.71-0.53 (m, 3H), 0.40-0.29 (m, 1H).

[1288] LC-MS (방법 1): R_t = 1.23분; 492 [M+H] $^+$.

[1289] 실시예 111A:

[1290] 7-클로로-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1291]

[1292] GP1에 따라서, 7-클로로-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 5.00 g (13.5 mmol)을 디메틸포름아미드 135 ml 중 HATU 5.12 g (13.5 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 5.63 ml (32.3 mmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 히드록로라이드 1.83 g (16.2 mmol)와 반응시켰다. 반응 혼합물을 물 135 ml 및 1N 수성 염산 600 ml의 혼합물에 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하였다. 침전물을 디클로로메탄 12 ml에 녹이고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 4.12 g의 표제 화합물 (이론치의 65%, 99% 순도)을 수득하였다.

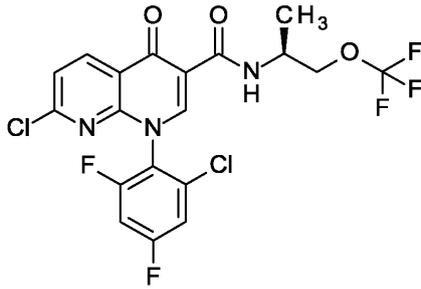
[1293] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.94 (d, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 3H), 4.98-4.86 (m, 1H), 1.42-1.38 (m, 3H).

[1294] LC-MS (방법 1): R_t = 1.21분; 466 [M+H] $^+$.

[1295] 실시예 112A:

[1296] 7-클로로-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2S)-1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-일]-1,4-디히드로-

1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1297]

[1298]

GP1에 따라서, 7-클로로-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 264 mg (704 μ mol)을 디메틸포름아미드 7 ml 중 HATU 268 mg (704 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 294 μ l (1.69 mmol)의 존재 하에 (2S)-1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-아민 히드로클로라이드 190 mg (1.06 mmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 물 42 ml 및 1N 수성 염산 6 ml의 혼합물에 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하였다. 침전물을 디클로로메탄에 녹이고, 상을 분리하고, 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 299 mg의 표제 화합물 (이론치의 86%; 100% 순도)을 수득하였다.

[1299]

1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.76-9.61 (m, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.80-7.72 (m, 3H), 4.43-4.31 (m, 1H), 4.24-4.14 (m, 2H), 1.30-1.22 (m, 3H).

[1300]

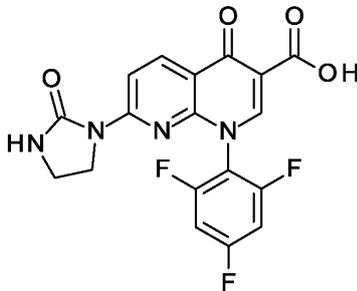
LC-MS (방법 3): R_t = 2.32분; 496 [M+H] $^+$.

[1301]

실시예 113A:

[1302]

4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1303]

[1304]

GP2에 따라서, 실시예 100B로부터의 화합물 15.0 g (42.3 mmol)을 1,4-디옥산 400 ml 중 탄산칼륨 14.6 g (106 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 190 mg (846 μ mol) 및 Xantphos 979 mg (1.69 mmol)의 존재 하에 이미다졸린-2-온 25.5 g (296 mmol)과 반응시켰다. 혼합물을 90°C에서 2.5시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 현탁액을 물로 교반하고, 묽은 수성 염산을 사용하여 pH2로 조정하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하였다. 잔류물을 아세토니트릴 중에서 교반하고, 흡인 하에 여과하고, 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 15.0 g (이론치의 88%)을 수득하였다.

[1305]

1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 14.7 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.63-8.47 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 3.64-3.55 (m, 2H).

[1306]

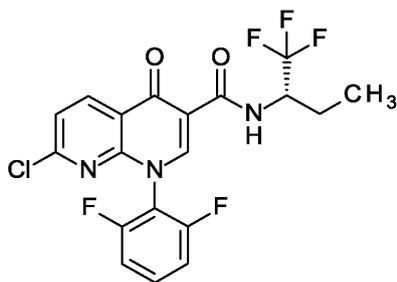
LC-MS (방법 3): R_t = 1.37분; 405 [M+H] $^+$.

[1307]

실시예 114A:

[1308]

7-클로로-1-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1309]

[1310]

GP1에 따라서, 실시예 85A로부터의 화합물 1.00 g (2.97 mmol)을 디메틸포름아미드 30 ml 중 HATU 1.13 g (2.97 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 1.24 ml (7.13 mmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 566 mg (4.46 mmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 물 20 ml 및 에틸 아세테이트 30 ml로 희석하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 10 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 1N 수성 염산 및 포화 수성 염화암모늄 용액의 혼합물 20 ml로 세척하였다. 이어서, 이를 포화 수성 염화나트륨 용액 15 ml로 3회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에 용매를 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 10 ml에 녹이고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 884 mg의 표제 화합물 (이론치의 66%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1311]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.89 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.80-7.71 (m, 2H), 7.50-7.43 (m, 2H), 4.84-4.70 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.75-1.61 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[1312]

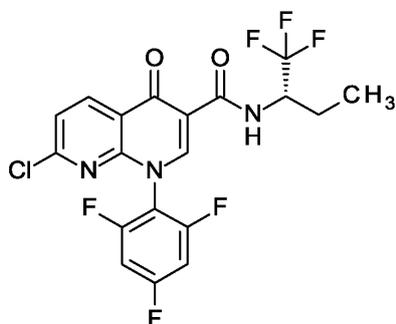
LC-MS (방법 1): R_t = 1.20분; MS (ESIpos) m/z 446 [M+H] $^+$.

[1313]

실시예 115A:

[1314]

7-클로로-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1315]

[1316]

GP1에 따라서, 실시예 100B로부터의 화합물 2.00 g (5.64 mmol)을 디메틸포름아미드 57 ml 중 HATU 2.14 g (5.64 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 3.34 ml (19.2 mmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 1.11 g (6.77 mmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 물 75 ml 및 에틸 아세테이트 100 ml로 희석하고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 50 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 1N 수성 염산 및 포화 수성 염화암모늄 용액의 혼합물 60 ml로 세척하였다. 이어서, 이를 포화 수성 염화나트륨 용액 20 ml로 3회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄에 녹이고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 1.28 g의 표제 화합물 (이론치의 49%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1317]

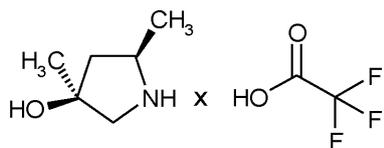
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.88 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 4.84-4.71 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[1318]

LC-MS (방법 3): R_t = 2.30분; MS (ESIpos) m/z 464 [M+H] $^+$.

[1319] 실시예 116A:

[1320] (3S,5R)-3,5-디메틸피롤리딘-3-올 트리플루오로아세트산



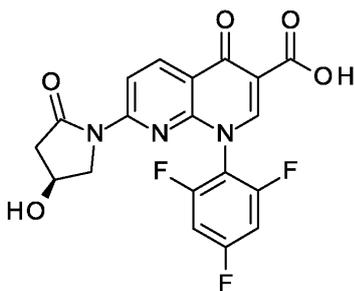
[1321]

[1322] 디클로로메탄 1.5 ml 중 tert-부틸 (2R,4S)-4-히드록시-2,4-디메틸피롤리딘-1-카르바메이트 100 mg (464 μmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 500 μl (6.49 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄 5 ml로 3회의 공증발시켰다. 98.6 mg (이론치의 88%, 95% 순도)의 표제 화합물을 수득하였다.

[1323] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 9.10 (br. s, 1H), 8.68 (br. s, 1H), 5.22 (br. s, 1H), 3.76-3.63 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.12 (dd, 1H), 1.62 (ddd, 1H), 1.34 (d, 3H), 1.32 (s, 3H).

[1324] 실시예 117A:

[1325] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



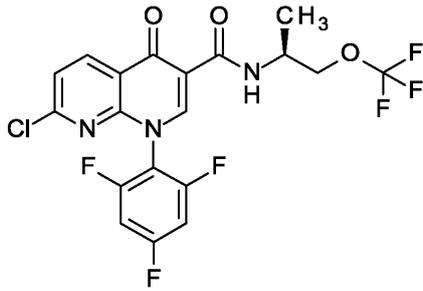
[1326]

[1327] GP2에 따라서, 실시예 100B로부터의 화합물 50.0 g (141 mmol)을 80°C에서 1,4-디옥산 1000 ml 중 탄산칼륨 29.2 g (211 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 6.33 g (28.2 mmol) 및 Xantphos 16.3 g (28.2 mmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 17.1 g (169 mmol)과 1.5시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 빙수, 염산 및 에틸 아세테이트의 혼합물 중에서 교반함으로써 추출하였다. 혼합물을 규조토를 통해 흡인 하에 여과하고, 유기 상을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고, 최종 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴과 혼합하고, 냉각시키고, 흡인 하에 여과하고, 침전물을 차가운 아세토니트릴로 세척하였다. 48 g의 표제 화합물 (이론치의 81%, 97% 순도)을 수득하였다.

[1328] LC-MS (방법 3): R_t = 1.33분; MS (ESIpos) m/z 420 [M+H]⁺.

[1329] 실시예 118A:

[1330] 7-클로로-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2S)-1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1331]

[1332]

GP1에 따라서, 실시예 100B로부터의 화합물 250 mg (698 μmol)을 디메틸포름아미드 7 ml 중 HATU 265 mg (698 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 292 μl (1.68 mmol)의 존재 하에 (2S)-1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-아민 히드록로라이드 188 mg (1.05 mmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 물 42 ml 및 1N 수성 염산 6 ml의 혼합물에 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하였다. 침전물을 디클로로메탄에 녹이고, 상을 분리하고, 유기상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 226 mg의 표제 화합물 (이론치의 68%; 100% 순도)을 수득하였다.

[1333]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.63 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 1.26 (d, 3H).

[1334]

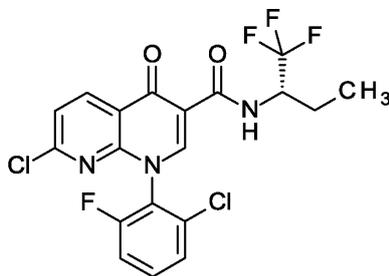
LC-MS (방법 1): R_t = 1.21분; MS (ESIpos) m/z 480 [M+H] $^+$.

[1335]

실시예 119A:

[1336]

7-클로로-1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1337]

[1338]

GP1에 따라서, 실시예 105B로부터의 화합물 500 mg (1.42 mmol)을 14.2 ml 중 HATU 538 mg (1.42 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 592 μl (3.40 mmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 히드록로라이드 347 mg (2.12 mmol)와 반응시켰다. 반응 혼합물을 물 50 ml 및 1N 수성 염산 15 ml의 용액에 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 침전물을 디클로로메탄 10 ml 중에 용해시키고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 496 mg의 표제 화합물 (이론치의 75%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1339]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.90 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.81-7.56 (m, 4H), 4.84-4.70 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 3H).

[1340]

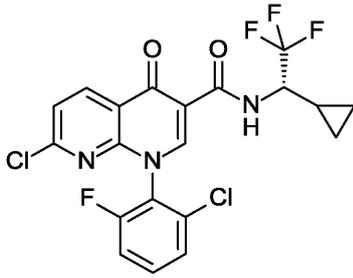
LC-MS (방법 3): R_t = 2.33분; 462 [M+H] $^+$.

[1341]

실시예 120A:

[1342]

7-클로로-1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1343]

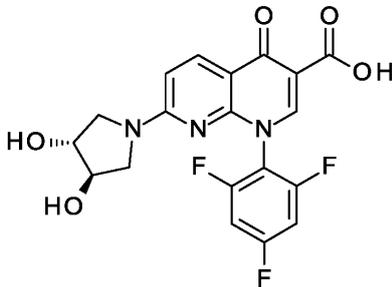
[1344] GP1에 따라서, 실시예 105B로부터의 화합물 250 mg (708 μmol)을 디메틸포름아미드 7.1 ml 중 HATU 269 mg (708 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 296 μl (1.70 mmol)의 존재 하에 (1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드록로라이드 186 mg (1.06 mmol)와 반응시켰다. 반응 혼합물을 물 25 ml 및 1N 수성 염산 8ml의 용액에 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 건조시켰다. 침전물을 디클로로메탄 8 ml 중에 용해시키고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 250 mg의 표제 화합물 (이론치의 74%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1345] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.06 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.77-7.57 (m, 3H), 4.45-4.32 (m, 1H), 1.31-1.20 (m, 1H), 0.73-0.53 (m, 3H), 0.40-0.30 (m, 1H).

[1346] LC-MS (방법 3): R_t = 2.35분; 474 [M+H] $^+$.

[1347] 실시예 121A:

[1348] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1349]

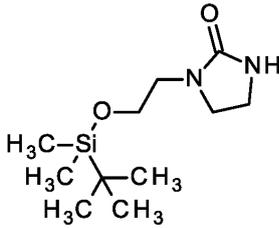
[1350] GP3에 따라서, 실시예 100B로부터의 화합물 10.0 g (28.2 mmol)을 디메틸포름아미드 150 ml 중 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 히드록로라이드 4.46 g (31.0 mmol, 97% 순도) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 17.2 ml (98.7 mmol)와 반응시켰다. 혼합물을 물 350 ml, 1N 수성 염산 150 ml 및 에틸 아세테이트 250 ml로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 250 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포스페이트 완충제 용액 (물 1000 ml, pH 7 중 3.52 g 인산이수소칼륨, 7.26 g 이나트륨 히드록젠포스페이트 2수화물) 250 ml 및 포화 수성 염화나트륨 용액 250 ml로 2회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 약 100 ml의 부피로 농축시켰다. tert-부틸 메틸 에테르 250 ml를 교반하면서 천천히 적가하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 10.8 g (이론치의 91%, LC/MS에 의해 100%)의 표제 화합물을 수득하였다. NMR에 의해, 생성물은 여전히 미량의 에틸 아세테이트를 함유하였으나, 추가 정제 없이 사용하였다.

[1351] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 15.23 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.62-7.54 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.06 (br. s, 1H, 부분적으로 에틸 아세테이트의 공명 아래), 3.94 (br. s, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.27 (dd, 1H), 3.08 (d, 1H).

[1352] LC-MS (방법 3): R_t = 1.68분; m/z = 563 [M+H] $^+$.

[1353] 실시예 122A:

[1354] 1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)이미다졸리딘-2-온



[1355]

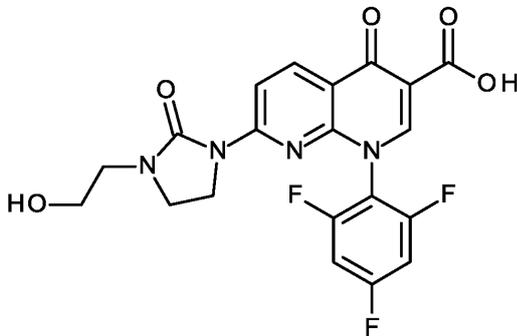
[1356] 0℃에서 디메틸포름아미드 7.75 ml 중 1-(2-히드록시에틸)이미다졸리딘-2-온 (CAS: 3699-54-5) 1.00 g (7.68 mmol) 및 이미다졸 628 mg (9.22 mmol)의 용액에 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 1.27 g (8.45 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 모든 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 물 10 ml를 잔류물에 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 1.24 g의 표제 화합물 (이론치의 66%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1357] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 6.24 (br. s, 1H), 3.64 (t, 2H), 3.41-3.36 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 2H), 3.11 (t, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.04 (s, 6H).

[1358] LC-MS (방법 3): R_t = 1.78분; m/z = 245 [M+H]⁺.

[1359] 실시예 123A:

[1360] 7-[3-(2-히드록시에틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1361]

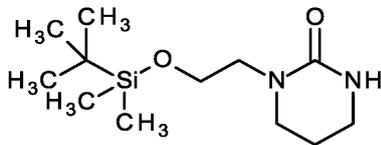
[1362] 일반적 절차 2에 따라서, 실시예 100B로부터의 화합물 250 mg (705 μmol)을 디옥산 10 ml 중 탄산칼륨 244 mg (1.76 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 7.9 mg (35 μmol) 및 Xantphos 41 mg (70 μmol)의 존재 하에 실시예 122A로부터의 화합물 190 mg (775 μmol)과 90℃에서 90분 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 수성 1N 염산 15 ml 및 포화 수성 염화나트륨 용액 15 ml에 붓고, 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 50 ml로 2회 추출하고, 합한 유기 상을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 3회 실행하였다. 실릴화 중간체의 수집된 분획을 다시 수성 1N 염산 10 ml와 혼합하고, 40℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 이를 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 3회 실행하여 분리하였다. 생성물 분획을 합하고, 269 mg의 표제 화합물 (이론치의 85%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1363] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14.66 (br. s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 4.75 (br. s, 1H), 3.58-3.46 (m, 6H), 3.28 (t, 2H).

[1364] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.18$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 449$ [M+H]⁺.

[1365] 실시예 124A:

[1366] 1-(2-([tert-부틸(디메틸)실릴]옥시)에틸)테트라히드로피리미딘-2(1H)-온



[1367]

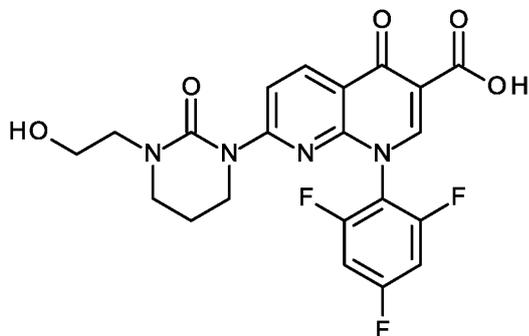
[1368] DMF 4.2 ml 중 1-(2-히드록시에틸)테트라히드로피리미딘-2(1H)-온 (DE1121617, 1962) 600 mg (4.16 mmol) 및 tert-부틸(클로로)디메틸실란 690 mg (4.58 mmol)의 용액에 0°C에서 이미다졸 340 mg (4.99 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 후속적으로, 모든 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물 10 ml와 혼합하고, 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 30 ml로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 732 mg의 표제 화합물 (이론치의 68%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1369] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 6.11 (s, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.30-3.21 (m, 4H), 3.11-3.04 (m, 2H), 1.80-1.72 (m, 2H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (s, 6H).

[1370] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.83$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 259$ [M+H]⁺.

[1371] 실시예 125A:

[1372] 7-[3-(2-히드록시에틸)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1373]

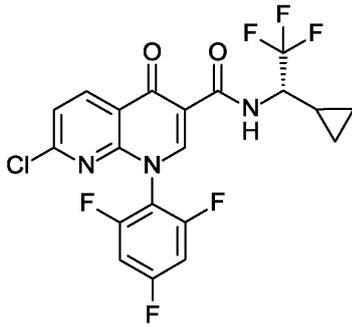
[1374] 일반적 절차에 2에 따르면, 실시예 100B로부터의 화합물 250 mg (705 μ mol)을 디옥산 6.4 ml 중 탄산칼륨 221 mg (1.60 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 7.2 mg (32 μ mol) 및 Xantphos 37 mg (64 μ mol)의 존재 하에 실시예 124A로부터의 화합물 166 mg (641 μ mol)과 90°C에서 90분 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 디옥산 15 ml로 희석하고, 수성 1N 염산 15 ml 및 포화 수성 염화나트륨 용액 15 ml에 붓고, 40°C에서 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 30 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 2회 실행으로 정제하였다. 110 mg의 표제 화합물 (이론치의 26%, 78% 순도)을 수득하였다.

[1375] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14.61 (br. s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 4.71 (t, 1H), 3.58-3.48 (m, 4H), 3.42-3.36 (m, 4H), 1.95-1.86 (m, 2H).

[1376] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.36$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 463$ [M+H]⁺.

[1377] 실시예 126A:

[1378] 7-클로로-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1379]

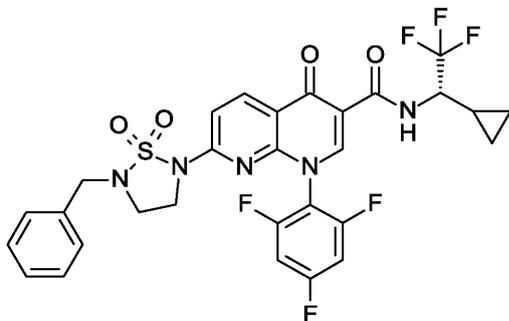
[1380] GP1에 따라서, 실시예 100B로부터의 화합물 2.00 g (5.64 mmol)을 디메틸포름아미드 50 ml 중 HATU 2.14 g (5.64 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 2.36 ml (13.5 mmol)의 존재 하에 (1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드록로라이드 1.09 g (6.20 mmol)과 반응시켰다. 혼합물을 실온에서 추가로 5분 동안 교반한 다음, 반응 혼합물을 물 20 ml에 부었다. 1N 수성 염산 3 ml를 첨가하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하였다. 잔류물을 디클로로메탄 10 ml에 녹이고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 1.82 g의 표제 화합물 (이론치의 68%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1381] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.04 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 4.46-4.33 (m, 1H), 1.30-1.19 (m, 1H), 0.73-0.52 (m, 3H), 0.38-0.29 (m, 1H).

[1382] LC-MS (방법 3): R_t = 2.31분; MS (ESIpos) m/z 476 [M+H] $^+$.

[1383] 실시예 127A:

[1384] 7-(5-벤질-1,1-디옥시도-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



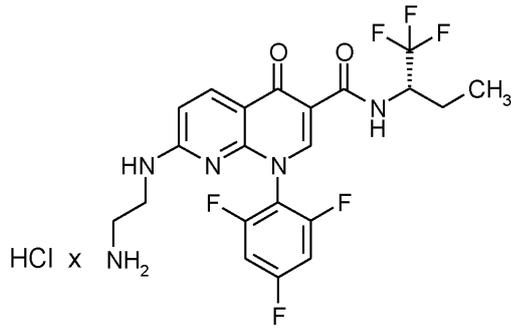
[1385]

[1386] GP2에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 100 mg (210 μmol)을 1,4-디옥산 1.5 ml 중 탄산칼륨 43.6 mg (315 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 4.7 mg (21 μmol) 및 Xantphos 24 mg (42 μmol)의 존재 하에 2-벤질-1,2,5-티아디아졸리딘 1,1-디옥시드 53.5 mg (252 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물의 부피를 감압 하에 감소시키고, 잔류물을 수성 1N 염산 1 ml 및 아세트니트릴 1 ml로 녹이고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 분리하였다. 생성물 분획을 합하고, 104 mg의 표제 화합물 (이론치의 75%, 98.5% 순도)을 수득하였다.

[1387] LC-MS (방법 3): R_t = 2.39분; MS (ESIpos) m/z 652 [M+H] $^+$.

[1388] 실시예 128A:

[1389] 7-[(2-아미노에틸)아미노]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 히드록로라이드



[1390]

[1391]

디메틸포름아미드 11 ml 중 실시예 115A로부터의 화합물 500 mg (1.08 mmol)의 용액에 에탄-1,2-디아민 1.44 ml (21.6 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 45분 동안 교반하였다. 혼합물을 회전 증발에 의해 농축시키고, 수성 염산 6 ml 및 아세트니트릴 4 ml에 녹이고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용리액: 아세트니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 2회 실행으로 정제하였다. 426 mg의 표제 화합물 (이론치의 81%, 100% 순도)을 수득하였다. 수율은 유리 아민을 기준으로 한다.

[1392]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.44 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.38 (br. s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.71-2.59 (m, 2H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).

[1393]

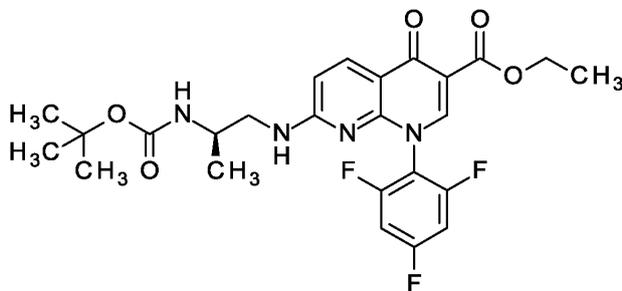
LC-MS (방법 1): R_t = 0.67분; MS (ESIpos) m/z 488 [M+H] $^+$.

[1394]

실시예 129A:

[1395]

에틸 7-((2R)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로필)아미노)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



[1396]

[1397]

디메틸포름아미드 25 ml 중 실시예 100A로부터의 화합물 1.50 g (3.92 mmol)의 용액에 tert-부틸 [(2R)-1-아미노프로판-2-일]카르바메이트 히드로클로라이드 991 mg (4.70 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 2.39 ml (13.7 mmol)를 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 60°C에서 37시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 용액을 물 250 ml에 붓고, 수성 1N 염산을 사용하여 pH 5로 조정하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 1.81 g의 표제 화합물 (이론치의 85%, 95% 순도)을 수득하였다.

[1398]

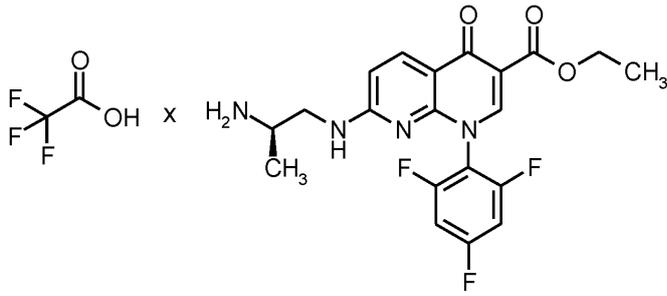
LC-MS (방법 3): R_t = 1.82분; MS (ESIpos) m/z 521 [M+H] $^+$.

[1399]

실시예 129B:

[1400]

에틸 7-([(2R)-2-아미노프로필]아미노)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트 트리플루오로아세테이트



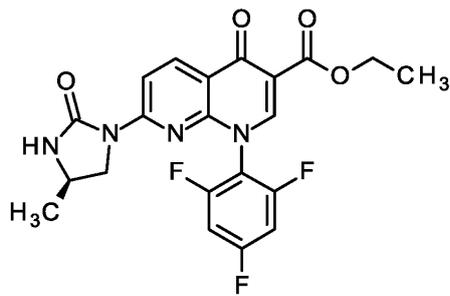
[1401]

[1402] 디클로로메탄 100 ml 중 실시예 129A로부터의 화합물 1.80 g (3.46 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 5.33 ml (69.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 2.5시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 모든 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로 공증발하고, 동결건조시켰다. 표제 화합물 2.50 g (정량적, 99% 순도)을 수득하였다.

[1403] LC-MS (방법 3): $R_t = 0.92$ 분; MS (ESIpos) m/z 421 $[M+H]^+$.

[1404] 실시예 129C:

[1405] 에틸 7-[(4R)-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



[1406]

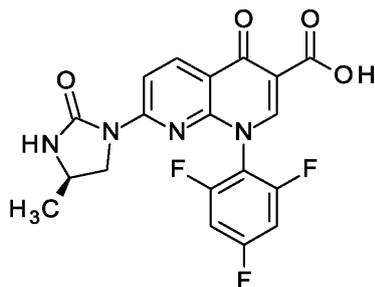
[1407] 디메틸포름아미드 103 ml 중 실시예 129B로부터의 화합물 2.50 g (4.68 mmol)의 용액에 탄산칼륨 647 mg (4.68 mmol) 및 1,1'-카르보닐다이미다졸 1.90 g (11.7 mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 6 시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 600 ml에 붓고, 수성 1N 염산 5 ml를 첨가하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 1.20 g의 표제 화합물 (이론치의 59%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1408] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 8.79 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 4.23 (q, 2H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.12-3.02 (m, 1H), 1.28 (t, 3H), 1.12 (d, 3H).

[1409] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.86$ 분; MS (ESIpos) m/z 447 $[M+H]^+$.

[1410] 실시예 129D:

[1411] 7-[(4R)-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1412]

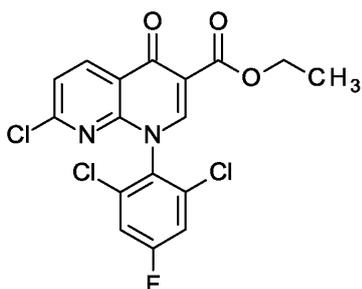
[1413] 물 8 ml 중 실시예 129C로부터의 화합물 1.19 g (2.67 mmol)의 초기 충전물에 36% 수성 염산 8 ml 및 THF 8 ml를 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 100 ml를 첨가하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 994 mg의 표제 화합물 (이론치의 87%, 97% 순도)을 수득하였다.

[1414] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.49$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 419$ [M+H]⁺.

[1415] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 14.65 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 1H), 1.13 (d, 3H).

[1416] 실시예 130A:

[1417] 에틸 7-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



[1418]

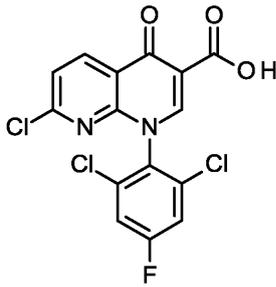
[1419] 30 ml DCM 중 에틸 2-[(2,6-디클로로피리딘-3-일)카르보닐]-3-에톡시아크릴레이트 (CAS 157373-27-8) 6.07 g (19.1 mmol) 및 2,6-디클로로-4-플루오로아닐린 4.81 g (26.7 mmol)의 용액에 DIPEA 23.3 ml (134 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 탄산칼륨 2.64 g (19.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 밤새 가열하였다. 혼합물을 DCM 200 ml로 희석하고, 1 M 수성 염산 75 ml로 2회 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 수득된 현탁액을 tert-부틸 메틸 에테르 40 ml와 함께 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, tert-부틸 메틸 에테르 10 ml로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 3.81 g의 표제 화합물 (이론치의 45%, 94% 순도)을 수득하였다.

[1420] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.04$ 분; MS (ESIpos) m/z 415 [M+H]⁺.

[1421] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.88 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.69 (d, 1H), 4.25 (q, 2H), 1.28 (t, 3H).

[1422] 실시예 130B:

[1423] 7-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



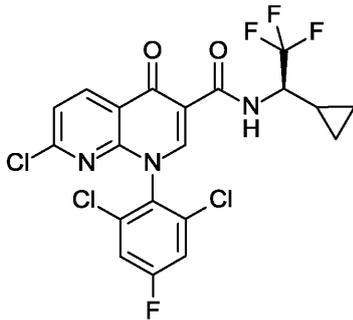
[1424]

[1425] 물 38 ml 중 실시예 130A 3.81 g (8.62 mmol, 94% 순도)으로부터의 화합물의 초기 충전물에 36% 수성 염산 38 ml 및 THF 38 ml를 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 4.5시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 200 ml로 희석하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 표제 화합물 3.36 g (정량적, 100% 순도)을 수득하였다.

[1426] LC-MS (방법 §): $R_t = 1.96$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 387 [M+H]^+$.

[1427] 실시예 130C:

[1428] 7-클로로-N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1429]

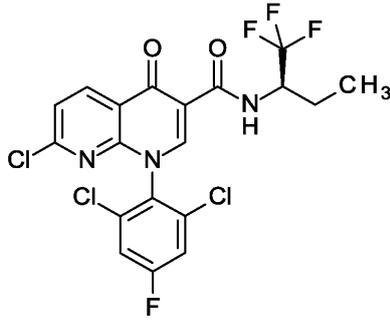
[1430] GP1에 따라서, 실시예 130B로부터의 화합물 460 mg (1.18 mmol)을 디메틸포름아미드 12 ml 중 HATU 447 mg (1.18 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 491 μ l (2.82 mmol)의 존재 하에 (1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드록로라이드 313 mg (1.76 mmol)와 반응시켰다. 반응물을 물 40 ml 및 에틸 아세테이트 60 ml를 첨가함으로써 종결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 및 수성 1N 염산의 혼합물 (1:1, v/v) 40 ml로 세척하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 30 ml로 3회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 369 mg의 표제 화합물 (이론치의 61%; 99% 순도)을 수득하였다.

[1431] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.6 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 4.44-4.31 (m, 1H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.73-0.52 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

[1432] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.29$ 분; MS (ESIpos) m/z 464 $[M+H]^+$.

[1433] 실시예 131A:

[1434] 7-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1435]

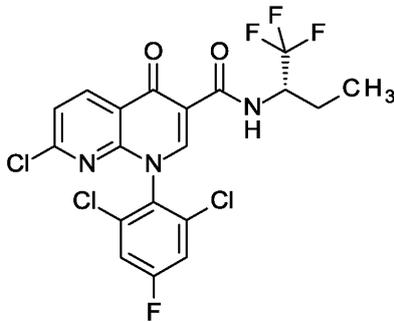
[1436] GP1에 따라서, 실시예 130B로부터의 화합물 1.00 g (2.58 mmol)을 디메틸포름아미드 26 ml 중 HATU 981 mg (2.58 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 1.08 ml (6.19 mmol)의 존재 하에 (2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드 633 mg (3.87 mmol)과 반응시켰다. 반응물을 물 40 ml 및 에틸 아세테이트 60 ml를 첨가함으로써 종결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 및 수성 1N 염산의 혼합물 (1:1, v/v) 40 ml로 세척하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 30 ml로 3회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 1.07 g의 표제 화합물 (이론치의 83%; 99% 순도)을 수득하였다.

[1437] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.90 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 4.84-4.71 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[1438] LC-MS (방법 1): R_t = 1.28분; MS (ESIpos) m/z 496 [M+H] $^+$.

[1439] 실시예 132A:

[1440] 7-클로로-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1441]

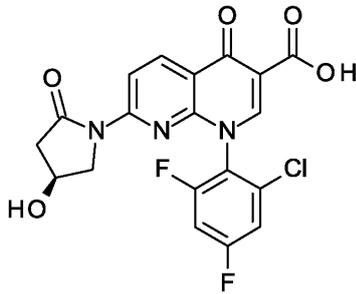
[1442] GP1에 따라서, 실시예 130B로부터의 화합물 900 mg (2.30 mmol)을 디메틸포름아미드 23 ml 중 HATU 874 mg (2.30 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 561 μ l (3.22 mmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 438 mg (3.45 mmol)과 반응시켰다. 반응물을 물 40 ml 및 에틸 아세테이트 60 ml를 첨가함으로써 종결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 및 수성 1N 염산의 혼합물 (1:1, v/v) 40 ml로 세척하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 30 ml로 3회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 425 mg의 표제 화합물 (이론치의 37%; 99% 순도)을 수득하였다.

[1443] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.90 (d, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).

[1444] LC-MS (방법 1): R_t = 1.28분; MS (ESIpos) m/z 496 [M+H] $^+$.

[1445] 실시예 133A:

[1446] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1447]

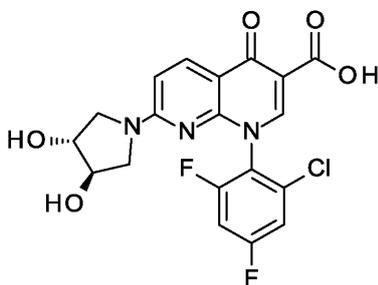
[1448] GP2에 따라서, 실시예 108B로부터의 화합물 1.40 g (3.77 mmol)을 1,4-디옥산 26.8 ml 중 탄산칼륨 782 mg (5.66 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 169 mg (754 μ mol) 및 Xantphos 437 mg (754 μ mol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 458 mg (4.53 mmol)과 80°C에서 1.5시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 빙수, 염산 및 에틸 아세테이트의 혼합물 중에 교반하여 추출하였다. 혼합물을 규조토를 통해 흡인 하에 여과하고, 유기 상을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고, 최종적으로 농축시켰다. 잔류물 152 mg을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 84.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 5%, 99% 순도)을 수득하였다. 대부분의 잔류물을 속슬렛 장치에서 tert-부틸 메틸 에테르로 22시간 동안 추출하고, 회전 증발에 의해 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 3 ml와 함께 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 아세트니트릴 0.5 ml로 3회 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 1.01 g의 표제 화합물 (이론치의 51%, 83% 순도)을 수득하였다.

[1449] LC-MS (방법 1): R_t = 0.76분; MS (ESIpos) m/z 436 [M+H]⁺.

[1450] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 14.41 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 5.35 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H).

[1451] 실시예 134A:

[1452] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1453]

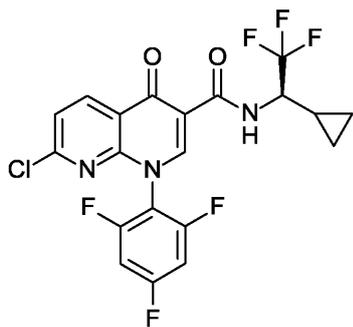
[1454] 디메틸포름아미드 4 ml 중 실시예 108B로부터의 화합물 150 mg (404 μ mol)의 용액에 실온에서 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 히드로클로라이드 69.8 mg (485 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 246 μ l (1.42 mmol)를 첨가하였다. 전환의 완결 시, 혼합물을 1N 수성 염산에 의해 pH 1로 산성화시키고, 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용리액: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 15분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 161 mg의 표제 화합물 (이론치의 90%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1455] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.21$ 분; MS (ESIpos) m/z 438 $[M+H]^+$.

[1456] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 15.23 (br. s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.78-7.67 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 5.28-5.23 (m, 1H), 5.20-5.15 (m, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.37 (d, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 3.08-2.98 (m, 1H).

[1457] 실시예 135A:

[1458] 7-클로로-N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1459]

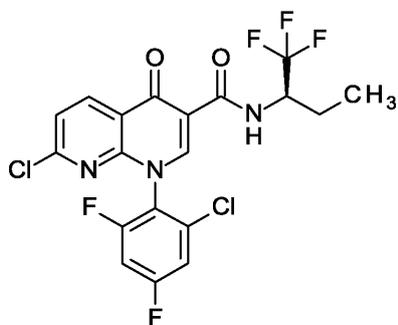
[1460] GP1에 따라서, 실시예 100B로부터의 화합물 500 mg (1.40 mmol)을 디메틸포름아미드 14 ml 중 HATU 531 mg (1.40 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 583 μ l (3.35 mmol)의 존재 하에 (1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드록로라이드 368 mg (2.09 mmol)과 반응시켰다. 반응물을 물 20 ml 및 에틸 아세테이트 30 ml를 첨가함으로써 종결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 및 수성 1N 염산의 혼합물 (1:1, v/v) 20 ml로 세척하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 15 ml로 3회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄 10 ml에 녹이고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 510 mg의 표제 화합물 (이론치의 76%; 99% 순도)을 수득하였다.

[1461] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.04 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 4.43-4.35 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.71-0.52 (m, 3H), 0.37-0.31 (m, 1H).

[1462] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.23$ 분; MS (ESIpos) m/z 476 $[M+H]^+$.

[1463] 실시예 136A:

[1464] 7-클로로-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1465]

[1466] GP1에 따라서, 실시예 108B로부터의 화합물 1.00 g (2.69 mmol)을 디메틸포름아미드 27 ml 중 HATU 1.02 g (2.69 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 1.13 ml (6.47 mmol)의 존재 하에 (2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 히드록로라이드 661 mg (4.04 mmol)과 반응시켰다. 반응물을 물 40 ml 및 에틸 아세테이트 60 ml를

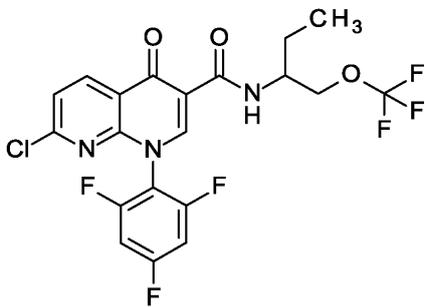
첨가함으로써 종결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 및 수성 1N 염산의 혼합물 (1:1, v/v) 40 ml로 세척하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 30 ml로 3회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄에 녹이고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 1.01 g의 표제 화합물 (이론치의 78%; 100% 순도)을 수득하였다.

[1467] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.92-9.85 (m, 1H), 9.13-9.08 (m, 1H), 8.80-8.74 (m, 1H), 7.83-7.72 (m, 3H), 4.83-4.72 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 3H).

[1468] LC-MS (방법 3): R_t = 2.40분; MS (ESIpos) m/z 480 [M+H] $^+$.

[1469] 실시예 137A:

[1470] 7-클로로-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (라세미체)



[1471]

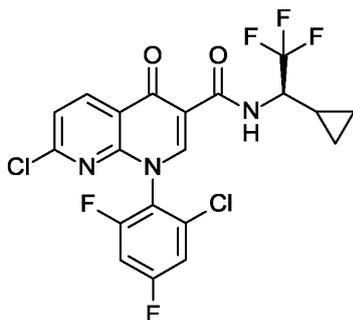
[1472] GP1에 따라서, 실시예 100B로부터의 화합물 200 mg (564 μmol)을 디메틸포름아미드 5.7 ml 중 HATU 241 mg (564 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 236 μl (1.35 mmol)의 존재 하에 1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-아민 히드록로라이드 120 mg (620 μmol)과 반응시켰다. 반응물을 물 10 ml 및 에틸 아세테이트 15 ml를 첨가함으로써 종결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 및 수성 1N 염산의 혼합물 (1:1, v/v) 40 ml로 세척하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 30 ml로 3회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄에 녹이고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 188 mg의 표제 화합물 (이론치의 67%; 99% 순도)을 수득하였다.

[1473] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.60 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 4.28-4.14 (m, 3H), 1.76-1.53 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

[1474] LC-MS (방법 1): R_t = 1.23분; MS (ESIpos) m/z 494 [M+H] $^+$.

[1475] 실시예 138A:

[1476] 7-클로로-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1477]

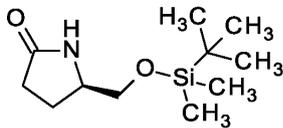
[1478] GP1에 따라서, 실시예 108B로부터의 화합물 640 mg (1.72 mmol)을 디메틸포름아미드 17.3 ml 중 HATU 656 mg (1.72 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 721 μ l (4.14 mmol)의 존재 하에 (1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드로클로라이드 459 mg (2.59 mmol)과 반응시켰다. 반응물을 물 40 ml 및 에틸 아세테이트 60 ml를 첨가함으로써 중결시키고, 상을 분리하였다. 수성 상을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하고, 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 및 수성 1N 염산의 혼합물 (1:1, v/v) 40 ml로 세척하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 30 ml로 3회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄에 녹이고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 635 mg의 표제 화합물 (이론치의 75%; 100% 순도)을 수득하였다.

[1479] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.04 (d, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 7.82-7.71 (m, 3H), 4.46-4.32 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.73-0.52 (m, 3H), 0.39-0.29 (m, 1H).

[1480] LC-MS (방법 3): R_t = 2.41분; 492 [M+H] $^+$.

[1481] 실시예 139A:

[1482] (5R)-5-({tert-부틸(디메틸)실릴}옥시)피롤리딘-2-온



[1483]

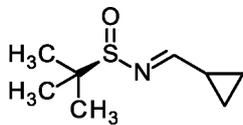
[1484] 디메틸포름아미드 20 ml 중 (5R)-5-(히드록시메틸)피롤리딘-2-온 1.03 g (8.95 mmol) 및 이미다졸 914 mg (13.4 mmol)의 용액에, 0 $^\circ$ C에서 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 1.39 g (8.95 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0 $^\circ$ C에서 30분 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 후속적으로, 모든 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물 100 ml와 혼합하고, 에틸 아세테이트 30 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 30 ml로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 1.56 g의 표제 화합물 (이론치의 76%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1485] ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ [ppm] = 5.70 (br. s, 1H), 3.79-3.72 (m, 1H), 3.63 (dd, 1H), 3.44 (dd, 1H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.06 (s, 6H).

[1486] LC-MS (방법 1): R_t = 0.97분; 230 [M+H] $^+$.

[1487] 실시예 140A:

[1488] N-(시클로프로필메틸렌)-2-메틸프로판-2-(R)-술펜아미드



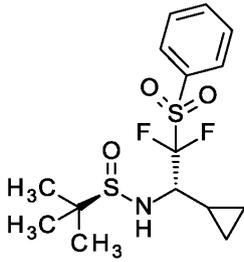
[1489]

[1490] 디클로로메탄 85.6 ml 중 (R)-2-메틸프로판-2-술펜아미드 1.73 g (14.3 mmol) 및 시클로프로판카르브알데히드 2.00 g (28.5 mmol)의 용액에 황산구리 (II) (건조) 6.83 g (42.8 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 18시간 동안 교반한 다음, 셀라이트 3 cm를 통해 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 유기 상을 10% 수성 염화암모늄 용액 10 ml로 2회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 2.47 g의 표제 화합물 (이론치의 86%, 86% 순도)을 수득하였다.

[1491] LC-MS (방법 3): R_t = 1.37분; 174 [M+H] $^+$.

[1492] 실시예 140B:

[1493] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2-디플루오로-2-(페닐술포닐)에틸]-2-메틸프로판-2-(R)-술포아미드



[1494]

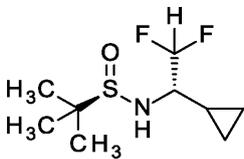
[1495] 실시예 140A의 용액으로부터의 화합물 728 mg (4.20 mmol) 및 디플루오로메틸 페닐 술포 769 mg (4.00 mmol)의 용액에, -78°C에서, 리튬 헥사메틸디실라지드 4.8 ml (4.8 mmol, THF 중 1 M)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 20 분 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화나트륨 용액 20 ml를 첨가함으로써 종결시키고, 혼합물을 에틸 아세테이트 50 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발에 의해 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 4 ml 중에 용해시키고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 화합물 140A로부터의 회수된 반응물을 유사한 방식으로 다시 1회 전환시키고, 생성물 분획을 합하였다. 표제 화합물 897 mg (58%)을 수득하였다.

[1496] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 7.98-7.88 (m, 3H), 7.79-7.73 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 3.43-3.33 (m, 1H), 1.33-1.22 (m, 1H), 0.77-0.48 (m, 4H).

[1497] LC-MS (방법 1): R_t = 0.93분; MS (ESIpos) m/z 366 [M+H] $^+$.

[1498] 실시예 140C:

[1499] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2-디플루오로에틸]-2-메틸프로판-2-(R)-술포아미드



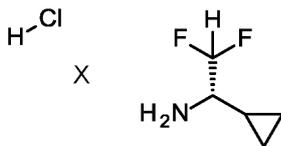
[1500]

[1501] 메탄올 23 ml 중 실시예 140B로부터의 화합물 650 mg (1.78 mmol) 및 소듐 히드로젠포스페이트 1.79 g (12.6 mmol)의 현탁액에, -20°C에서, 소듐 아말감 (5% 소듐) 4.02 g을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 4.5시간 동안 교반하고, 액체를 가만히 따르고, 모든 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하였다. 포화 수성 염화나트륨 용액 15 ml를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 15 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 397 mg의 표제 화합물 (이론치의 98%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1502] LC-MS (방법 1): R_t = 0.79분; MS (ESIpos) m/z 226 [M+H] $^+$.

[1503] 실시예 140D:

[1504] (1S)-1-시클로프로필-2,2-디플루오로에탄아민 히드록로라이드



[1505]

[1506] 메탄올 24.8 ml 중 실시예 140C로부터의 화합물 396 mg (1.76 mmol)의 용액에 염산 6.20 ml (24.8 mmol, 디옥산 중 4N)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 회전 증발에 의해 건조시키고, 디에틸 에테르 8 ml와 함께 교반하고, 원심분리하고, 경사분리하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다.

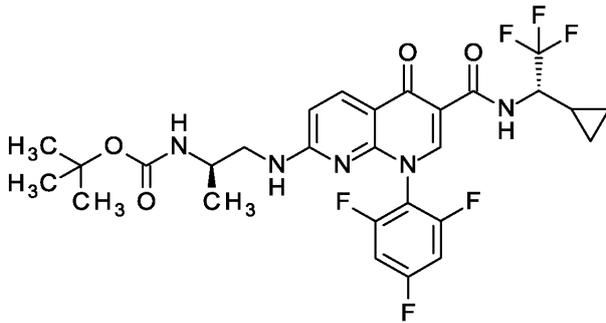
209 mg의 표제 화합물 (이론치의 75%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1507] ^1H NMR (400 MHz, D₂O-d₂) δ [ppm] = 6.28 (t, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 1.13-1.04 (m, 1H), 0.84-0.76 (m, 2H), 0.62-0.46 (m, 2H).

[1508] 광회전: MeOH, 진한 0.4850 g/ 100 ml, λ : 365 nm [-15.12°]

[1509] 실시예 141A:

[1510] tert-부틸 [(2R)-1-{{6-{{(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸}카르바모일)-5-옥소-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일}아미노}프로판-2-일]카르바메이트



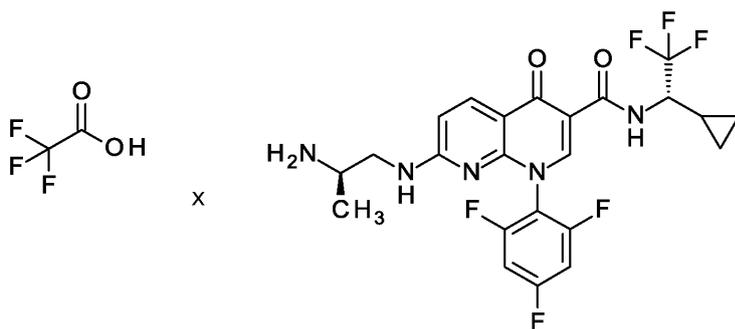
[1511]

[1512] 디메틸포름아미드 3.1 ml 중 실시예 126A로부터의 화합물 150 mg (315 μmol)의 용액에, 실온에서, tert-부틸 [(2R)-1-아미노프로판-2-일]카르바메이트 히드록로라이드 93.0 mg (441 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 225 μl (1.29 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 72시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 아세토니트릴 1 ml 및 물 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 분리하였다. 161 mg의 표제 화합물 (이론치의 83%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1513] LC-MS (방법 3): R_t = 2.24분; MS (ESIpos) m/z 614 [M+H]⁺.

[1514] 실시예 141B:

[1515] 7-{{(2R)-2-아미노프로필}아미노}-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 트리플루오로아세트산



[1516]

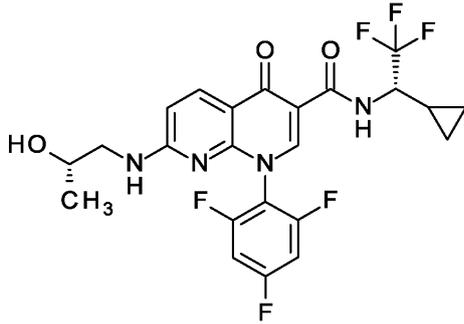
[1517] 디클로로메탄 10 ml 중 실시예 141A로부터의 화합물 166 mg (271 μmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 5.00 ml (64.9 mmol)를 첨가하면서 빙조로 냉각시켰다. 혼합물을 실온에서 추가로 2시간 동안 교반한 다음, 모든 휘발성 성분을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 톨루엔으로 공증발하고, 고진공 하에 건조시켰다. 170 mg의 표제 화합물 (이론치의 99%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1518] LC-MS (방법 3): R_t = 1.32분; MS (ESIpos) m/z 514 [M+H]⁺.

[1519] 실시예 142A:

[1520] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-{{(2S)-2-히드록시프로필}아미노}-4-옥소-1-(2,4,6-트리

플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1521]

[1522]

디메틸포름아미드 3.1 ml 중 실시예 126A로부터의 화합물 150 mg (315 μmol)의 용액에, 실온에서, (2S)-1-아미노프로판-2-올 33.2 mg (441 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 192 μl (1.10 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 48시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 아세토니트릴 1 ml, 물 0.5 ml 및 1N 수성 염산 0.1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 분리하였다. 136 mg의 표제 화합물 (이론치의 83%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1523]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.60 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.21-8.11 (m, 2H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 3.06-2.96 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 1.25-1.15 (m, 1H), 0.83 (d, 3H), 0.69-0.47 (m, 3H), 0.38-0.30 (m, 1H).

[1524]

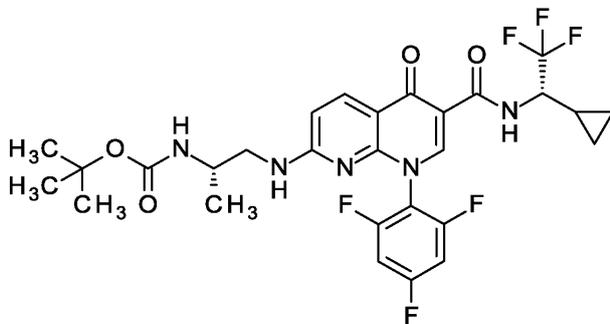
LC-MS (방법 3): R_t = 1.88분; MS (ESIpos) m/z 515 [M+H] $^+$.

[1525]

실시예 143A:

[1526]

tert-부틸 [(2S)-1-{{[6-{{[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]카르바모일}-5-옥소-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]아미노}프로판-2-일]카르바메이트



[1527]

[1528]

디메틸포름아미드 3.1 ml 중 실시예 126A로부터의 화합물 150 mg (315 μmol)의 용액에, 실온에서, tert-부틸 [(2S)-1-아미노프로판-2-일]카르바메이트 히드록로라이드 93.0 mg (441 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 225 μl (1.29 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 72시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 아세토니트릴 0.2 ml 및 물 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 분리하였다. 174 mg의 표제 화합물 (이론치의 89%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1529]

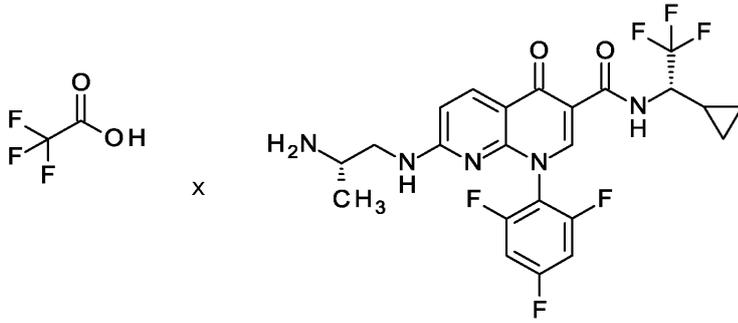
LC-MS (방법 3): R_t = 2.22분; MS (ESIpos) m/z 614 [M+H] $^+$.

[1530]

실시예 143B:

[1531]

7-{{[(2S)-2-아미노프로필]아미노}-N-[[1S]-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 트리플루오로아세트산



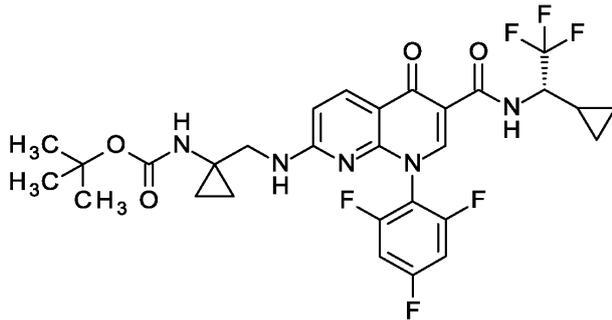
[1532]

[1533] 디클로로메탄 10 ml 중 실시예 143A로부터의 화합물 174 mg (283 μmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 436 μl (5.66 mmol)를 첨가하면서 빙조로 냉각시켰다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 다음, 추가로 10 당량의 트리플루오로아세트산을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔 20 ml로 2회 공증발하고, 고진공 하에 건조시켰다. 185 mg의 표제 화합물 (정량적, 100% 순도)을 수득하였다.

[1534] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.29$ 분; MS (ESIpos) m/z 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1535] 실시예 144A:

[1536] tert-부틸 [1-({[6-({[1(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]카르바모일)-5-옥소-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]아미노}메틸)시클로프로필]카르바메이트



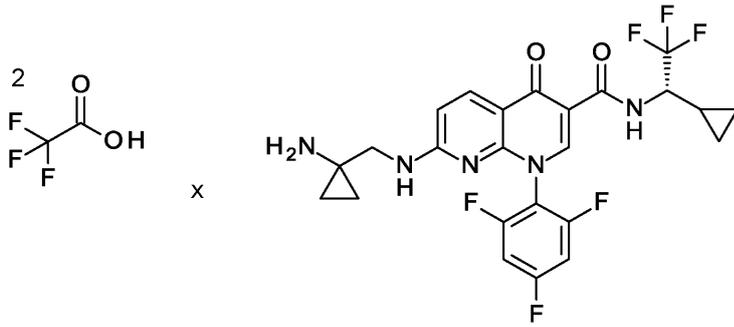
[1537]

[1538] 디메틸포름아미드 3.1 ml 중 실시예 126A로부터의 화합물 150 mg (315 μmol)의 용액에, 실온에서, tert-부틸 [1-(아미노메틸)시클로프로필]카르바메이트 히드로클로라이드 98.3 mg (441 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 225 μl (1.29 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 48시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 아세트ونی트릴 0.2 ml 및 물 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트ونی트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트ونی트릴에서 35분 90% 아세트ونی트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트ونی트릴)에 의해 분리하였다. 171 mg의 표제 화합물 (이론치의 86%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1539] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.30$ 분; MS (ESIpos) m/z 626 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1540] 실시예 144B:

[1541] 7-({[1-(1-아미노시클로프로필)메틸]아미노}-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 비스(트리플루오로아세트이트)



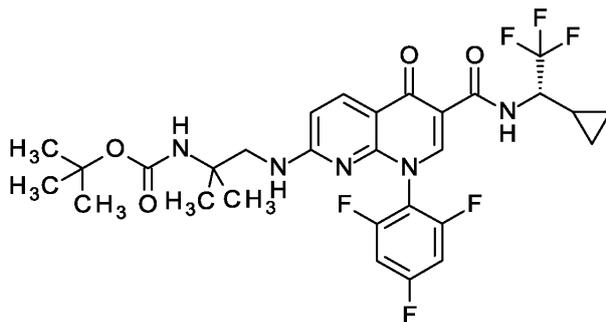
[1542]

[1543] 디클로로메탄 7.9 ml 중 실시예 144A로부터의 화합물 170 mg (272 μmol)의 용액에 빙조로 냉각시키면서 트리플루오로아세트산 419 μl (5.44 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 2.5시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로 공증발하고, 최종적으로 동결건조시켰다. 185 mg의 표제 화합물 (이론치의 89%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1544] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.31$ 분; MS (ESIpos) m/z 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1545] 실시예 145A:

[1546] tert-부틸 (1-([6-((1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸)카르바모일]-5-옥소-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일)아미노)-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트



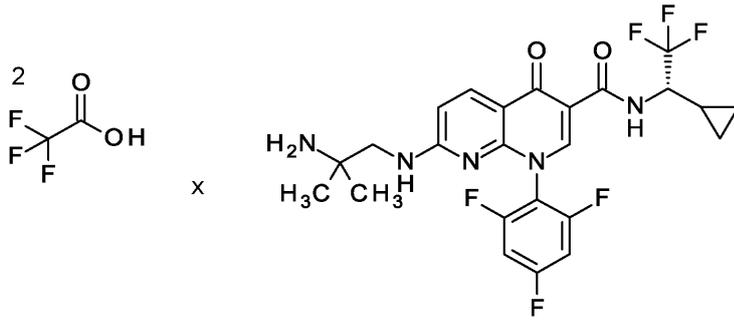
[1547]

[1548] 디메틸포름아미드 3.1 ml 중 실시예 126A로부터의 화합물 150 mg (315 μmol)의 용액에, 실온에서, tert-부틸 (1-아미노-2-메틸프로판-2-일)카르바메이트 히드록로라이드 99.2 mg (441 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 225 μl (1.29 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 48시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 아세트ونی트릴 0.2 ml 및 물 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트ونی트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트ونی트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트ونی트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트ونی트릴)에 의해 분리하였다. 174 mg의 표제 화합물 (이론치의 87%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1549] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.40$ 분; MS (ESIpos) m/z 628 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1550] 실시예 145B:

[1551] 7-[(2-아미노-2-메틸프로필)아미노]-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 비스(트리플루오로아세테이트)



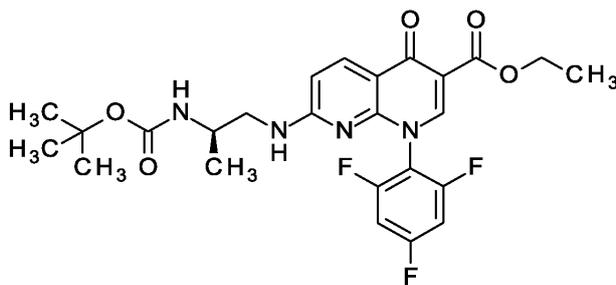
[1552]

[1553] 디클로로메탄 7.9 ml 중 실시예 145A로부터의 화합물 172 mg (274 μ mol)의 용액에 빙조로 냉각시키면서 트리플루오로아세트산 422 μ l (5.48 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 2.5시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로 농증발하고, 최종적으로 동결건조시켰다. 185 mg의 표제 화합물 (이론치의 91%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1554] LC-MS (방법 3): R_t = 1.33분; MS (ESIpos) m/z 528 [M+H]⁺.

[1555] 실시예 146A:

[1556] 에틸 7-((2R)-2-[(tert-부톡시카르보닐)아미노]프로필)아미노)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



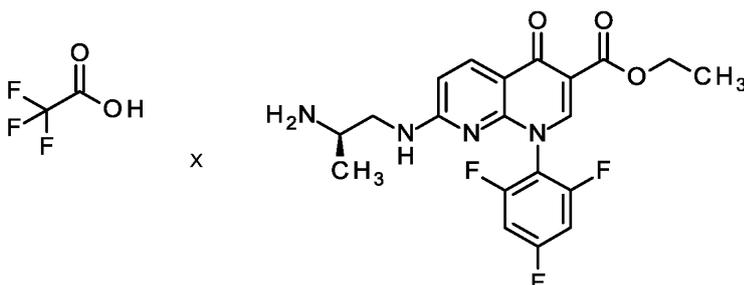
[1557]

[1558] 디메틸포름아미드 25 ml 중 실시예 100A로부터의 화합물 1.50 g (3.92 mmol)의 용액에, 실온에서, tert-부틸 [(2R)-1-아미노프로판-2-일]카르바메이트 히드로클로라이드 991 mg (4.70 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 2.39 ml (13.7 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 60°C에서 37시간 동안 교반하였다. 반응 용액을 물 250 ml에 첨가하고, 1N 수성 염산을 사용하여 pH 5로 조정하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 1.81 g의 표제 화합물 (이론치의 85%, 95% 순도)을 수득하였다.

[1559] LC-MS (방법 3): R_t = 1.82분; MS (ESIpos) m/z 521 [M+H]⁺.

[1560] 실시예 146B:

[1561] 에틸 7-[(2R)-2-아미노프로필)아미노]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트 트리플루오로아세트레이트



[1562]

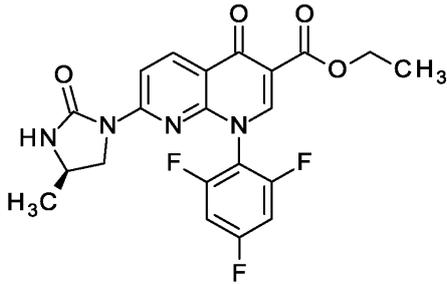
[1563] 디클로로메탄 100 ml 중 실시예 146A로부터의 화합물 1.80 g (3.46 mmol)의 용액에 빙조로 냉각시키면서 트리플

루오로아세트산 5.33 ml (69.2 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 2.5시간 동안 교반하였다. 모든 휘발성 성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 톨루엔으로 공증발하고, 최종적으로 동결건조시켰다. 2.50 g의 표제 화합물 (정량적, 99% 순도)을 수득하였다.

[1564] LC-MS (방법 3): $R_t = 0.92$ 분; MS (ESIpos) m/z 421 $[M+H]^+$.

[1565] 실시예 146C:

[1566] 에틸 7-[(4R)-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



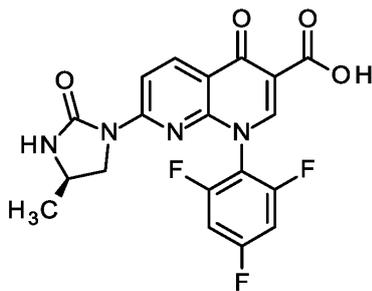
[1567]

[1568] 디메틸포름아미드 103 ml 중 실시예 146B로부터의 화합물 2.50 g (4.68 mmol)의 용액에, 실온에서, 탄산칼륨 647 mg (4.68 mmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 1.89 g (11.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 6시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 용액을 물 600 ml에 첨가하고, 1N 수성 염산 5 ml를 첨가하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 1.20 g의 표제 화합물 (이론치의 57%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1569] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.86$ 분; MS (ESIpos) m/z 447 $[M+H]^+$.

[1570] 실시예 146D:

[1571] 7-[(4R)-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1572]

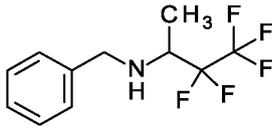
[1573] 물 8 ml 중 실시예 146C로부터의 화합물 1.19 g (2.67 mmol)의 초기 충전물에 36% 수성 염산 8 ml 및 THF 8 ml를 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 100 ml로 희석하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 995 mg의 표제 화합물 (이론치의 87%, 97% 순도)을 수득하였다.

[1574] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.49$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 419$ $[M+H]^+$.

[1575] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 14.65 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.14-3.06 (m, 1H), 1.13 (d, 3H).

[1576] 실시예 147A

[1577] N-벤질-1,1,1,2,2-펜타플루오로부탄-3-아민 (라세미체)



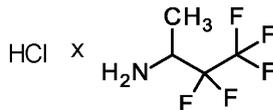
[1578]

[1579] 디클로로메탄 10 ml 중 3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-온 2.00 g (12.2 mmol)의 용액에, 0℃에서, 티타늄 테트라이소프로폭시드 5.40 ml (18.3 mmol) 및 벤질아민 2.66 ml (24.4 mmol) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 90분 동안 교반한 다음, 0℃로 다시 냉각시켰다. 후속적으로, 소듐 시아노보로하이드라이드 2.14 g (34.1 mmol), 메탄올 36 ml 및 3 Å 분자체를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가로 2일 동안 교반하였다. 반응 용액을 약간의 물 및 에틸 아세테이트와 혼합하고, 여과하였다. 여과물을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 2회 세척하고, 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/시클로헥산 1/20)에 의해 2회 정제하고, 1.65 g의 표제 화합물 (이론치의 48%; 91% 순도)을 수득하였다.

[1580] LC-MS (방법 6): $R_t = 2.17$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 254 [M+H]^+$.

[1581] 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.28-7.36 (m, 4H), 7.20-7.27 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.22-3.30 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 1.20 (d, 3H).

[1582] 실시예 147B



[1583]

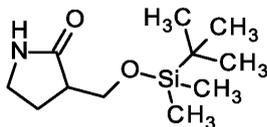
[1584] 1,1,1,2,2-펜타플루오로펜탄-3-아민 히드로클로라이드 (라세미체)

[1585] 메탄올 27.4 ml 중 N-벤질-1,1,1,2,2-펜타플루오로펜탄-3-아민 1.50 g (5.92 mmol)의 용액에 목탄 상 팔라듐 150 mg (10%)을 첨가하고, 수소화를 표준 압력에서 실온에서 6시간 동안 실시하였다. 이어서, 반응 혼합물을 밀리포어 필터를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 이어서, 증류된 용매를 함유하는 수용기를 플라스크로 옮기고, 디옥산 중 4 N 수성 염산과 혼합하고, 다시 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르와 함께 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 456 mg의 표제 화합물 (이론치의 39%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1586] 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.21 (br. s, 3H), 4.40-4.29 (m, 1H), 1.41 (d, 3H).

[1587] 실시예 148A:

[1588] 3-({[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}메틸)피롤리딘-2-온 (라세미체)



[1589]

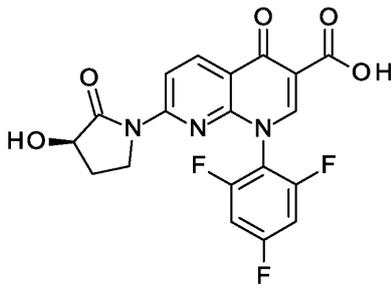
[1590] 디메틸포름아미드 5 ml 중 3-(히드록시메틸)피롤리딘-2-온 110 mg (955 μ mol) 및 이미다졸 97.6 mg (1.43 mmol)의 용액에, 0℃에서, tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 148 mg (955 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 0℃에서 30분 동안 교반하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 후속적으로, 모든 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 물 10 ml와 혼합하고, 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 30 ml로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 115 mg의 표제 화합물 (이론치의 52%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1591] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm] = 5.44 (br. s, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.75 (dd, 1H), 3.35-3.22 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.26-2.06 (m, 2H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (d, 6H).

[1592] LC-MS (방법 3): R_t = 1.81분; MS (ESIpos) m/z 230 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1593] 실시예 149A:

[1594] 7-[(3R)-3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1595]

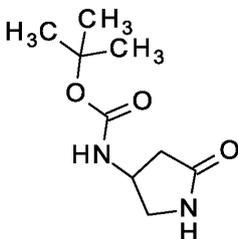
[1596] GP2에 따라서, 실시예 100B로부터의 화합물 270 mg (761 μmol)을 1,4-디옥산 6 ml 중 탄산칼륨 158 mg (1.14 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 17 mg (76 μmol) 및 Xantphos 88.1 mg (152 μmol)의 존재 하에 (3R)-3-히드록시 피롤리딘-2-온 92.4 mg (914 μmol)과 80°C에서 12시간 동안 반응시켰다. 촉매를 혼합물에 다시 1회 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 추가로 5시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 혼합물을 빙수, 염산 및 에틸 아세테이트의 혼합물 중에 교반하여 추출하였다. 혼합물을 규조토를 통해 흡인 하에 여과하고, 유기 상을 물 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 6.5 ml 및 물 0.5 ml 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 159 mg의 표제 화합물 (이론치의 49%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1597] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ [ppm] = 14.37 (br. s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.93 (d, 1H), 4.45-4.36 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1 공명 물 신호 하에 부분적임.

[1598] LC-MS (방법 1): R_t = 0.73분; MS (ESIpos) m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1599] 실시예 151A:

[1600] tert-부틸 (5-옥소피롤리딘-3-일)카르바메이트 (라세미체)



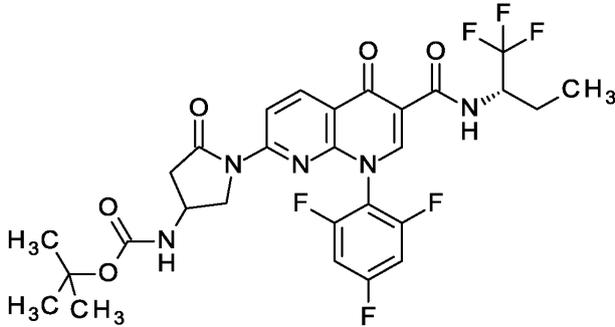
[1601]

[1602] 물 1.5 ml 및 디옥산 3.5 ml 중 4-아미노피롤리딘-2-온 히드록로라이드 (라세미체) 100 mg (732 μmol)의 용액에, 실온에서, 탄산수소나트륨 185 mg (2.19 mmol) 및 디-tert-부틸 디카르보네이트 168 mg (769 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물과 혼합하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축시키고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 69.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 47%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1603] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.48$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 201$ $[M+H]^+$

[1604] 실시예 151B:

[1605] tert-부틸 {5-옥소-1-[5-옥소-6-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]카르바모일]-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일}피롤리딘-3-일}카르바메이트 (부분입체이성질체 혼합물)



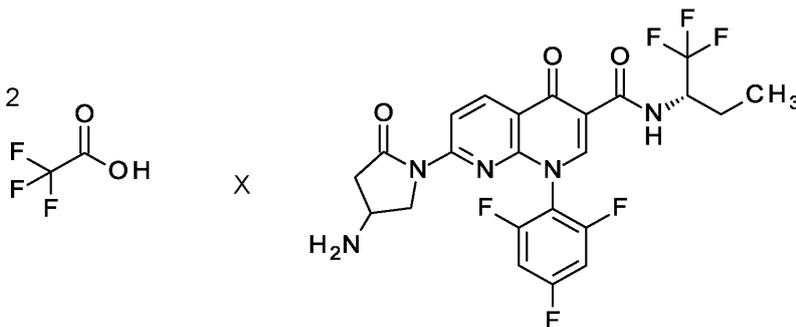
[1606]

[1607] 탄산칼륨 (17.9 mg, 129 μ mol), 아세트산팔라듐 (II) (3.87 mg, 17.2 μ mol) 및 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스포노)크산텐 (9.98 mg, 17.2 μ mol)을 디옥산 4.0 ml 중에서 아르곤 하에 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 실시예 115A로부터의 화합물 (40.0 mg, 86.2 μ mol) 및 실시예 151A로부터의 화합물 (20.7 mg, 103 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 직접 정제용 RP-HPLC (칼럼: 레프로실 125x30; 10 μ , 유량: 50 ml/분, MeCN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 30.7 mg (79% 순도, 이론치의 45%)을 수득하였다.

[1608] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.20$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 628$ $[M+H]^+$.

[1609] 실시예 151C:

[1610] 7-[4-아미노-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (비스)트리플루오로아세테이트 (부분입체이성질체 혼합물)



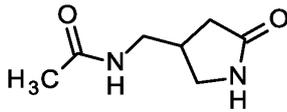
[1611]

[1612] 실시예 151B로부터의 화합물 (30.7 mg, 79% 순도, 38.5 μ mol)을 디클로로메탄 2.0 ml 중에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 (150 μ l, 1.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 RP-HPLC (칼럼: 레프로실 125x30; 10 μ , 유량: 50 ml/분, MeCN/물 / 0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 25.7 mg (95% 순도, 이론치의 84%)을 수득하였다.

[1613] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.72$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 528$ $[M+H]^+$

[1614] 실시예 152A:

[1615] N-[(5-옥소피롤리딘-3-일)메틸]아세트아미드 (라세미체)

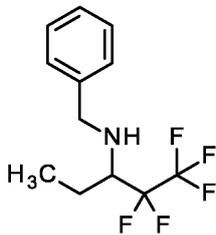


[1616]

[1617] 디클로로메탄 1.0 ml 중 4-(아미노메틸)피롤리딘-2-온 히드록로라이드 (라세미체) (30.0 mg, 199 μ mol)의 초기 충전물에 트리에틸아민 (83 μ l, 600 μ mol)을 첨가하였다. 아세트일 클로라이드 (17 μ l, 240 μ mol)를 반응 혼합물에 0°C에서 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 유기 상을 물로 1회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 11.7 mg을 수득하였으며, 이를 즉시 후속 반응 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1618] 실시예 153A:

[1619] N-벤질-1,1,1,2,2-펜타플루오로펜탄-3-아민 (라세미체)



[1620]

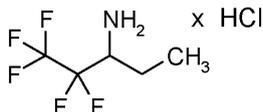
[1621] 디클로로메탄 10 ml 중 1,1,1,2,2-펜타플루오로펜탄-3-온 2.00 g (11.4 mmol)의 용액에, 0°C에서, 티타늄 테트라이소프로폭사이드 5.03 ml (17.0 mmol) 및 벤질아민 2.48 ml (22.7 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 90분 동안 교반한 후, 0°C로 다시 냉각시켰다. 후속적으로, 소듐 시아노보로하이드라이드 2.00 g (31.8 mmol), 메탄올 36 ml 및 3 Å 분자체를 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 추가로 2일 동안 교반하였다. 이어서, 반응 용액을 소량의 물 및 에틸 아세테이트와 혼합하고, 여과하였다. 여과물을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 2회 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/시클로헥산 1/20)에 의해 정제하고, 989 mg의 표제 화합물 (이론치의 25%; 76% 순도)을 수득하였다.

[1622] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.27$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 268$ [M+H]⁺

[1623] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 7.21-7.36 (m, 5H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.49-1.61 (m, 1H), 1.15-1.20 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).

[1624] 실시예 153B:

[1625] 1,1,1,2,2-펜타플루오로펜탄-3-아민 히드록로라이드 (라세미체)



[1626]

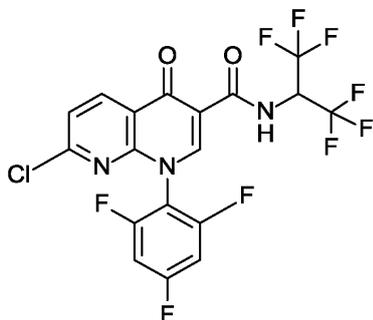
[1627] 메탄올 11.3 ml 중 실시예 153A로부터의 화합물 980 g (2.75 mmol)의 용액에 목탄 상 팔라듐 (10%) 75 mg을 첨가하고, 수소화를 표준 압력 및 실온에서 6시간 동안 실시하였다. 이어서, 반응 혼합물을 밀리포어 필터를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 이어서, 증류된 용매를 함유하는 수용기를 플라스크로 옮기고, 디옥산 중 4 N 수성 염산과 혼합하고, 다시 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르와 함께 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 379 mg의 표제 화합물 (이론치의 65%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1628] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 8.97 (br. s, 3H), 4.16-4.28 (m, 1H), 1.67-1.94 (m, 2H), 1.05 (t,

3H).

[1629] 실시예 154A:

[1630] 7-클로로-N-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1631]

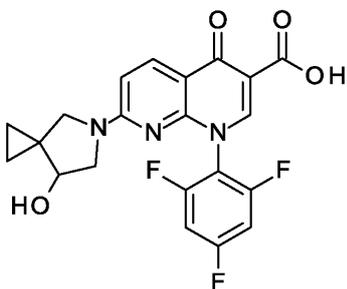
[1632] 에틸 아세테이트 13 ml 중 실시예 100B로부터의 화합물 500 mg (1.41 mmol), 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-아민 259 mg (1.55 mmol) 및 DIPEA 740 μ l (4.20 mmol)의 용액에 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리난 2,4,6-트리옥시드 (T3P, DMF 중 50%) 3.30 ml (5.60 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트에 붓고, 상을 분리하였다. 유기 상을 물로 3회 및 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 약간의 아세토니트릴 중에 용해시키고, 밀리포어 필터를 통해 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125*40 mm, 용매: 아세토니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 물질을 아세토니트릴로부터 재결정화하고, 흡인 하에 여과하고, 약간의 아세토니트릴로 세척하고, 건조시켰다. 432 mg의 표제 화합물 (이론치의 61%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1633] LC-MS (방법 3): R_t = 2.39분; MS (ESIpos): m/z = 504 [M+H]⁺

[1634] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.76 (d, 1 H), 9.26 (s, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.59 - 7.66 (m, 2 H), 6.36 - 6.47 (m, 1 H).

[1635] 실시예 155A:

[1636] 7-[7-히드록시-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 (라세미체)



[1637]

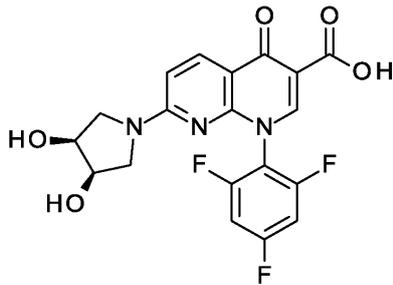
[1638] GP3에 따라서, 실시예 100B로부터의 화합물 500 mg (1.41 mmol)을 DMF 14 ml 중 DIPEA 860 μ l (4.90 mmol)의 존재 하에 5-아자스피로[2.4]헵탄-7-올 히드록로라이드 239 mg (1.55 mmol, 97% 순도)와 반응시켰다. 혼합물을 물, 1 M 수성 염산 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125*40 mm, 용매: 아세토니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하고, 422 mg의 표제 화합물 (이론치의 63%, 90% 순도)을 수득하였다.

[1639] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.60$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 432$ $[M+H]^+$

[1640] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 15.19 (br s, 1 H), 8.99 - 9.04 (m, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.51 - 7.62 (m, 2 H), 6.89 (d, 0.40 H), 6.76 (d, 0.60 H), 5.04 (br s, 1 H), 3.61 - 3.80 (m, 2 H), 3.13 - 3.53 (m, 2.60 H), 2.89 (d, 0.40 H), 0.78 - 0.87 (m, 1 H), 0.45 - 0.63 (m, 3 H).

[1641] 실시예 156A

[1642] 7-[(3R,4S)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1643]

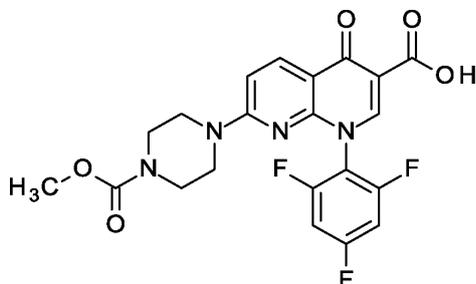
[1644] GP3에 따라서, 실시예 100B로부터의 화합물 500 mg (1.41 mmol)을 DMF 6.3 ml 중 DIPEA 860 μ l (4.90 mmol)의 존재 하에 (3R,4S)-피롤리딘-3,4-디올 히드로클로라이드 236 mg (1.69 mmol)와 반응시켰다. 혼합물을 물, 1 M 수성 염산 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 에틸 아세테이트 및 시클로헥산으로부터 결정화하고, 흡인 하에 여과하고, 약간의 에틸 아세테이트/시클로헥산으로 세척하고, 건조시켰다. 459 mg의 표제 화합물 (이론치의 77%)을 수득하였다.

[1645] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.19$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 422$ $[M+H]^+$

[1646] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 15.21 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 2 H), 6.84 (d, 1 H), 5.07 (d, 1 H), 4.97 (d, 1 H), 4.10 - 4.20 (m, 1 H), 4.00 - 4.07 (m, 1 H), 3.63 (dd, 1 H), 3.24 (dd, 1 H), 3.01 (dd, 1 H).

[1647] 실시예 157A

[1648] 7-[4-(메톡시카르보닐)피페라진-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1649]

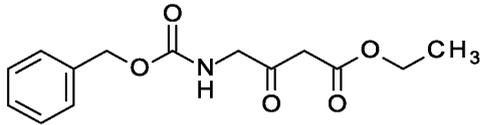
[1650] GP3에 따라서, 실시예 100B로부터의 화합물 500 mg (1.41 mmol)을 DMF 6.3 ml 중 DIPEA 860 μ l (4.90 mmol)의 존재 하에 메틸 피페라진-1-카르복실레이트 244 mg (1.69 mmol)과 반응시켰다. 혼합물을 아세트니트릴, 약간의 물 및 포름산으로 희석하였다. 물질을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 380 mg의 표제 화합물 (이론치의 58%, 98% 순도)을 수득하였다.

[1651] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.63$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 463$ $[M+H]^+$

[1652] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 15.06 (br s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.35 (d, 1 H), 7.58 (t, 2 H), 7.21 (d, 1 H), 3.61 (s, 3 H), 3.51 - 3.59 (m, 4 H), 3.37 - 3.44 (m, 4 H).

[1653] 실시예 158A

[1654] 에틸 4-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-3-옥소부타노에이트



[1655]

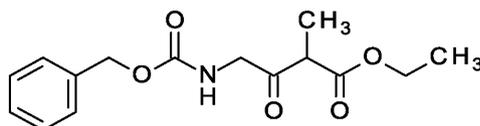
[1656] THF 534 ml 중 N-[(벤질옥시)카르보닐]글리신 15.0 g (71.7 mmol)의 용액에 카르보닐디이미다졸 (CDI) 9.24 g (57.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 빙조로 냉각시키면서, 포타슘 3-에톡시-3-옥소프로파노에이트 9.76 g (57.4 mmol) 및 염화마그네슘 4.95 g (52.0 mmol)을 첨가하였다. 첨가의 완결 시, 교반을 50°C에서 추가로 48시간 동안 계속하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 에틸 아세테이트 및 포화 수성 염화암모늄 용액으로 녹이고, 상을 분리하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-시클로헥산 구배)에 의해 정제하고, 12.7 g의 표제 화합물 (이론치의 60%; 95% 순도)을 수득하였다.

[1657] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.83$ 분; MS (ESIneg): $m/z = 278$ $[M-H]^-$

[1658] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.56 (br t, 1H), 7.25-7.41 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 3.97 (d, 2H), 3.60 (s, 2H), 1.19 (t, 3H).

[1659] 실시예 158B

[1660] 에틸 4-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-2-메틸-3-옥소부타노에이트 (라세미체)



[1661]

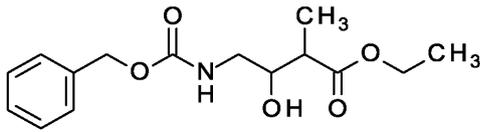
[1662] 아세톤 15 ml 중 에틸 4-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-3-옥소부타노에이트 1.00 g (3.58 mmol), 아이오도메탄 669 μ l (10.7 mmol) 및 탄산칼륨 990 mg (7.16 mmol)의 현탁액을 마이크로웨이브 중에서 50°C에서 2시간 동안 반응시켰다. 마이크로웨이브 조사를 계속하면서, 반응을 45°C에서 추가로 2시간 동안 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 약간의 아세토니트릴 중에 용해시키고, 밀리포어 필터를 통해 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μ m, 125*40 mm, 용매: 아세토니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 2회 실행하여 분리하였다. 536 mg의 표제 화합물 (이론치의 51%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1663] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.87$ 분; MS (ESIneg): $m/z = 292$ $[M-H]^-$

[1664] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.57 (br t, 1H), 7.24-7.40 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.09 (q, 2H), 4.03 (d, 2H), 3.80 (q, 1H), 1.22-1.09 (m, 6H).

[1665] 실시예 158C

[1666] 에틸 4-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-3-히드록시-2-메틸부타노에이트 (부분입체이성질체 혼합물)



[1667]

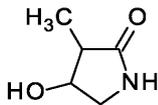
[1668] 메탄올 9.2 ml 중 에틸 4-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-2-메틸-3-옥소부타노에이트 533 mg (1.82 mmol)의 용액에, -78℃에서, 수소화붕소나트륨 96.2 mg (2.54 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 -15℃로 서서히 가온하면서 반응을 모니터링하였다. -15℃에서, 반응을 포화 수성 염화암모늄 용액을 첨가함으로써 종결시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 약간의 아세트니트릴에 녹이고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125*40 mm, 용매: 아세트니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 2회 실행하였다. 398 mg의 표제 화합물 (이론치의 74%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1669] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.80$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 296 [M+H]^+$

[1670] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.26-7.45 (m, 5H), 7.20-7.25 (m, 0.3H), 7.11 (br t, 0.7H), 5.01 (s, 2H), 4.90-4.97 (m, 1H), 3.98-4.08 (m, 2H), 3.81-3.88 (m, 0.3H), 3.63-3.71 (m, 0.7H), 3.11-3.20 (m, 0.7H), 2.93-3.07 (m, 1.3H), 2.40-2.49 (m, 1H), 1.17 (t, 3H), 1.00-1.05 (m, 3H).

[1671] 실시예 158D

[1672] 4-히드록시-3-메틸피롤리딘-2-온 (부분입체이성질체 혼합물)



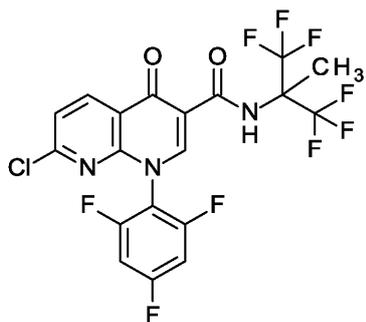
[1673]

[1674] 메탄올 7.2 ml 중 에틸 4-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-3-히드록시-2-메틸부타노에이트 397 mg (1.34 mmol)의 용액에 목탄 상 팔라듐 (10%) 40 mg을 첨가하고, 수소화를 표준 압력 및 실온에서 6시간 동안 실시하였다. 이어서, 반응 혼합물을 밀리포어 필터를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 목적 화합물 211 mg (정량적)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1675] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.80), 0.936 (15.27), 0.954 (16.00), 0.985 (4.68), 1.002 (5.72), 1.010 (9.61), 1.021 (1.34), 1.028 (9.33), 1.038 (1.50), 1.055 (2.69), 1.073 (1.35), 1.158 (4.92), 1.176 (10.33), 1.194 (5.03), 2.004 (1.14), 2.022 (1.44), 2.039 (1.10), 2.225 (1.59), 2.239 (1.71), 2.243 (1.63), 2.257 (1.57), 2.479 (1.15), 2.854 (1.16), 2.868 (1.22), 2.878 (1.29), 2.893 (1.32), 2.958 (1.71), 2.962 (2.91), 2.966 (1.63), 2.984 (1.89), 2.988 (3.22), 2.992 (1.80), 3.317 (5.99), 3.329 (6.86), 3.333 (5.11), 3.336 (4.95), 3.343 (6.27), 3.350 (4.61), 3.355 (6.03), 3.360 (3.76), 3.374 (3.03), 3.377 (2.85), 3.414 (1.25), 3.431 (1.52), 3.449 (1.35), 3.847 (1.23), 3.862 (1.17), 4.018 (1.05), 4.035 (2.89), 4.053 (2.81), 4.071 (0.94), 4.194 (1.14), 4.207 (1.95), 4.219 (1.09), 7.419 (1.14).

[1676] 실시예 159A

[1677] 7-클로로-N-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-메틸프로판-2-일)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1678]

[1679]

에틸 아세테이트 1.6 ml 중 실시예 100B로부터의 화합물 150 mg (423 μ mol), 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-메틸프로판-2-아민 91.9 mg (508 μ mol) 및 DIPEA 220 μ l (1.30 mmol)의 용액에 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리안 2,4,6-트리옥시드 (T3P, DMF 중 50%) 740 μ l (1.30 mmol)를 적가하였다. 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하고, 또 다른 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스포리안 2,4,6-트리옥시드 (T3P, DMF 중 50%) 370 μ l (0.65 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80°C에서 추가로 64시간 동안 교반한 다음, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세토니트릴, 약간의 물 및 포름산 중에 용해시키고, 밀리포어 필터를 통해 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125*40 mm, 용매: 아세토니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 76.3 mg의 표제 화합물(이론치의 35%)을 수득하였다.

[1680]

LC-MS (방법 3): R_t = 2.46분; MS (ESIpos): m/z = 518 [M+H]⁺

[1681]

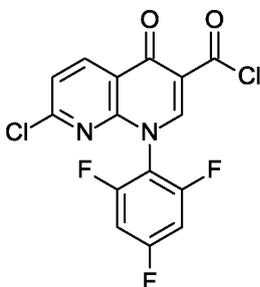
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.96 (s, 1 H), 9.18 (s, 1 H), 8.79 (d, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.62 (t, 2 H), 2.08 (s, 3 H).

[1682]

실시예 160A

[1683]

7-클로로-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르보닐 클로라이드



[1684]

[1685]

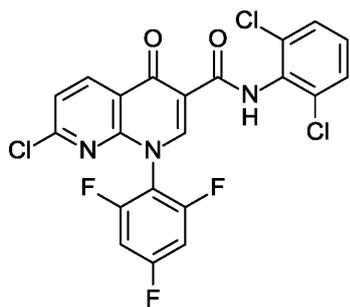
THF 18 ml 중 실시예 100B로부터의 화합물 800 mg (2.26 mmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 490 μ l (6.70 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 추가로 2시간 동안 교반한 다음, 모든 휘발성 성분을 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가의 후처리 없이 사용하였다 (전환율을 정량적으로 추정하였음).

[1686]

실시예 160B

[1687]

7-클로로-N-(2,6-디클로로페닐)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1688]

[1689] 디클로로메탄 47 ml 중 7-클로로-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르보닐 클로라이드 840 mg (2.25 mmol)의 용액에, 실온에서, 트리에틸아민 940 μ l (6.80 mmol) 및 2,6-디클로로아닐린 438 mg (2.70 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 50°C에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 디클로로메탄에 녹이고, 1 M 수성 염산으로 2회 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/시클로헥산 = 1/1)에 의해 정제하였다. 544 mg의 표제 화합물 (이론치의 48%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1690]

LC-MS (방법 3): $R_t = 2.35$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 498$ [M+H]⁺

[1691]

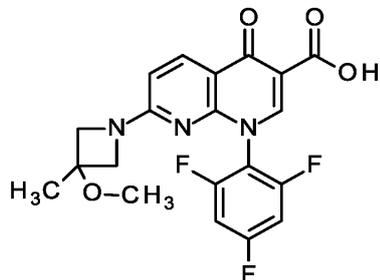
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.34 (s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.81 (d, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 4 H), 7.36 - 7.43 (m, 1 H).

[1692]

실시예 161A

[1693]

7-(3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1694]

[1695] GP3에 따라서, 실시예 100B로부터의 화합물 91.3 mg (257 μ mol)을 DMF 1.2 ml 중 DIPEA 160 μ l (900 μ mol)의 존재 하에 3-메톡시-3-메틸아제티딘 히드록로라이드 42.5 mg (309 μ mol)과 반응시켰다. 반응물을 아세트니트릴, 약간의 물 및 포름산을 첨가함으로써 종결시키고, 혼합물을 밀리포어 필터를 통해 여과하고, 조 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125*40 mm, 용매: 아세트니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하고, 72.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 63%, 93% 순도)을 수득하였다.

[1696]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.83$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 420$ [M+H]⁺

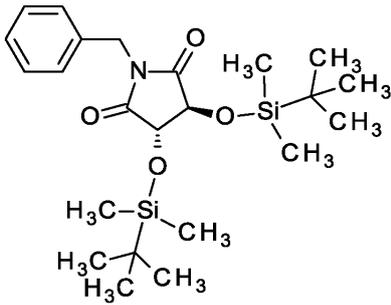
[1697]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 15.14 (br s, 1 H), 9.01 (s, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 7.52 - 7.60 (m, 2 H), 6.70 (d, 1 H), 3.48 - 4.18 (m, 4 H), 3.16 (s, 3 H), 1.41 (s, 3 H).

[1698]

실시예 162A

[1699] (3S,4S)-1-벤질-3,4-비스[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]피롤리딘-2,5-디온



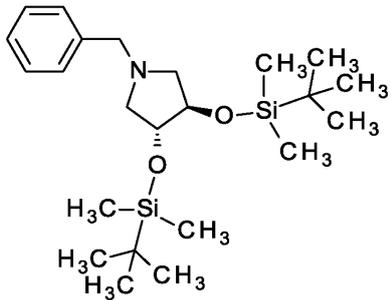
[1700]

[1701] DMF 19.2 ml 중 (3S,4S)-1-벤질-3,4-디히드록시피롤리딘-2,5-디온 1.03 g (4.65 mmol) 및 이미다졸 949 mg (13.9 mmol)의 용액에 tert-부틸디메틸실릴 클로라이드 1.76 g (11.7 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 반응물을 물과 혼합하고, 디클로로메탄으로 3회 추출하였다. 유기 상을 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/시클로헥산 = 1/4)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 1.57 g (이론치의 75%)을 수득하였다.

[1702] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 7.25-7.36 (m, 5H), 4.80 (s, 2H), 4.53 (dd, 2H), 0.91 (s, 18H), 0.17 (s, 6H), 0.13 (s, 6H).

[1703] 실시예 162B

[1704] (3R,4R)-1-벤질-3,4-비스[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]피롤리딘



[1705]

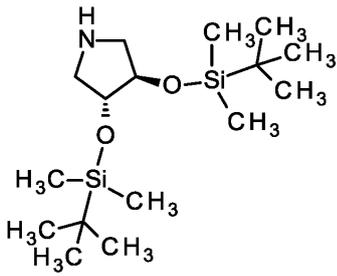
[1706] 0°C에서 THF 11.3 ml 중 (3S,4S)-1-벤질-3,4-비스[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]피롤리딘-2,5-디온 1.57 g (3.49 mmol)의 용액에 보란-테트라히드로푸란 착물 9.1 ml (1.00 M, 9.10 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 및 환류 하에 2시간 동안 교반하였다. 용매를 회전 증발기로 제거하고, 잔류물을 에탄올 7 ml 중에 용해시켰다. 혼합물을 환류 하에 21시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 회전 증발기 상에서 증발시키고, 물 및 디에틸 에테르를 첨가하였다. 유기 상을 디에틸 에테르로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-시클로헥산 구배)에 의해 정제하였다. 711 mg의 표제 화합물 (이론치의 46%, 95% 순도)을 수득하였다.

[1707] LC-MS (방법 1): R_t = 1.07분; MS (ESIpos): m/z = 422 [M+H] $^+$

[1708] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 7.22-7.35 (m, 5H), 4.07-4.15 (m, 2H), 3.62 (dd, 2H), 2.87 (dd, 2H), 2.43-2.48 (m, 2H), 0.87-0.90 (m, 18H), 0.06 (s, 6H), 0.01-0.05 (m, 6H).

[1709] 실시예 162C

[1710] (3R,4R)-3,4-비스{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘



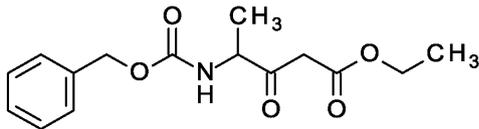
[1711]

[1712] 에탄올 7.7 ml 중 (3R,4R)-1-벤질-3,4-비스{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘 711 mg (1.69 mmol)의 용액에 수산화팔라듐 (II) 71.1 mg (506 μmol)을 첨가하고, 수소화를 표준 압력 및 실온에서 2.5시간 동안 실시하였다. 이어서, 반응 혼합물을 구조토를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 표제 화합물 582 mg (정량적)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1713] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 4.26-4.39 (m, 1H), 3.90-3.94 (m, 2H), 3.40-3.49 (m, 1H), 2.94-3.01 (m, 2H), 0.85 (s, 18H), 0.05 (s, 6H), 0.04 (s, 6H).

[1714] 실시예 163A

[1715] 에틸 4-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-3-옥소펜타노에이트 (라세미체)



[1716]

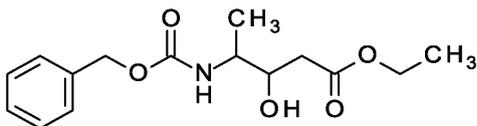
[1717] THF 200 ml 중 N-[(벤질옥시)카르보닐]-DL-알라닌 15.0 g (71.7 mmol)의 용액에 카르보닐디이미다졸 (CDI) 3.46 g (21.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 2.5시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 빙조로 냉각시키면서 포타슘 3-에톡시-3-옥소프로파노에이트 3.63 g (21.3 mmol) 및 염화마그네슘 1.86 g (19.5 mmol)을 첨가하였다. 첨가의 완결 시, 교반을 50℃에서 밤새 계속하였다. 에틸 아세테이트 및 포화 수성 염화암모늄 용액을 첨가하고, 상을 분리하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-시클로헥산 구배)에 의해 정제하고, 2.90 g (이론치의 표제 화합물 37%)을 수득하였다.

[1718] LC-MS (방법 3): R_t = 1.63분; MS (ESI^{neg}): m/z = 292 [M-H]⁻

[1719] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 7.74 (br d, 1H), 7.25-7.43 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.12-4.21 (m, 1H), 4.00-4.12 (m, 2H), 3.54-3.67 (m, 2H), 1.14-1.22 (m, 6H).

[1720] 실시예 163B

[1721] 에틸 4-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-3-히드록시펜타노에이트 (부분입체이성질체 혼합물)



[1722]

[1723] 메탄올 18 ml 중 에틸 4-[(벤질옥시)카르보닐]아미노}-3-옥소펜타노에이트 1.0 g (3.41 mmol)의 용액에, 0℃에서, 수소화붕소나트륨 181 mg (4.77 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 서서히 실온으로 가온하고, 실온에서 추가로 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄 용액을 첨가함으로써 종결시켰다. 유기 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 약간의 아세토니트릴에 녹이고, 정제용 HPLC

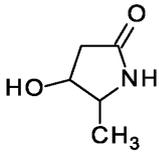
(칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125*40 mm, 용매: 아세트니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 398 mg의 표제 화합물 (이론치의 40%)을 수득하였다.

[1724] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.79$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 296 [M+H]^+$

[1725] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 7.27-7.39 (m, 5H), 7.08 (br d, 0.75H), 6.97 (br d, 0.25H), 4.97-5.04 (m, 2H), 4.89-4.97 (m, 1H), 4.04 (q, 2H), 3.84-3.90 (m, 0.25H), 3.72-3.80 (m, 0.75H), 3.55-3.65 (m, 0.25H), 3.38-3.50 (m, 0.75H), 2.39-2.47 (m, 2H), 2.16-2.25 (m, 1H), 1.17 (t, 3H), 0.98-1.06 (m, 3H).

[1726] 실시예 163C

[1727] 4-히드록시-5-메틸피롤리딘-2-온 (부분입체이성질체 혼합물)



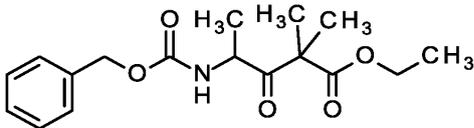
[1728]

[1729] 메탄올 6.8 ml 중 에틸 4-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-3-히드록시펜타노에이트 398 mg (1.35 mmol)의 용액에 목탄 상 팔라듐 34 mg (10%)을 첨가하고, 수소화를 표준 압력 및 실온에서 5시간 동안 실시하였다. 이어서, 반응 혼합물을 밀리포어 필터를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 152 mg (이론치의 98%)의 표제 화합물을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1730] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.922 (1.20), 0.938 (1.18), 1.022 (4.00), 1.038 (5.02), 1.054 (16.00), 1.071 (15.05), 1.162 (0.96), 1.180 (1.95), 1.198 (0.96), 1.911 (2.63), 1.922 (2.66), 1.928 (0.88), 1.936 (0.72), 1.953 (3.08), 1.964 (3.16), 1.969 (1.02), 1.977 (0.79), 2.358 (0.76), 2.373 (0.78), 2.399 (0.72), 2.412 (3.05), 2.429 (2.91), 2.454 (2.51), 2.471 (2.81), 3.272 (1.56), 3.274 (1.65), 3.280 (1.80), 3.282 (1.89), 3.288 (2.04), 3.290 (2.15), 3.296 (2.48), 3.298 (2.71), 3.313 (14.07), 3.793 (1.26), 3.801 (1.51), 3.810 (1.48), 3.819 (1.12), 4.038 (0.90), 4.056 (0.89), 4.923 (0.86), 4.934 (0.81), 5.163 (2.76), 5.174 (2.65), 7.588 (1.18).

[1731] 실시예 164A

[1732] 에틸 4-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-2,2-디메틸-3-옥소펜타노에이트 (라세미체)



[1733]

[1734] 아세톤 7.2 ml 중 에틸 4-[[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-3-옥소펜타노에이트, 320 μl (5.10 500 mg (1.70 mmol), 아이오도메탄 mmol) 및 탄산칼륨 471 mg (3.41 mmol)의 현탁액을 마이크로웨이브 중에서 60°C에서 16시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 물에 붓고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 약간의 아세트니트릴 중에 용해시키고, 밀리포어 필터를 통해 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125*40 mm, 용매: 아세트니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 2회 실행으로 분리하였다. 260 mg의 표제 화합물 (이론치의 47%)을 수득하였다.

[1735] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.92$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 322 [M+H]^+$

[1736] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 7.65 (br d, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H), 5.01 (s, 2H), 4.51 (quint., 1H), 4.06 (q, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.11-1.18 (m, 6H).

[1737] 실시예 164B

[1738] 에틸 4-[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-2,2-디메틸-3-히드록시펜타노에이트 (부분입체이성질체 2)



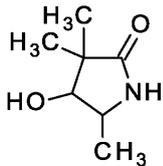
[1739]

[1740] 메탄올 4.5 ml 중 에틸 4-[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-2,2-디메틸-3-옥소펜타노에이트 260 mg (809 μmol)의 용액에, 0°C에서, 수소화붕소나트륨 42.9 mg (1.13 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온하고, 실온에서 추가로 17시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 수성 염화암모늄 용액을 첨가함으로써 종결시켰다. 유기 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 약간의 아세트니트릴에 녹이고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125*40 mm, 용매: 아세트니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 64.0 mg의 표제 화합물 (부분입체이성질체 2) (이론치의 24%, 100% 순도)을 수득하였다. 95.0 mg의 부분입체이성질체 1 (이론치의 34%, 93% 순도)을 수득하였다.

[1741] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.71$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 324$ $[M+H]^+$

[1742] 실시예 164C

[1743] 4-히드록시-3,3,5-트리메틸피롤리딘-2-온 (라세미체)



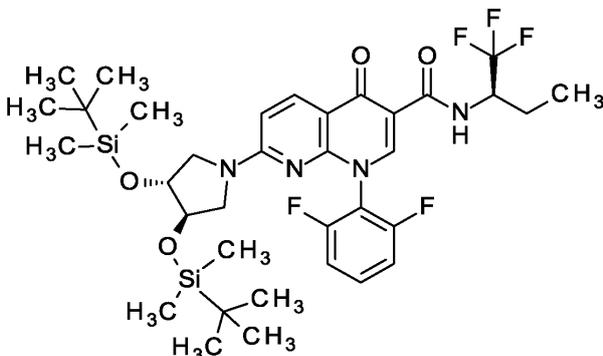
[1744]

[1745] 메탄올 1.0 ml 중 에틸 4-[[(벤질옥시)카르보닐]아미노]-2,2-디메틸-3-히드록시펜타노에이트 (부분입체이성질체 2) 64.0 mg (198 μmol)의 용액에 목탄 상 팔라듐 (10%) 5 mg을 첨가하고, 수소화를 표준 압력 및 실온에서 6시간 동안 실시하였다. 이어서, 반응 혼합물을 밀리포어 필터를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 20.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 71%)을 수득하였으며, 이를 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다.

[1746] ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ ppm = 5.54 (br s, 1H), 3.85-3.92 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 1.27 (d, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).

[1747] 실시예 165A

[1748] 7-[(3R,4R)-3,4-비스[[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시]피롤리딘-1-일]-1-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1749]

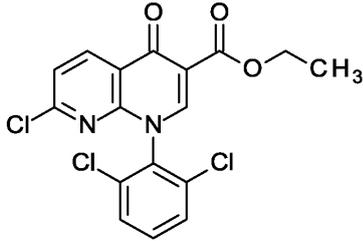
[1750] GP3에 따라서, 실시예 86A로부터의 화합물 75.0 mg (168 μmol)을 DMF 750 μl 중 DIPEA 100 μl (590 μmol)의 존재 하에 실시예 162C로부터의 화합물 67.0 mg (202 μmol)과 반응시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조

생성물을 정상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-시클로헥산 구배)에 의해 정제하였다. 119 mg의 표제 화합물 (이론치의 95%, 95% 순도)을 수득하였다.

[1751] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10.42 (d, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.30 (d, 1 H), 7.70 (tt, 1 H), 7.32 - 7.43 (m, 2 H), 6.82 (d, 1 H), 4.69 - 4.80 (m, 1 H), 4.15 - 4.21 (m, 1 H), 4.00 - 4.07 (m, 1 H), 3.68 (br dd, 1 H), 3.21 - 3.29 (m, 2 H), 3.03 - 3.11 (m, 1 H), 1.83 - 1.93 (m, 1 H), 1.58 - 1.70 (m, 1 H), 0.97 (t, 3 H), 0.83 (s, 9 H), 0.79 (s, 9 H), 0.08 (s, 6 H).

[1752] 실시예 166A

[1753] 에틸 7-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실레이트



[1754]

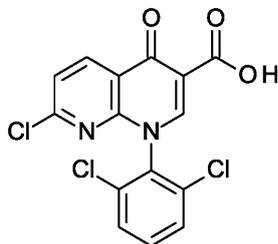
[1755] 30 ml DCM 중 에틸 2-[(2,6-디클로로피리딘-3-일)카르보닐]-3-에톡시아크릴레이트 (CAS 157373-27-8) 6.07 g (19.1 mmol) 및 2,6-디클로로아닐린 4.33 g (26.7 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민 23 ml (130 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 탄산칼륨 2.64 g (19.1 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하고, 반응물을 환류 하에 4일 동안 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 디클로로메탄으로 희석하고, 1 M 수성 염산으로 2회, 포화 수성 염화나트륨 용액으로 1회 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 디에틸 에테르와 함께 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 디클로로메탄 및 메탄올 (1:1, v/v)을 물질에 첨가하였다. 혼합물을 간략히 가열하고, 침전물을 흡인 하에 여과하였다. 모액을 농축시키고, 침전하는 고체를 흡인 다시 한번 하에 여과하였다. 2.83 g의 표제 화합물 (이론치의 37%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1756] LC-MS (방법 3): R_t = 1.89분; MS (ESIpos): m/z = 396 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1757] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 8.85 (s, 1 H), 8.65 (d, 1 H), 7.77 - 7.82 (m, 2 H), 7.65 - 7.72 (m, 2 H), 4.25 (q, 2 H), 1.28 (t, 3 H).

[1758] 실시예 166B

[1759] 7-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1760]

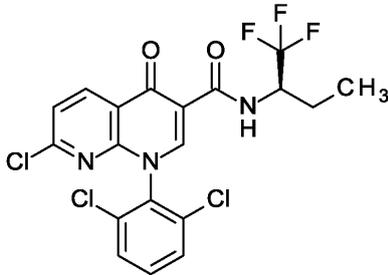
[1761] 물 23 ml 중 실시예 166A로부터의 화합물 2.78 g (7.00 mmol)의 현탁액에 진한 염산 23 ml 및 테트라히드로푸란 23 ml를 연속적으로 첨가하였다. 생성된 현탁액을 120°C에서 30시간 동안 격렬히 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 물 150 ml로 희석하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 2.49 g의 표제 화합물 (이론치의 96%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1762] LC-MS (방법 3): R_t = 1.91분; MS (ESIpos): m/z = 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[1763] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 13.82 (br s, 1 H), 9.22 (s, 1 H), 8.81 (d, 1 H), 7.78 - 7.84 (m, 3 H), 7.70 (dd, 1 H).

[1764] 실시예 166C

[1765] 7-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1766]

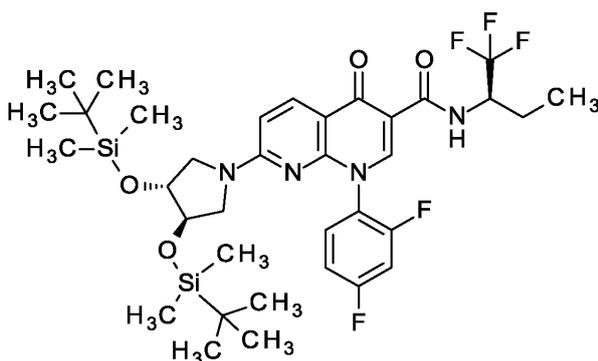
[1767] GP1에 따라서, 7-클로로-1-(2,6-디클로로페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 400 mg (1.08 mmol)을 DMF 6.0 ml 중 HATU 494 mg (1.30 mmol) 및 DIPEA 570 μ l (3.20 mmol)의 존재 하에 (2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 히드록로라이드 266 mg (1.62 mmol)와 반응시켰다. 혼합물을 물, 1 M 수성 염산 및 에틸 아세테이트로 희석하였다. 상을 분리하고, 유기 상을 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 아세토니트릴 중에 현탁시키고, 침전물 (표제 화합물 116.5 mg)을 여과하였다. 모액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μ m, 125*40 mm, 용매: 아세토니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하고, 침전물과 합하여, 총 304 mg의 표제 화합물 (이론치의 59%, 99% 순도)을 수득하였다.

[1768] LC-MS (방법 3): R_t = 2.40분; MS (ESIpos): m/z = 478 [M+H] $^+$

[1769] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 9.91 (d, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.78 (d, 1 H), 7.77 - 7.83 (m, 3 H), 7.67 - 7.73 (m, 1 H), 4.70 - 4.83 (m, 1 H), 1.85 - 1.95 (m, 1 H), 1.60 - 1.75 (m, 1 H), 0.98 (t, 3 H).

[1770] 실시예 167A

[1771] 7-[(3R,4R)-3,4-비스{[tert-부틸(디메틸)실릴]옥시}피롤리딘-1-일]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1772]

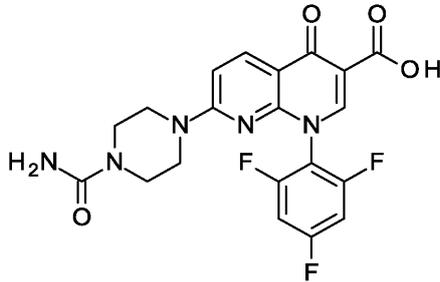
[1773] 일반적 절차 3에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 100 mg (224 μ mol)을 DMF 1.0 ml 중 DIPEA 140 μ l (790 μ mol)의 존재 하에 실시예 162C로부터의 화합물 89.3 mg (269 μ mol)과 반응시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-시클로헥산 구배)에 의해 정제하였다. 표제 화합물 166 mg (정량적)을 수득하였다.

[1774] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.50 (d, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 7.74 - 7.86 (m, 1 H), 7.42 - 7.58 (m, 1 H), 7.26 - 7.35 (m, 1 H), 6.80 (d, 1 H), 4.68 - 4.79 (m, 1 H), 4.18 (br s, 1 H), 4.05 (br s, 1 H), 3.63 - 3.73 (m, 1 H), 3.22 - 3.30 (m, 2 H), 2.95 - 3.17 (m, 1 H), 1.83 - 1.93 (m, 1

H), 1.58 - 1.69 (m, 1 H), 0.96 (t, 3 H), 0.76 - 0.86 (m, 18 H), 0.08 (s, 6 H), -0.03 - 0.05 (m, 6 H).

[1775] 실시예 168A

[1776] 7-(4-카르바모일피페라진-1-일)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산



[1777]

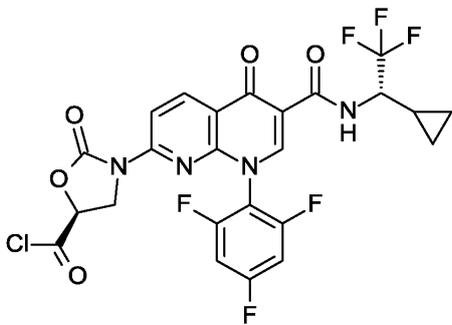
[1778] 일반적 절차 3에 따라서, 7-클로로-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 (실시예 100B) 500 g (1.41 mmol)을 DMF 6.3 ml 중 DIPEA 860 μ l (4.90 mmol)의 존재 하에 피페라진-1-카르복스아미드 219 mg (1.69 mmol)과 반응시켰다. 침전물 (표제 화합물 358 mg)을 반응 혼합물로부터 여과하고, 모액을 정제용 HPLC (아세트오닐트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 침전물과 합하여, 418 mg의 표제 화합물 (이론치의 67%, 100% 순도)을 수득하였다.

[1779] LC-MS (방법 1): R_t = 0.70분; MS (ESIpos): m/z = 448 [M+H]⁺

[1780] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 15.09 (br s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.34 (d, 1 H), 7.59 (t, 2 H), 7.23 (d, 1 H), 6.04 (s, 2 H), 3.44 - 3.59 (m, 4 H).

[1781] 실시예 169A

[1782] (5S)-3-[6-[[[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]카르바모일]-5-옥소-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-카르보닐 클로라이드

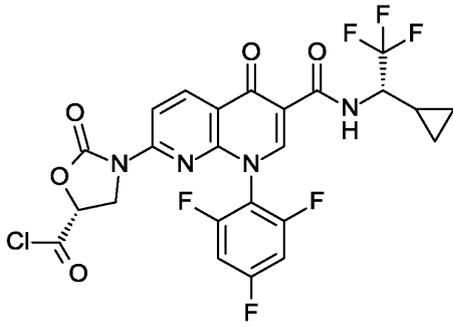


[1783]

[1784] 디클로로메탄 7.0 ml 중 실시예 667로부터의 화합물 317 mg (556 μ mol)의 용액에 티오닐 클로라이드 410 μ l (5.60 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 추가로 3시간 동안 교반하고, 또 다른 티오닐 클로라이드 820 μ l (11.2 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 교반한 다음, 모든 휘발성 성분을 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가의 후처리 없이 사용하였다 (전환율을 정량적으로 추정하였음).

[1785] 실시예 170A

[1786] (5R)-3-[6-[[[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]카르바모일]-5-옥소-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-카르보닐 클로라이드



[1787]

[1788]

디클로로메탄 10 ml 중 실시예 670로부터의 화합물 440 mg (771 μmol)의 용액에 티오닐 클로라이드 560 μl (7.70 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 환류 하에 추가로 3시간 동안 교반하고, 또 다른 티오닐 클로라이드 1.12 ml (15.4 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류 하에 밤새 교반한 다음, 모든 휘발성 성분을 감압 하에 제거하였다. 조 생성물을 후속 단계에 추가의 후처리 없이 사용하였다 (전환율을 정량적으로 추정하였음).

[1789]

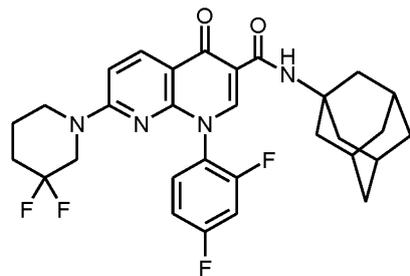
작업 실시예:

[1790]

실시예 1

[1791]

1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3,3-디플루오로피페리딘-1-일)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1792]

[1793]

NMP 1.5 ml 중 실시예 65A로부터의 화합물 80 mg (0.17 mmol), 3,3-디플루오로피페리딘 히드록로라이드 54 mg (0.34 mmol) 및 DIPEA 88 mg (0.68 mmol)의 혼합물을 23°C에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 HPLC (방법 7)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 43 mg (이론치의 45%)을 수득하였다.

[1794]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.85), 0.008 (1.65), 1.609 (0.87), 1.620 (1.04), 1.673 (7.07), 2.011 (0.49), 2.029 (0.86), 2.058 (16.00), 2.073 (2.19), 2.366 (0.53), 2.710 (0.50), 3.534 (0.91), 3.546 (1.26), 3.562 (0.86), 3.824 (0.46), 3.841 (0.59), 3.855 (0.75), 3.885 (0.41), 7.185 (1.64), 7.208 (1.68), 7.339 (0.69), 7.348 (0.66), 7.568 (0.46), 7.575 (0.47), 7.590 (0.61), 7.597 (0.72), 7.600 (0.63), 7.616 (0.46), 7.623 (0.45), 7.779 (0.44), 7.795 (0.53), 7.802 (0.90), 7.816 (0.89), 7.823 (0.51), 7.839 (0.42), 8.295 (2.38), 8.318 (2.19), 8.514 (4.49), 9.883 (2.53).

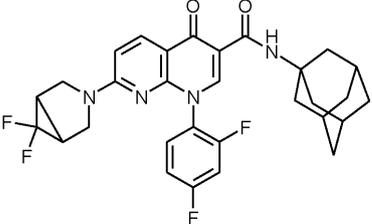
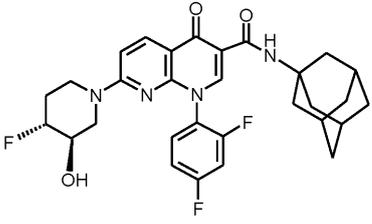
[1795]

LC-MS (방법 1): $R_t = 1.34$ 분; $m/z = 479.2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

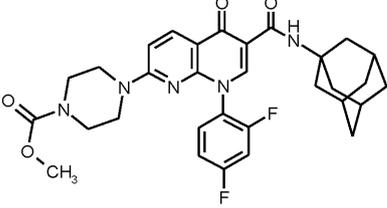
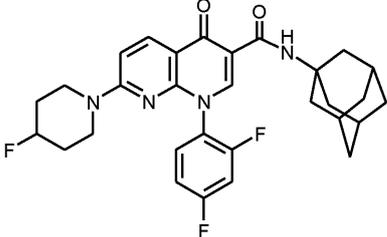
[1796]

실시예 1과 유사하게, 표 1에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 65A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

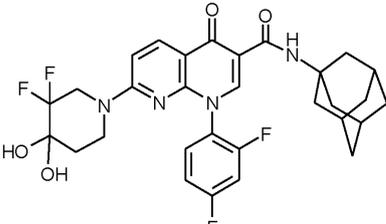
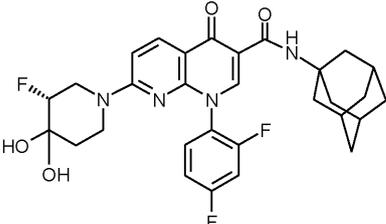
[1797] 표 1:

Ex.		분석 데이터
2	<p>7-(6,6-디플루오로-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 92%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.42$분 MS (ESpos): $m/z = 553.4 [M+H]^+$ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.67$ (m, 6 H), 2.06 (m, 9H), 2.58-2.77 (m, 2H, DMSO 신호와 부분적으로 중첩), 3.44 (br. s, 2H), 3.80 (br. s, 2H), 6.74 (d, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.53- 7.64 (m, 1H), 7.76-7.84 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 9.91 (br.s, 1H).</p>
3	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-4-플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일]-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 80%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.26$분 MS (ESpos): $m/z = 553.4 [M+H]^+$ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.39$-1.55 (m, 1H), 1.68 (s, 6 H), 1.88-2.01 (m, 1H), 2.06 (m, 9H), 2.90- 3.09 (m, 1H), 3.11-3.27 (m, 2H), 3.38-3.51 (m, 2H), 4.36-4.45 (m, 1H), 4.48-4.59 (m, 1H), 5.41-5.49 (m, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.52- 7.62 (m, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 9.91 (br. s, 1H).</p>

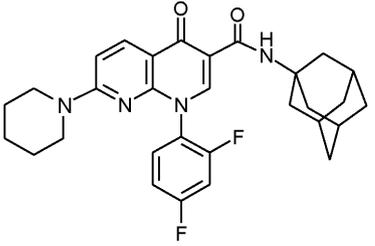
[1798]

Ex.		분석 데이터
4	<p>메틸 4-[8-(2,4-디플루오로페닐)-5-옥소-6-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일카르바모일)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]피페라진-1-카르복실레이트</p>  <p>(이론치의 74%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.30분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 578.2 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]:</p> <p>-0.008 (1.17), 0.008 (0.97), 1.157 (1.26), 1.175 (2.57), 1.193 (1.30), 1.672 (7.47), 1.988 (4.65), 2.055 (16.00), 3.360 (1.42), 3.374 (3.07), 3.388 (2.46), 3.493 (2.28), 3.506 (2.93), 3.520 (1.59), 3.603 (13.90), 4.021 (1.08), 4.038 (1.07), 7.070 (2.00), 7.093 (2.02), 7.308 (0.42), 7.325 (0.78), 7.332 (0.76), 7.334 (0.61), 7.344 (0.41), 7.348 (0.43), 7.351 (0.45), 7.354 (0.40), 7.555 (0.52), 7.562 (0.55), 7.578 (0.70), 7.581 (0.76), 7.585 (0.78), 7.589 (0.65), 7.604 (0.54), 7.611 (0.52), 7.761 (0.51), 7.775 (0.61), 7.782 (1.00), 7.797 (1.01), 7.804 (0.56), 7.819 (0.49), 8.297 (2.65), 8.319 (2.43), 8.503 (5.19), 9.897 (2.86).</p>
5	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(4-플루오로피페리딘-1-일)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 81%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.38분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 537.5 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]:</p> <p>1.670 (8.34), 1.828 (0.58), 2.055 (16.00), 2.365 (0.20), 2.710 (0.19), 3.494 (1.01), 3.602 (0.95), 4.797 (0.41), 4.919 (0.41), 7.124 (1.42), 7.147 (1.47), 7.309 (0.45), 7.330 (0.88), 7.351 (0.49), 7.562 (0.47), 7.584 (0.83), 7.604 (0.48), 7.772 (0.40), 7.794 (0.82), 7.809 (0.82), 7.830 (0.38), 8.272 (1.60), 8.295 (1.52), 8.493 (3.05), 9.909 (2.30)</p>

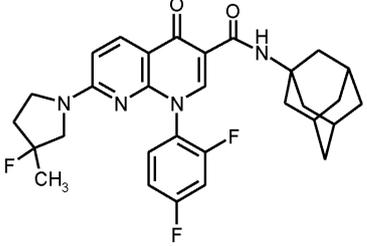
[1799]

Ex.		분석 데이터
6	<p>7-(3,3-디플루오로-4,4- 디히드록시피페리딘-1-일)-1-(2,4- 디플루오로페닐)-4-옥소-N- (트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4- 디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복사미드</p>  <p>(이론치의 18%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.17분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 587.4 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.003 (5.12), 1.020 (4.58), 1.174 (1.24), 1.671 (8.60), 1.987 (2.21), 2.057 (16.00), 3.560 (1.43), 3.824 (0.84), 6.433 (1.52), 7.197 (1.18), 7.220 (1.24), 7.346 (0.81), 7.594 (0.81), 7.798 (0.93), 7.813 (0.94), 8.191 (1.88), 8.294 (2.21), 8.317 (2.03), 8.516 (4.68), 9.880 (2.69).</p>
7	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3R)-3- 플루오로-4,4-디히드록시피페리딘-1-일]- 4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1- 일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복사미드</p>  <p>(이론치의 10%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.10분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 569.5 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.976 (1.80), 0.992 (1.66), 1.507 (0.39), 1.537 (0.33), 1.671 (8.13), 2.057 (16.00), 2.328 (0.30), 2.366 (0.39), 2.670 (0.34), 2.711 (0.38), 3.026 (0.31), 3.168 (0.84), 3.934 (0.41), 3.964 (0.41), 4.152 (0.42), 4.229 (0.43), 4.264 (0.69), 5.946 (0.85), 5.959 (0.93), 6.045 (1.02), 7.105 (1.27), 7.128 (1.32), 7.317 (0.44), 7.337 (0.85), 7.354 (0.47), 7.559 (0.44), 7.566 (0.48), 7.585 (0.77), 7.608 (0.46), 7.615 (0.43), 7.782 (0.45), 7.799 (0.65), 7.815 (0.42), 8.209 (0.39), 8.247 (1.41), 8.270 (1.34), 8.486 (2.39), 9.915 (2.26).</p>

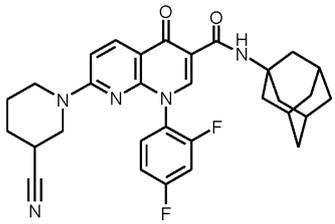
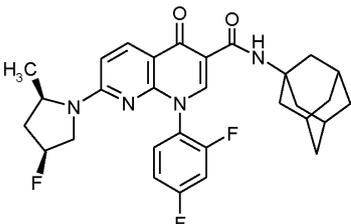
[1800]

Ex.		분석 데이터
8	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7- (피페리딘-1-일)-N- (트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4- 디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복사미드</p>  <p>(이론치의 73%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.48분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 519.4 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.001 (14.80), 0.938 (0.69), 0.953 (0.65), 1.427 (2.32), 1.578 (1.22), 1.670 (7.45), 2.054 (16.00), 2.365 (0.41), 2.694 (0.59), 2.709 (0.44), 3.470 (2.58), 7.048 (1.93), 7.071 (1.98), 7.301 (0.42), 7.323 (0.81), 7.343 (0.44), 7.545 (0.51), 7.552 (0.54), 7.574 (0.76), 7.593 (0.52), 7.600 (0.49), 7.760 (0.50), 7.782 (0.99), 7.797 (0.99), 7.819 (0.49), 8.227 (2.51), 8.250 (2.35), 8.466 (5.28), 9.935 (2.69).</p>

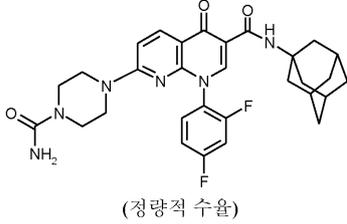
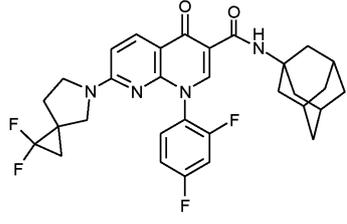
[1801]

Ex.		분석 데이터
9	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3-플루오로-3-메틸피롤리딘-1-일)-4-옥소-<i>N</i>-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 85%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.43$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 537.4 [M+H]^+$</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ [ppm]:</p> <p>-0.150 (0.31), -0.009 (2.72), 0.007 (2.36), 0.146 (0.29), 1.243 (0.52), 1.258 (0.65), 1.272 (0.33), 1.508 (0.80), 1.671 (7.35), 1.987 (0.32), 2.056 (16.00), 2.212 (0.24), 2.322 (0.25), 2.327 (0.34), 2.365 (1.68), 2.518 (1.52), 2.523 (2.13), 2.557 (0.97), 2.560 (0.88), 2.562 (0.73), 2.564 (0.52), 2.567 (0.41), 2.569 (0.47), 2.577 (0.26), 2.580 (0.27), 2.660 (0.25), 2.665 (0.33), 2.669 (0.45), 2.674 (0.29), 2.694 (0.21), 2.709 (1.76), 3.144 (0.22), 3.161 (0.59), 3.174 (0.64), 3.195 (0.19), 3.217 (0.19), 3.380 (0.28), 3.431 (0.22), 3.448 (0.25), 3.459 (0.24), 3.472 (0.21), 3.507 (0.25), 3.681 (0.22), 6.722 (0.27), 7.301 (0.33), 7.322 (0.64), 7.341 (0.38), 7.550 (0.25), 7.573 (0.46), 7.764 (0.29), 7.786 (0.62), 7.800 (0.60), 7.823 (0.27), 8.283 (0.75), 8.305 (0.75), 8.482 (3.76), 9.934 (2.64).</p>

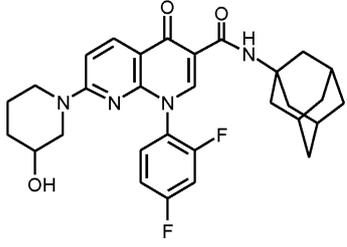
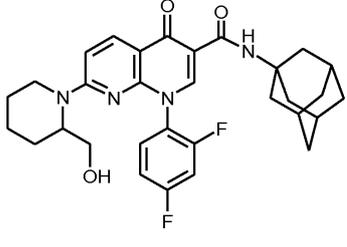
[1802]

Ex.		분석 데이터
10	<p>7-(3-시아노피페리딘-1-일)-1-(2,4- 디플루오로페닐)-4-옥소-<i>N</i>- (트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4- 디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복사미드</p>  <p>(이론치의 87%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.27분 MS (ESpos): m/z = 544.3 [M+H]⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.936 (1.41), 0.951 (1.34), 1.235 (0.32), 1.475 (0.40), 1.558 (0.43), 1.672 (7.37), 1.862 (0.58), 1.882 (1.03), 1.901 (1.49), 1.920 (1.32), 1.937 (0.61), 2.057 (16.00), 2.155 (1.02), 2.176 (1.43), 2.195 (0.76), 2.327 (0.29), 2.669 (0.31), 2.694 (6.05), 2.961 (0.60), 3.285 (2.06), 3.477 (0.41), 3.561 (0.38), 3.680 (0.35), 3.713 (0.77), 3.743 (0.54), 3.760 (0.53), 7.166 (1.68), 7.189 (1.72), 7.321 (0.53), 7.555 (0.54), 7.575 (0.53), 7.786 (0.49), 7.802 (0.58), 7.822 (0.46), 8.292 (2.36), 8.315 (2.20), 8.514 (3.44), 9.891 (2.51).</p>
11	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2<i>R</i>,4<i>S</i>)-4- 플루오로-2-메틸피롤리딘-1-일]-4-옥소- <i>N</i>-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4- 디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복사미드</p>  <p>(이론치의 70%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.43분 MS (ESpos): m/z = 537.4 [M+H]⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.150 (0.18), 0.145 (0.20), 0.840 (0.16), 0.889 (0.59), 0.919 (0.47), 0.934 (2.34), 0.951 (2.23), 1.066 (0.31), 1.146 (0.27), 1.234 (0.18), 1.672 (7.79), 1.901 (0.20), 1.959 (0.24), 2.058 (16.00), 2.218 (0.20), 2.327 (0.34), 2.366 (1.39), 2.408 (0.22), 2.427 (0.23), 2.669 (0.35), 2.694 (0.24), 2.709 (1.39), 2.960 (0.19), 3.584 (0.17), 3.915 (0.17), 5.326 (0.24), 5.457 (0.24), 6.737 (0.27), 7.322 (0.66), 7.344 (0.38), 7.569 (0.46), 7.592 (0.47), 7.767 (0.28), 7.788 (0.62), 7.804 (0.62), 7.825 (0.27), 8.281 (1.86), 8.303 (1.78), 8.498 (1.45), 9.940 (2.44).</p>

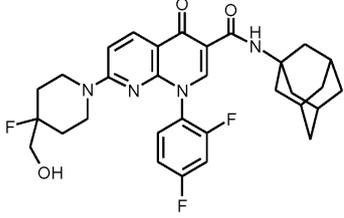
[1803]

Ex.		분석 데이터
12	<p>7-(4-카르바모일피페라진-1-일)-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(정량적 수율)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.10분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 563.4 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]:</p> <p>-0.001 (0.96), 1.669 (1.15), 1.861 (0.09), 1.881 (0.29), 1.901 (0.34), 1.916 (0.24), 1.919 (0.30), 1.937 (0.12), 2.055 (2.40), 2.155 (0.34), 2.175 (0.47), 2.195 (0.24), 2.694 (2.11), 3.284 (0.84), 3.302 (1.37), 3.315 (16.00), 3.453 (0.43), 6.021 (0.47), 7.083 (0.28), 7.106 (0.28), 7.314 (0.07), 7.335 (0.12), 7.356 (0.07), 7.560 (0.08), 7.567 (0.09), 7.586 (0.12), 7.608 (0.08), 7.615 (0.08), 7.770 (0.08), 7.785 (0.10), 7.792 (0.15), 7.807 (0.15), 7.814 (0.08), 7.829 (0.07), 8.280 (0.38), 8.303 (0.35), 8.497 (0.81), 9.907 (0.41).</p>
13	<p>7-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일)-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 95%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.46분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 567.4 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]:</p> <p>-0.150 (0.85), -0.009 (8.08), 0.008 (6.51), 0.146 (0.85), 1.147 (0.31), 1.156 (0.33), 1.174 (0.66), 1.192 (0.37), 1.240 (0.31), 1.258 (0.33), 1.616 (0.81), 1.622 (0.76), 1.636 (0.85), 1.672 (7.46), 1.988 (1.36), 2.056 (16.00), 2.131 (0.39), 2.156 (0.37), 2.177 (0.37), 2.327 (0.66), 2.366 (3.16), 2.608 (0.25), 2.669 (0.74), 2.673 (0.54), 2.694 (1.07), 2.709 (3.12), 3.285 (1.30), 3.461 (0.33), 3.505 (0.29), 4.020 (0.31), 4.038 (0.31), 6.742 (0.48), 6.765 (0.50), 7.293 (0.37), 7.307 (0.76), 7.330 (0.43), 7.526 (0.39), 7.533 (0.37), 7.555 (0.68), 7.575 (0.39), 7.760 (0.35), 7.780 (0.72), 7.796 (0.70), 7.816 (0.33), 8.291 (1.90), 8.313 (1.84), 8.488 (4.22), 9.928 (2.71).</p>

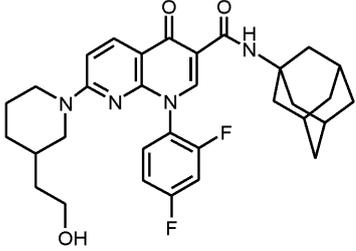
[1804]

Ex.		분석 데이터
14	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3-히드록시피페리딘-1-일)-4-옥소-<i>N</i>-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 96%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.19$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 535.3 [M+H]^+$</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.009 (1.19), 0.007 (1.22), 0.942 (0.31), 1.263 (0.83), 1.391 (0.47), 1.669 (7.58), 1.803 (0.43), 1.881 (0.20), 1.901 (0.21), 1.920 (0.19), 2.054 (16.00), 2.155 (0.20), 2.176 (0.27), 2.195 (0.16), 2.327 (0.18), 2.366 (0.33), 2.669 (0.23), 2.694 (1.18), 2.709 (0.39), 2.949 (0.25), 3.030 (0.21), 3.057 (0.30), 3.090 (0.23), 3.126 (0.30), 3.154 (0.21), 3.285 (0.44), 3.370 (0.20), 3.429 (0.42), 3.670 (0.32), 3.806 (0.27), 3.839 (0.46), 3.869 (0.25), 4.796 (1.50), 4.808 (1.49), 7.027 (1.79), 7.050 (1.83), 7.296 (0.38), 7.300 (0.42), 7.322 (0.82), 7.339 (0.44), 7.343 (0.46), 7.558 (0.45), 7.757 (0.30), 7.779 (0.66), 7.795 (0.66), 7.816 (0.29), 8.222 (1.38), 8.245 (1.32), 8.464 (4.15), 9.934 (2.51).</p>
15	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2<i>S</i>)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-4-옥소-<i>N</i>-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 30%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.29$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 549.5 [M+H]^+$</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.150 (0.21), -0.009 (1.84), 0.007 (1.70), 1.236 (0.37), 1.482 (0.76), 1.535 (0.66), 1.567 (0.70), 1.670 (7.53), 1.764 (0.57), 1.796 (0.50), 2.054 (16.00), 2.072 (5.28), 2.365 (0.29), 2.709 (0.31), 2.797 (0.25), 3.502 (0.84), 4.064 (0.44), 4.098 (0.42), 4.216 (0.54), 4.660 (0.70), 7.023 (1.61), 7.046 (1.69), 7.290 (0.40), 7.312 (0.79), 7.332 (0.44), 7.538 (0.42), 7.564 (0.41), 7.751 (0.44), 7.773 (0.89), 7.788 (0.89), 7.810 (0.43), 8.207 (2.03), 8.230 (1.91), 8.457 (4.04), 9.953 (2.51).</p>

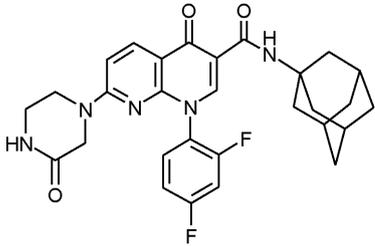
[1805]

Ex.		분석 데이터
16	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[4-플루오로-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 85%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.28분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 567.4 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]:</p> <p>-0.004 (1.82), 1.158 (0.27), 1.172 (0.55), 1.187 (0.28), 1.226 (0.04), 1.493 (0.22), 1.517 (0.43), 1.538 (0.34), 1.588 (0.43), 1.608 (0.33), 1.666 (7.42), 1.921 (0.06), 1.986 (1.03), 2.052 (16.00), 2.180 (0.05), 3.171 (0.46), 3.357 (1.33), 3.369 (1.34), 3.397 (1.31), 3.408 (1.34), 3.968 (0.84), 3.989 (0.79), 4.020 (0.26), 4.034 (0.24), 4.049 (0.08), 4.942 (0.95), 4.954 (2.16), 4.965 (0.91), 7.113 (1.93), 7.131 (1.95), 7.305 (0.40), 7.309 (0.43), 7.322 (0.78), 7.326 (0.80), 7.339 (0.43), 7.343 (0.43), 7.552 (0.50), 7.558 (0.53), 7.573 (0.76), 7.576 (0.77), 7.591 (0.51), 7.596 (0.49), 7.771 (0.48), 7.783 (0.58), 7.788 (0.95), 7.800 (0.94), 7.806 (0.54), 7.818 (0.45), 8.266 (2.80), 8.284 (2.54), 8.492 (5.72), 9.913 (2.79).</p>

[1806]

Ex.		분석 데이터
17	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-(2-히드록시에틸)피페리딘-1-일]-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>후처리: 물 몇 이어서 1 M aq. 염산 첨가. 형성된 침전물을 여과하였음.</p> <p>(이론치의 86%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.27분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 563.3 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]:</p> <p>-0.009 (0.83), 0.007 (0.78), 0.935 (3.19), 0.951 (2.99), 1.145 (0.47), 1.172 (0.53), 1.242 (1.02), 1.258 (1.12), 1.447 (0.35), 1.583 (0.44), 1.669 (7.61), 1.741 (0.45), 1.881 (0.30), 1.901 (0.37), 1.920 (0.32), 1.937 (0.14), 2.053 (16.00), 2.155 (0.33), 2.176 (0.46), 2.195 (0.25), 2.327 (0.13), 2.366 (0.20), 2.409 (0.36), 2.426 (0.36), 2.669 (0.16), 2.694 (1.84), 2.709 (0.23), 2.944 (0.40), 2.960 (0.40), 3.284 (0.93), 4.019 (0.87), 4.346 (0.46), 4.359 (0.56), 7.043 (1.77), 7.067 (1.81), 7.298 (0.38), 7.320 (0.75), 7.340 (0.41), 7.549 (0.51), 7.568 (0.52), 7.756 (0.47), 7.771 (0.56), 7.778 (0.91), 7.793 (0.91), 7.799 (0.53), 7.814 (0.44), 8.224 (2.04), 8.246 (1.89), 8.463 (3.15), 9.938 (2.76).</p>

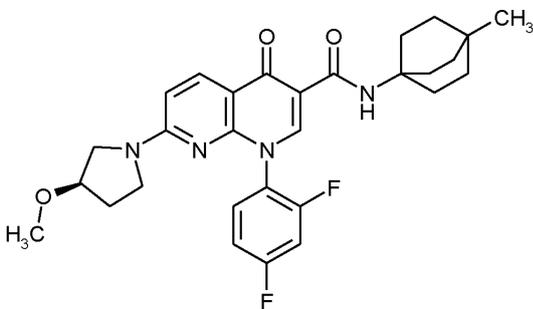
[1807]

Ex.		분석 데이터
18	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(3- 옥소피페라진-1-일)-N- (트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4- 디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복사미드</p>  <p>(이론치의 96%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.11$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 534.4 [M+H]^+$</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.013 (0.90), 0.003 (0.81), 0.915 (0.58), 0.930 (4.33), 0.946 (4.10), 1.666 (7.41), 1.877 (0.19), 1.897 (0.25), 1.915 (0.21), 2.052 (16.00), 2.151 (0.23), 2.171 (0.30), 2.191 (0.17), 2.322 (0.13), 2.361 (0.17), 2.386 (0.18), 2.404 (0.48), 2.421 (0.47), 2.439 (0.17), 2.664 (0.14), 2.689 (1.26), 2.705 (0.18), 2.939 (0.26), 2.955 (0.35), 2.972 (0.26), 3.219 (1.44), 3.280 (0.50), 3.631 (1.43), 3.896 (2.24), 7.041 (1.72), 7.064 (1.76), 7.315 (0.41), 7.337 (0.79), 7.358 (0.44), 7.562 (0.50), 7.569 (0.52), 7.591 (0.74), 7.610 (0.52), 7.617 (0.50), 7.773 (0.50), 7.788 (0.58), 7.794 (0.96), 7.809 (0.96), 7.816 (0.54), 7.831 (0.47), 8.138 (1.26), 8.309 (2.58), 8.332 (2.40), 8.503 (4.84), 9.886 (2.76).</p>

[1808]

[1809] 실시예 19

[1810] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-N-(4-메틸비시클로[2.2.2]옥트-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1811]

[1812] NMP 3.6 ml 중 실시예 70A로부터의 화합물 100 mg (0.18 mmol), (3R)-3-메톡시피롤리딘 트리플루오로아세테이트 50 mg (0.23 mmol) 및 DIPEA 114 mg (0.89 mmol)의 혼합물을 23°C에서 24시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 HPLC (방법 7)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 61 mg (이론치의 66%)을 수득하였다.

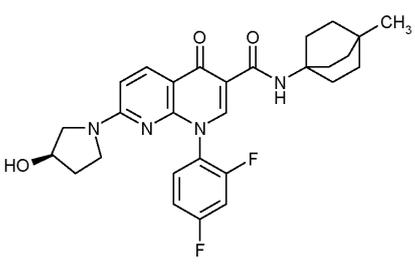
[1813] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.38$ 분; $m/z = 523.3 [M+H]^+$.

[1814] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.150 (0.80), -0.009 (7.08), 0.007 (6.82), 0.146 (0.80), 0.786 (16.00), 0.824 (0.73), 0.947 (0.63), 0.965 (0.63), 1.147 (0.53), 1.156 (0.75), 1.174 (1.49), 1.192 (0.80), 1.235 (0.53), 1.447 (4.65), 1.467 (6.04), 1.487 (5.65), 1.893 (5.84), 1.906 (5.88), 1.914 (6.31), 1.933 (5.14), 1.987 (2.90), 2.327 (1.20), 2.366 (2.84), 2.520 (3.49), 2.523 (3.78), 2.525 (3.98), 2.559 (1.63), 2.562 (1.22), 2.569 (0.71), 2.573 (0.55), 2.664 (0.98), 2.669 (1.27), 2.673 (0.90), 2.709 (2.86), 3.203 (3.51), 3.369 (0.53), 3.510 (0.75), 4.020 (0.69), 4.038 (0.75), 4.056 (0.53), 6.713 (4.24), 6.735 (4.29), 7.290 (0.65), 7.309 (1.27), 7.335 (0.75), 7.559 (0.86), 7.747 (0.67), 7.769 (1.33), 7.784 (1.31), 7.805 (0.55), 8.246 (3.49), 8.268 (3.25), 8.465 (8.24), 9.893

(4.82).

[1815] 실시예 19과 유사하게, 표 2에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 70A로부터의 화합물을 (R)-(-)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드와 반응시킴으로써 제조하였다.

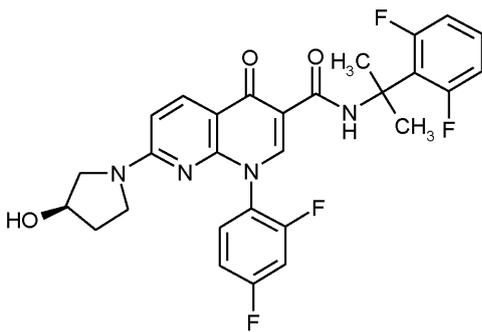
[1816] 표 2:

Ex.		분석 데이터
20	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-N-(4-메틸비시클로[2.2.2]옥트-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 69%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.21$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 509.3 [M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]:</p> <p>-0.150 (0.42), 0.146 (0.38), 0.786 (12.69), 1.156 (4.38), 1.174 (8.48), 1.192 (4.27), 1.448 (4.66), 1.467 (6.21), 1.487 (5.27), 1.782 (0.40), 1.893 (6.18), 1.914 (6.62), 1.933 (4.80), 1.987 (16.00), 2.327 (0.72), 2.366 (0.96), 2.669 (0.74), 2.710 (1.01), 3.054 (0.40), 3.149 (0.75), 3.498 (0.91), 4.002 (1.32), 4.020 (3.89), 4.038 (3.86), 4.056 (1.25), 4.248 (0.53), 4.370 (0.46), 4.894 (0.37), 4.954 (0.34), 5.007 (0.35), 6.707 (1.01), 7.288 (0.71), 7.309 (1.31), 7.328 (0.77), 7.538 (0.71), 7.560 (1.28), 7.579 (0.66), 7.745 (0.53), 7.765 (1.05), 7.780 (1.03), 7.802 (0.51), 8.237 (1.63), 8.259 (1.67), 8.458 (5.07), 9.902 (4.00).</p>

[1817]

[1818] 실시예 21

[1819] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[2-(2,6-디플루오로페닐)프로판-2-일]-7-[(3R)-3-히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1820]

[1821] NMP 12.5 ml 중 실시예 71A로부터의 화합물 400 mg (0.61 mmol), (R)-(-)-3-히드록시피롤리딘 히드로클로라이드 151 mg (1.2 mmol) 및 DIPEA 396 mg (3.0 mmol)의 혼합물을 23°C에서 24시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 감압 하에 농축시키고, 정제용 HPLC (방법 7)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 201 mg (이론치의 59%)을 수득하였다.

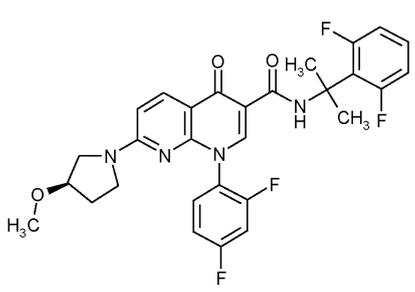
[1822] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.10$ 분; $m/z = 541.3 [M+H]^+$.

[1823] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.009 (2.16), -0.007 (1.87), 0.007 (2.12), 1.156 (3.27), 1.174

(6.61), 1.192 (3.31), 1.824 (16.00), 1.899 (0.99), 1.987 (12.10), 2.327 (0.40), 2.366 (0.62), 2.520 (1.01), 2.523 (1.08), 2.525 (1.05), 2.558 (0.48), 2.560 (0.39), 2.563 (0.35), 2.665 (0.32), 2.669 (0.41), 2.673 (0.33), 2.709 (0.62), 3.047 (0.34), 3.154 (0.68), 3.507 (0.82), 4.002 (0.92), 4.020 (2.74), 4.038 (2.73), 4.055 (0.88), 4.252 (0.52), 4.379 (0.44), 4.892 (0.29), 4.953 (0.32), 5.007 (0.29), 6.733 (0.92), 6.756 (0.59), 6.923 (0.37), 6.935 (2.26), 6.957 (3.14), 6.982 (2.65), 6.995 (0.39), 7.226 (0.48), 7.241 (1.09), 7.247 (1.04), 7.262 (2.30), 7.277 (2.05), 7.283 (2.06), 7.298 (1.07), 7.510 (0.64), 7.515 (0.68), 7.537 (1.19), 7.557 (0.67), 7.563 (0.64), 7.730 (0.45), 7.751 (0.96), 7.767 (0.93), 7.788 (0.41), 8.148 (0.29), 8.274 (1.68), 8.297 (1.63), 8.398 (6.56), 10.700 (4.58).

[1824] 실시예 21과 유사하게, 표 3에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 71A로부터의 화합물을 (3R)-3-메톡시피롤리딘 트리플루오로아세테이트와 반응시킴으로써 제조하였다.

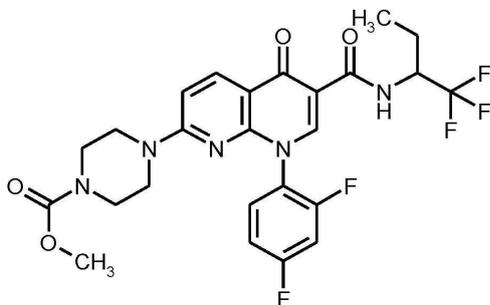
[1825] 표 3:

Ex.		분석 데이터
22	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[2-(2,6-디플루오로페닐)프로판-2-일]-7-[(3R)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 80%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.19분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 541.3 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.009 (1.27), 0.007 (1.11), 1.156 (4.13), 1.174 (8.37), 1.192 (4.22), 1.824 (11.59), 1.907 (1.33), 1.936 (1.03), 1.987 (16.00), 3.205 (2.05), 3.444 (0.43), 3.526 (0.53), 3.573 (0.41), 4.002 (1.30), 4.020 (3.76), 4.038 (3.78), 4.055 (1.40), 6.739 (2.53), 6.761 (2.58), 6.935 (1.64), 6.957 (2.30), 6.982 (1.93), 7.242 (0.81), 7.248 (0.82), 7.262 (1.61), 7.278 (1.49), 7.283 (1.44), 7.299 (0.73), 7.515 (0.40), 7.538 (0.66), 7.555 (0.46), 7.733 (0.43), 7.755 (0.85), 7.770 (0.86), 8.284 (2.18), 8.306 (2.06), 8.379 (0.40), 8.406 (5.65), 8.426 (0.41), 10.691 (3.02).</p>

[1826]

[1827] 실시예 23

[1828] rac-메틸 4-{8-(2,4-디플루오로페닐)-5-옥소-6-[(1,1,1-트리플루오로부탄-2-일)카르바모일]-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일}피페라진-1-카르복실레이트

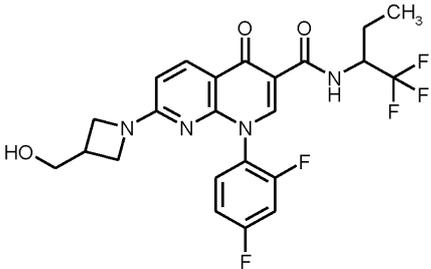


[1829]

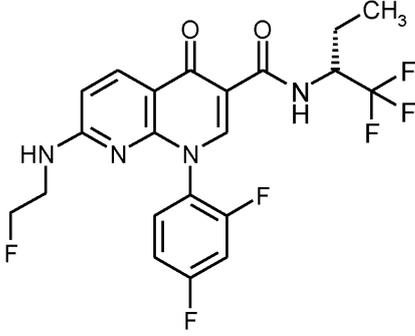
[1830] NMP 4.6 ml 중 실시예 66A로부터의 화합물 100 mg (0.2 mmol), 메틸 피페라진-1-카르복실레이트 65 mg (0.45 mmol) 및 DIPEA 116 mg (0.9 mmol)의 혼합물을 23°C에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 물로 희석하고, 1 M 수성 염산에 의해 pH 7로 만들고, 침전된 고체를 여과하였다. 수득된 고체를 물 및 석유 에테르로 세척하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 98 mg (이론치의 76%)을 수득하였다.

- [1831] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.11$ 분; $m/z = 554.2$ $[M+H]^+$.
- [1832] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.009 (2.77), 0.007 (2.54), 0.946 (2.28), 0.964 (5.05), 0.983 (2.47), 1.156 (1.15), 1.174 (2.29), 1.192 (1.16), 1.615 (0.44), 1.632 (0.54), 1.641 (0.48), 1.650 (0.45), 1.658 (0.53), 1.859 (0.47), 1.868 (0.46), 1.878 (0.54), 1.884 (0.47), 1.894 (0.42), 1.987 (4.10), 2.523 (0.64), 3.381 (3.36), 3.394 (2.76), 3.508 (2.37), 3.519 (3.03), 3.594 (1.16), 3.604 (16.00), 4.020 (0.95), 4.038 (0.96), 4.734 (0.46), 4.754 (0.43), 7.108 (2.25), 7.131 (2.32), 7.312 (0.43), 7.329 (0.82), 7.334 (0.85), 7.350 (0.46), 7.355 (0.46), 7.560 (0.51), 7.567 (0.54), 7.586 (0.80), 7.589 (0.80), 7.609 (0.54), 7.616 (0.52), 7.801 (0.54), 7.811 (0.55), 7.825 (0.53), 8.321 (3.02), 8.344 (2.79), 8.641 (1.92), 8.647 (1.77), 10.431 (1.61), 10.455 (1.56).
- [1833] 라세미 표제 화합물 660 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀(Daicel)® 키랄팩 AD-H, 5 μ m, 250 x 20 mm; 용리액: 85% CO₂ / 15% 이소프로판올; 유량 70 ml/분; 40°C, 검출: 210 nm)에 의해 거울상이성질체로 분리하였다.
- [1834] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리로) 252 mg의 거울상이성질체 A $R_t = 2.24$ 분 및 230 mg의 거울상이성질체 B $R_t = 2.51$ 분을 수득하였다.
- [1835] [분석용 HPLC: 칼럼: SFC 다이셀® 키랄팩 AD-3, 3 ml/분; 용리액 A: CO₂, 용리액 B: 이소프로판올, 구배 5% B → 50% B]
- [1836] 실시예 24
- [1837] ent-메틸 4-{8-(2,4-디플루오로페닐)-5-옥소-6-[(1,1,1-트리플루오로부탄-2-일)카르바모일]-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일}피페라진-1-카르복실레이트 (거울상이성질체 A)
- [1838] 실시예 25
- [1839] ent-메틸 4-{8-(2,4-디플루오로페닐)-5-옥소-6-[(1,1,1-트리플루오로부탄-2-일)카르바모일]-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일}피페라진-1-카르복실레이트 (거울상이성질체 B)
- [1840] 실시예 23과 유사하게, 표 4에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 66A 또는 67A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다.
- [1841] 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

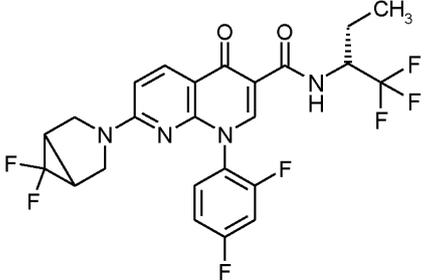
[1842] 표 4:

Ex.		분석 데이터
26	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-(히드록시메틸)아제티딘-1-일]-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 80%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.98$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 497.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -</p> <p>0.009 (2.48), 0.007 (2.54), 0.943 (7.17), 0.961 (16.00), 0.979 (7.83), 1.156 (2.16), 1.174 (4.31), 1.192 (2.20), 1.592 (1.08), 1.610 (1.44), 1.617 (1.31), 1.627 (1.76), 1.635 (1.60), 1.645 (1.56), 1.652 (1.71), 1.671 (1.29), 1.845 (1.29), 1.855 (1.50), 1.864 (1.51), 1.873 (1.71), 1.880 (1.53), 1.890 (1.34), 1.899 (1.16), 1.908 (1.03), 1.987 (7.76), 2.709 (0.66), 2.722 (0.66), 2.736 (1.22), 2.742 (1.47), 2.756 (2.11), 2.770 (1.55), 2.776 (1.32), 2.791 (0.75), 3.499 (5.39), 3.513 (9.07), 3.527 (5.29), 3.777 (0.78), 4.002 (1.02), 4.020 (2.25), 4.037 (2.22), 4.055 (0.99), 4.703 (0.79), 4.718 (1.35), 4.726 (1.43), 4.747 (1.44), 4.764 (3.32), 4.777 (5.94), 4.790 (2.69), 6.559 (9.51), 6.581 (9.58), 7.280 (1.33), 7.284 (1.45), 7.287 (1.39), 7.301 (2.68), 7.306 (2.81), 7.322 (1.50), 7.327 (1.54), 7.329 (1.42), 7.524 (1.63), 7.530 (1.72), 7.549 (2.56), 7.553 (2.59), 7.572 (1.72), 7.579 (1.66), 7.761 (0.88), 7.782 (1.90), 7.798 (1.86), 7.818 (0.79), 8.254 (9.96), 8.276 (9.63), 8.593 (10.07), 10.486 (5.14), 10.510 (4.93).</p>

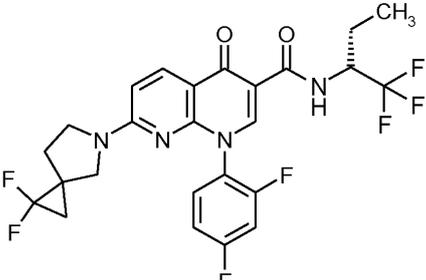
[1843]

Ex.		분석 데이터
27	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)아미노]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>Ex. 67A로부터의 화합물 및 2-플루오로에틸아민 히드로클로라이드 (이론치의 28%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.08$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 473.3$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -</p> <p>0.010 (1.41), 0.943 (7.22), 0.961 (16.00), 0.980 (7.84), 1.594 (1.08), 1.612 (1.45), 1.619 (1.30), 1.628 (1.78), 1.637 (1.59), 1.647 (1.52), 1.654 (1.72), 1.672 (1.30), 1.846 (1.27), 1.856 (1.47), 1.864 (1.51), 1.875 (1.70), 1.881 (1.52), 1.891 (1.34), 1.900 (1.15), 1.908 (1.18), 3.161 (5.33), 3.174 (5.48), 3.241 (1.95), 4.075 (1.84), 4.088 (1.80), 4.248 (2.71), 4.366 (2.71), 4.727 (1.47), 4.743 (1.38), 6.728 (4.34), 6.750 (4.47), 7.298 (1.44), 7.319 (2.88), 7.336 (1.53), 7.340 (1.58), 7.539 (1.60), 7.546 (1.68), 7.565 (2.66), 7.568 (2.69), 7.587 (1.71), 7.594 (1.66), 7.805 (1.94), 7.813 (1.70), 7.827 (1.93), 8.199 (5.46), 8.221 (5.11), 8.602 (5.92), 10.503 (4.35), 10.527 (4.24).</p>

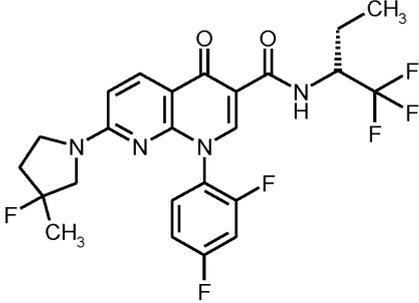
[1844]

Ex.		분석 데이터
28	<p>7-(6,6-디플루오로-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>Ex. 67A로부터의 화합물 및 6,6-디플루오로-3-아자비시클로[3.1.0]헥사히드로클로라이드 (이론치의 81%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.14$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 529.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -</p> <p>0.009 (5.85), 0.007 (5.33), 0.946 (5.73), 0.965 (12.67), 0.983 (6.30), 1.156 (4.25), 1.174 (8.61), 1.192 (4.36), 1.615 (1.09), 1.623 (0.95), 1.632 (1.35), 1.641 (1.24), 1.650 (1.18), 1.658 (1.35), 1.676 (0.99), 1.849 (1.00), 1.858 (1.19), 1.867 (1.21), 1.877 (1.36), 1.884 (1.23), 1.894 (1.09), 1.987 (16.00), 2.365 (1.97), 2.519 (3.11), 2.522 (3.24), 2.561 (1.42), 2.563 (1.28), 2.623 (1.10), 2.669 (1.19), 2.709 (2.96), 2.730 (1.03), 3.438 (1.56), 3.818 (2.15), 4.002 (1.31), 4.020 (3.85), 4.038 (3.83), 4.055 (1.28), 4.733 (1.15), 4.747 (1.10), 6.772 (5.99), 6.794 (6.14), 7.309 (1.00), 7.329 (1.92), 7.346 (1.08), 7.581 (1.05), 7.815 (1.42), 7.831 (1.36), 8.318 (6.82), 8.340 (6.51), 8.638 (6.35), 10.443 (3.83), 10.467 (3.73).</p>

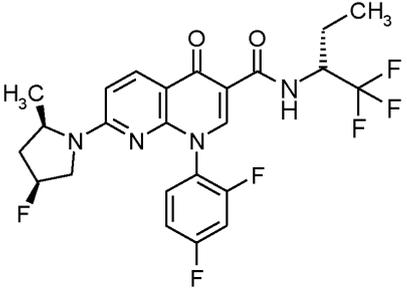
[1845]

Ex.		분석 데이터
29	<p>7-(1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일)-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)</p>  <p>Ex. 67A로부터의 화합물 및 1,1-디플루오로-5-아자스피로[2.4]헵타히드로클로라이드 (이론치의 74%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.23$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 543.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -</p> <p>0.150 (2.00), 0.007 (16.00), 0.146 (1.96), 0.948 (5.32), 0.967 (10.79), 0.986 (5.25), 1.156 (3.44), 1.174 (6.39), 1.192 (3.21), 1.237 (0.78), 1.618 (3.03), 1.634 (2.73), 1.860 (1.18), 1.870 (1.26), 1.879 (1.29), 1.896 (1.18), 1.987 (12.34), 2.127 (0.96), 2.327 (1.74), 2.366 (6.87), 2.671 (1.81), 2.710 (6.54), 3.599 (0.92), 4.002 (1.18), 4.020 (2.85), 4.038 (2.85), 4.055 (0.92), 4.735 (1.22), 6.783 (1.18), 7.297 (1.22), 7.316 (2.11), 7.333 (1.18), 7.539 (1.07), 7.558 (1.81), 7.580 (0.96), 7.805 (1.55), 7.819 (1.59), 8.315 (3.92), 8.338 (3.77), 8.629 (5.54), 10.468 (3.21), 10.492 (3.07).</p>

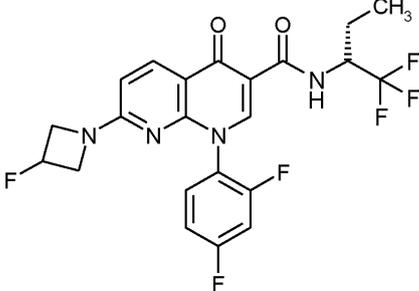
[1846]

Ex.		분석 데이터
30	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3-플루오로-3-메틸피롤리딘-1-일)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)</p>  <p>Ex. 67A로부터의 화합물 및 3-플루오로-3-메틸피롤리딘 <i>파라</i>-톨루엔술포산 염 (이론치의 85%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.26$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 513.3 [M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: - 0.002 (16.00), 0.948 (5.01), 0.967 (11.10), 0.985 (5.46), 1.156 (1.21), 1.173 (2.44), 1.191 (1.23), 1.459 (1.19), 1.511 (2.33), 1.565 (1.27), 1.599 (0.91), 1.617 (1.07), 1.624 (0.94), 1.633 (1.24), 1.642 (1.13), 1.652 (1.06), 1.659 (1.21), 1.677 (0.91), 1.695 (0.26), 1.850 (0.89), 1.860 (1.04), 1.868 (1.07), 1.878 (1.19), 1.885 (1.05), 1.895 (0.94), 1.903 (0.82), 1.913 (0.70), 1.987 (4.81), 2.137 (0.61), 2.366 (0.59), 2.709 (0.59), 3.166 (7.39), 3.532 (0.58), 3.699 (0.58), 4.001 (0.41), 4.019 (1.16), 4.037 (1.20), 4.055 (0.66), 4.077 (1.28), 4.089 (1.19), 4.733 (1.03), 4.752 (0.97), 6.755 (0.65), 6.797 (0.60), 7.305 (0.82), 7.325 (1.62), 7.343 (0.96), 7.575 (1.25), 7.595 (0.87), 7.810 (1.27), 7.826 (1.24), 8.309 (1.63), 8.330 (1.59), 8.625 (5.70), 10.476 (3.51), 10.500 (3.39).</p>

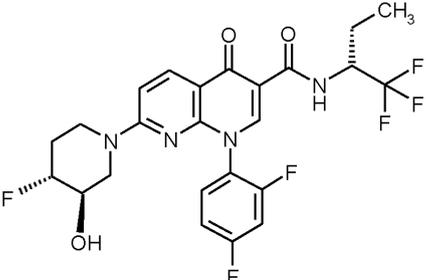
[1847]

Ex.		분석 데이터
31	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-플루오로-2-메틸피롤리딘-1-일]-4-옥소-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사아미드</p>  <p>Ex. 67A로부터의 화합물 및 (2<i>R</i>,4<i>S</i>)-4-플루오로-2-메틸피롤리딘 <i>파라</i>-톨루엔술폰산 염 (이론치의 70%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.27$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 513.3 [M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -</p> <p>0.150 (0.90), -0.009 (8.02), 0.007 (7.82), 0.145 (0.90), 0.891 (0.90), 0.949 (7.45), 0.968 (16.00), 0.986 (8.02), 1.047 (1.02), 1.133 (0.70), 1.146 (0.90), 1.156 (0.94), 1.174 (1.51), 1.192 (0.98), 1.235 (0.57), 1.600 (1.06), 1.618 (1.43), 1.625 (1.35), 1.635 (1.68), 1.643 (1.60), 1.653 (1.47), 1.660 (1.72), 1.679 (1.35), 1.698 (0.37), 1.851 (1.35), 1.861 (1.51), 1.870 (1.64), 1.880 (1.88), 1.886 (1.72), 1.896 (1.64), 1.904 (1.51), 1.914 (1.43), 1.987 (2.58), 2.226 (0.53), 2.251 (0.53), 2.322 (1.15), 2.327 (1.47), 2.331 (1.19), 2.347 (0.57), 2.365 (6.55), 2.454 (0.45), 2.518 (6.51), 2.564 (2.25), 2.567 (2.13), 2.575 (1.15), 2.585 (0.65), 2.589 (0.49), 2.594 (0.49), 2.596 (0.49), 2.611 (0.41), 2.665 (0.90), 2.669 (1.19), 2.674 (0.86), 2.709 (6.38), 3.161 (2.46), 3.174 (2.70), 3.443 (0.37), 3.456 (0.49), 3.820 (0.53), 3.916 (0.53), 4.002 (0.41), 4.020 (0.57), 4.038 (0.61), 4.061 (0.37), 4.074 (0.70), 4.087 (0.70), 4.712 (0.82), 4.735 (1.39), 4.754 (1.35), 5.331 (0.70), 5.462 (0.70), 6.759 (0.82), 7.307 (1.27), 7.328 (2.58), 7.348 (1.43), 7.574 (1.47), 7.591 (1.64), 7.792 (1.15), 7.813 (2.33), 7.829 (2.25), 7.850 (1.06), 8.306 (7.53), 8.328 (7.12), 8.644 (9.49), 10.479 (5.07), 10.503 (4.87).</p>

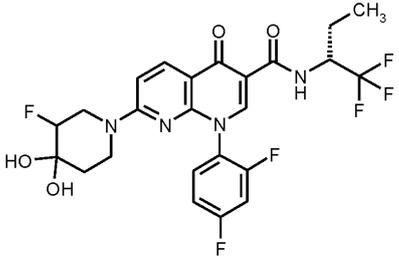
[1848]

Ex.		분석 데이터
32	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3-플루오로아제티딘-1-일)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>Ex. 67A로부터의 화합물 및 3-플루오로아제티딘 히드로클로라이드 (이론치의 37%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.19$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 485.3$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -</p> <p>0.013 (4.92), 0.003 (4.10), 0.851 (3.11), 0.869 (6.83), 0.887 (3.72), 0.940 (7.25), 0.959 (16.00), 0.977 (7.76), 1.083 (1.53), 1.103 (2.06), 1.123 (1.81), 1.276 (1.29), 1.295 (2.23), 1.313 (2.25), 1.573 (1.82), 1.592 (2.84), 1.611 (2.42), 1.628 (1.99), 1.636 (1.74), 1.646 (1.61), 1.653 (1.84), 1.671 (1.50), 1.844 (1.34), 1.854 (1.55), 1.863 (1.53), 1.872 (1.73), 1.879 (1.53), 1.889 (1.38), 1.983 (1.34), 4.016 (1.51), 4.033 (1.42), 4.260 (1.47), 4.728 (1.44), 4.748 (1.39), 5.365 (1.42), 5.372 (1.67), 5.379 (1.36), 5.508 (1.35), 5.515 (1.72), 5.522 (1.36), 6.654 (9.23), 6.676 (9.40), 7.289 (1.50), 7.306 (2.80), 7.311 (2.88), 7.328 (1.57), 7.332 (1.64), 7.527 (1.81), 7.534 (1.84), 7.553 (2.73), 7.556 (2.77), 7.576 (1.81), 7.582 (1.71), 7.792 (2.02), 7.808 (1.97), 8.320 (9.70), 8.342 (9.33), 8.629 (10.09), 10.427 (4.92), 10.450 (4.79).</p>

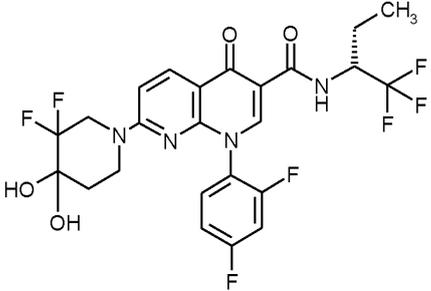
[1849]

Ex.		분석 데이터
33	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-4-플루오로-3-히드록시피페리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>Ex. 67A로부터의 화합물 및 (4R)-플루오로-(3R)-피페리디놀 (HCl 염) (이론치의 75%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.07$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 529.3$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -</p> <p>0.005 (6.51), 0.949 (7.71), 0.964 (16.00), 0.978 (7.85), 1.483 (1.21), 1.605 (1.14), 1.611 (0.61), 1.620 (1.52), 1.626 (1.37), 1.633 (1.76), 1.640 (1.60), 1.648 (1.52), 1.654 (1.65), 1.668 (1.22), 1.840 (0.49), 1.855 (1.29), 1.862 (1.50), 1.869 (1.53), 1.877 (1.72), 1.882 (1.56), 1.890 (1.39), 1.897 (1.19), 1.905 (1.04), 1.977 (1.18), 1.986 (1.37), 3.044 (0.64), 3.172 (1.08), 3.180 (1.05), 3.207 (0.72), 3.216 (0.73), 3.242 (1.01), 3.262 (0.72), 3.458 (1.12), 3.800 (0.90), 3.879 (0.84), 3.910 (1.36), 3.940 (0.77), 4.427 (0.95), 4.525 (0.97), 4.733 (1.48), 4.745 (1.40), 4.761 (0.80), 5.444 (1.68), 5.454 (2.00), 5.463 (2.46), 5.473 (2.06), 7.144 (6.66), 7.162 (6.72), 7.314 (1.45), 7.331 (2.76), 7.345 (1.54), 7.539 (0.72), 7.561 (1.54), 7.582 (1.53), 7.602 (0.74), 7.811 (1.41), 7.822 (1.95), 7.834 (1.51), 8.289 (3.51), 8.293 (3.42), 8.307 (3.42), 8.311 (3.20), 8.636 (6.64), 10.447 (4.07), 10.466 (3.95).</p>

[1850]

Ex.		분석 데이터
34	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-플루오로-4,4-디히드록시피페리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)</p>  <p>Ex. 67A로부터의 화합물 및 rac. 3-플루오로피페리딘-4-온 히드로클로라이드. 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구매, 0.1% 포름산 함유)에 의한 정제. (이론치의 10%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.95$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 545.4 [M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -</p> <p>0.150 (1.60), -0.009 (15.46), 0.007 (13.56), 0.146 (1.68), 0.824 (0.88), 0.841 (2.18), 0.857 (3.04), 0.875 (1.57), 0.946 (7.18), 0.964 (16.00), 0.982 (8.24), 1.052 (0.41), 1.073 (0.52), 1.146 (0.93), 1.235 (1.42), 1.291 (1.44), 1.551 (1.16), 1.597 (1.83), 1.614 (2.50), 1.631 (3.47), 1.641 (3.64), 1.649 (3.77), 1.658 (3.02), 1.675 (1.98), 1.849 (1.38), 1.858 (1.98), 1.867 (2.13), 1.876 (2.22), 1.884 (2.29), 1.893 (1.94), 1.911 (1.25), 1.919 (0.95), 2.327 (2.16), 2.366 (3.80), 2.406 (1.08), 2.669 (2.24), 2.709 (3.13), 2.992 (0.58), 3.173 (8.88), 3.935 (0.80), 4.055 (0.71), 4.087 (0.73), 4.151 (0.60), 4.277 (1.90), 4.387 (0.67), 4.466 (0.56), 4.563 (0.97), 4.745 (1.94), 4.930 (0.37), 5.041 (0.39), 5.960 (1.49), 5.974 (1.79), 6.061 (1.51), 6.271 (1.01), 6.322 (1.08), 7.144 (2.37), 7.155 (2.05), 7.167 (2.67), 7.179 (2.05), 7.320 (1.81), 7.341 (3.47), 7.355 (3.82), 7.378 (2.54), 7.394 (1.83), 7.468 (0.37), 7.565 (1.55), 7.590 (3.13), 7.613 (2.18), 7.817 (2.11), 7.830 (2.35), 7.853 (1.90), 8.271 (2.74), 8.281 (2.72), 8.294 (2.85), 8.303 (2.46), 8.406 (5.13), 8.428 (4.72), 8.630 (5.80), 8.708 (2.98), 8.715 (3.39), 10.386 (2.67), 10.409 (2.46), 10.443 (2.44), 10.451 (2.31), 10.468 (2.50).</p>

[1851]

Ex.		분석 데이터
35	<p>7-(3,3-디플루오로-4,4-디히드록시피페리딘-1-일)-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>Ex. 67A로부터의 화합물 및 3,3-디플루오로피페리딘-4-온 히드로클로라이드, 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)에 의한 정제. (이론치의 62%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.97$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 563.4 [M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -</p> <p>0.009 (3.57), 0.007 (3.08), 0.878 (1.06), 0.897 (2.32), 0.915 (1.20), 0.946 (7.02), 0.964 (15.55), 0.983 (7.62), 1.156 (3.54), 1.174 (7.22), 1.191 (3.64), 1.599 (1.09), 1.617 (1.49), 1.624 (1.38), 1.634 (1.87), 1.643 (1.90), 1.652 (2.23), 1.660 (3.02), 1.677 (3.45), 1.719 (1.10), 1.725 (1.09), 1.735 (1.10), 1.743 (1.04), 1.753 (0.94), 1.851 (1.22), 1.860 (1.42), 1.869 (1.41), 1.879 (1.61), 1.885 (1.45), 1.896 (1.25), 1.904 (1.15), 1.914 (0.91), 1.987 (13.10), 2.523 (1.19), 3.243 (14.94), 3.563 (2.61), 3.842 (1.83), 4.001 (1.06), 4.019 (3.06), 4.037 (3.03), 4.055 (1.02), 4.736 (1.36), 4.751 (1.28), 5.752 (2.70), 6.432 (16.00), 6.787 (5.50), 7.238 (2.48), 7.253 (2.10), 7.261 (2.70), 7.275 (1.77), 7.329 (1.38), 7.350 (2.70), 7.366 (1.42), 7.371 (1.44), 7.574 (1.36), 7.580 (1.33), 7.599 (2.36), 7.622 (1.39), 7.628 (1.22), 7.818 (1.57), 7.830 (1.84), 7.842 (1.61), 8.320 (5.05), 8.330 (3.54), 8.343 (4.70), 8.353 (3.13), 8.658 (4.55), 8.661 (4.61), 8.665 (4.83), 10.399 (2.31), 10.408 (3.19), 10.424 (2.26), 10.432 (2.93).</p>

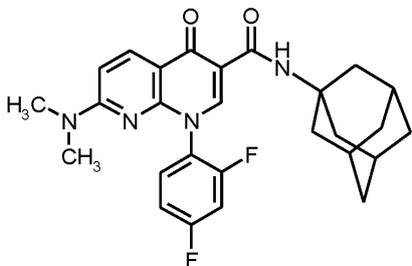
[1852]

[1853]

[1854]

실시예 36

1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1.3,7]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1855]

[1856]

실시예 36A로부터의 화합물 80 mg (0.23 mmol)을 DMF 2.3 ml, HATU 106 mg (0.28 mmol) 및 DIPEA 99 mg (0.77 mmol)에 먼저 채우고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 49 mg (0.32 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 63 mg (이론치의 57%)을

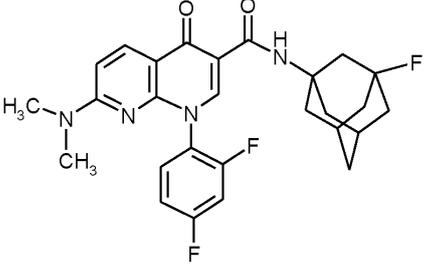
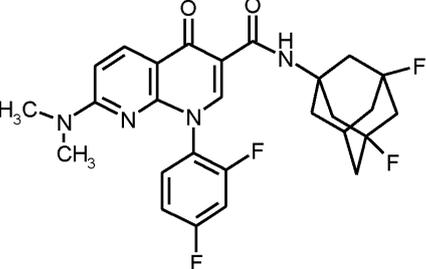
수득하였다.

[1857] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.34$ 분; $m/z = 479$ $[M+H]^+$.

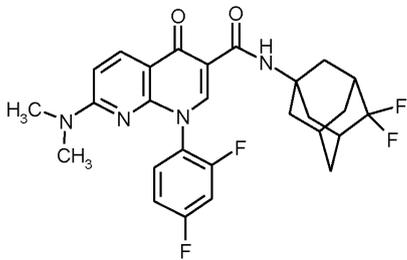
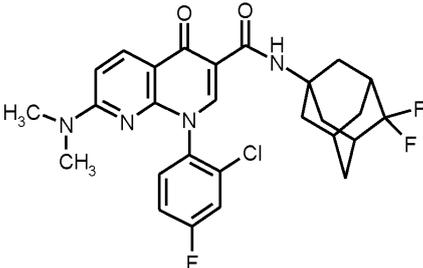
[1858] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.42), 0.009 (2.27), 1.671 (7.70), 2.054 (16.00), 2.076 (1.22), 2.936 (2.35), 6.892 (2.41), 6.915 (2.39), 7.304 (0.41), 7.319 (0.71), 7.327 (0.84), 7.340 (0.41), 7.346 (0.47), 7.350 (0.41), 7.554 (0.53), 7.560 (0.54), 7.575 (0.69), 7.580 (0.79), 7.586 (0.68), 7.602 (0.55), 7.609 (0.52), 7.767 (0.50), 7.781 (0.59), 7.789 (1.00), 7.803 (0.99), 7.810 (0.55), 7.825 (0.46), 8.251 (2.69), 8.275 (2.54), 8.477 (5.26), 9.952 (2.61).

[1859] 실시예 36과 유사하게, 표 5에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 36A 또는 60A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

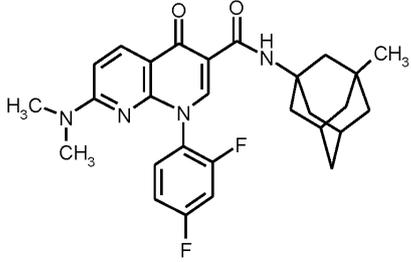
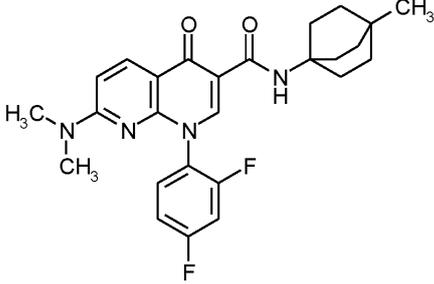
[1860] 표 5:

Ex.		분석 데이터
37	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-N-(3-플루오로트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 33%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.29$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 497.3$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0.009 (6.24), 0.017 (0.22), 0.078 (0.31), 1.576 (16.00), 1.631 (0.21), 1.889 (0.30), 1.944 (0.26), 2.015 (0.21), 2.053 (0.18), 2.083 (0.35), 2.137 (0.30), 2.379 (0.60), 2.450 (0.15), 2.795 (0.16), 2.993 (1.92), 3.500 (0.66), 6.656 (0.74), 6.679 (0.75), 7.007 (0.28), 7.022 (0.32), 7.028 (0.30), 7.041 (0.32), 7.047 (0.28), 7.059 (0.15), 7.351 (0.15), 7.372 (0.19), 7.386 (0.20), 7.394 (0.14), 7.409 (0.12), 7.529 (0.15), 8.407 (0.75), 8.429 (0.73), 8.627 (1.17), 10.134 (0.34).</p>
38	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-N-(3,5-디플루오로트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 61%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.16$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 515.3$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.009 (9.96), 0.007 (6.42), 1.803 (11.32), 1.899 (7.42), 2.072 (2.34), 2.138 (3.86), 2.317 (4.06), 2.939 (8.32), 3.161 (10.82), 3.174 (10.98), 4.062 (1.20), 4.075 (3.14), 4.088 (3.06), 6.902 (7.86), 6.925 (7.90), 7.303 (1.50), 7.325 (2.64), 7.341 (1.46), 7.554 (1.88), 7.576 (2.60), 7.595 (1.78), 7.766 (1.76), 7.788 (3.30), 7.803 (3.20), 7.825 (1.56), 8.256 (8.82), 8.279 (8.28), 8.512 (16.00), 10.263 (7.66).</p>

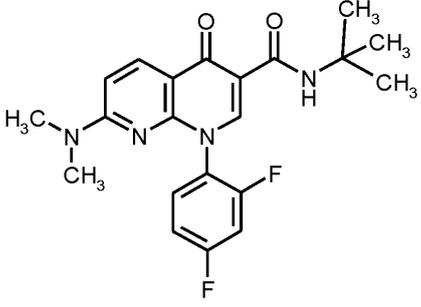
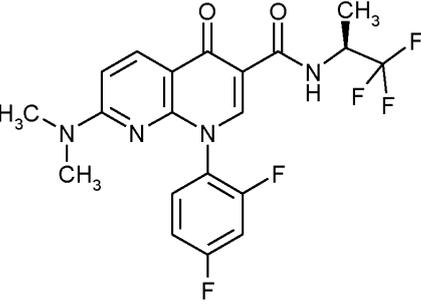
[1861]

Ex.		분석 데이터
39	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-N-(4,4-디플루오로트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 28%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.26분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 515.3 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.785 (9.36), 2.065 (16.00), 2.277 (8.35), 2.362 (2.47), 2.932 (8.32), 6.892 (5.42), 6.914 (5.67), 7.318 (2.44), 7.571 (2.32), 7.778 (2.38), 8.246 (5.88), 8.269 (5.64), 8.483 (10.54), 10.042 (6.95).</p>
40	<p>1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-N-(4,4-디플루오로트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>Ex. 60A로부터의 화합물</p> <p>(이론치의 45%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.30분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 531.2 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.790 (8.79), 2.068 (16.00), 2.280 (7.81), 2.366 (2.24), 2.709 (2.36), 2.906 (6.43), 6.882 (6.22), 6.905 (6.28), 7.473 (2.99), 7.494 (1.91), 7.773 (4.13), 7.787 (4.64), 7.809 (2.78), 8.250 (6.52), 8.272 (6.22), 8.410 (12.62), 10.064 (7.15).</p>

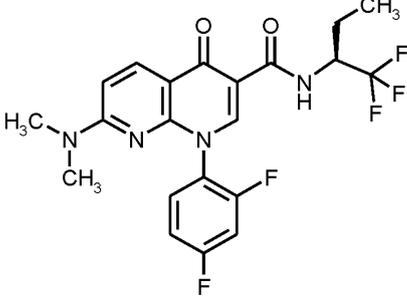
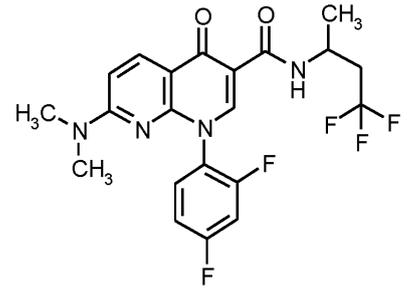
[1862]

Ex.		분석 데이터
41	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7- (디메틸아미노)-N-(3- 메틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-4- 옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복사미드</p>  <p>(이론치의 67%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.41분 MS (ESpos): m/z = 493.3 [M+H]⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.836 (16.00), 1.415 (9.74), 1.516 (1.11), 1.546 (1.92), 1.599 (1.99), 1.630 (1.04), 1.761 (7.37), 1.912 (2.13), 1.940 (3.65), 1.999 (3.82), 2.027 (2.14), 2.092 (4.16), 2.366 (0.43), 2.936 (6.28), 6.890 (3.74), 6.912 (3.75), 7.302 (0.93), 7.318 (1.65), 7.339 (0.89), 7.553 (0.98), 7.572 (1.58), 7.595 (0.96), 7.758 (0.93), 7.779 (1.71), 7.794 (1.68), 7.816 (0.79), 8.247 (3.92), 8.269 (3.64), 8.467 (6.71), 9.958 (4.38).</p>
42	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7- (디메틸아미노)-N-(4- 메틸비시클로[2.2.2]옥트-1-일)-4-옥소- 1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복사미드</p>  <p>(이론치의 96%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.38분 MS (ESpos): m/z = 467.3 [M+H]⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.014 (1.72), 0.003 (1.72), 0.781 (16.00), 1.442 (4.66), 1.461 (6.05), 1.481 (5.60), 1.888 (5.60), 1.900 (5.04), 1.909 (5.99), 1.928 (4.77), 2.726 (8.77), 2.885 (12.33), 2.928 (4.93), 6.879 (4.49), 6.902 (4.55), 7.285 (0.67), 7.289 (0.74), 7.292 (0.70), 7.306 (1.37), 7.311 (1.42), 7.328 (0.78), 7.332 (0.80), 7.335 (0.72), 7.534 (0.90), 7.541 (0.95), 7.560 (1.32), 7.563 (1.35), 7.582 (0.94), 7.589 (0.92), 7.748 (0.89), 7.763 (1.05), 7.769 (1.78), 7.784 (1.76), 7.791 (1.00), 7.806 (0.87), 7.947 (1.22), 8.238 (4.90), 8.260 (4.64), 8.462 (8.75), 9.879 (4.75).</p>

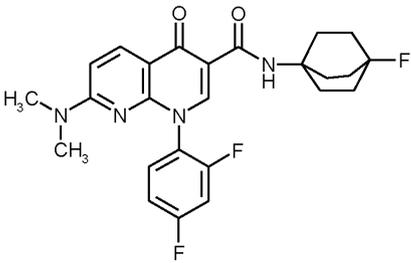
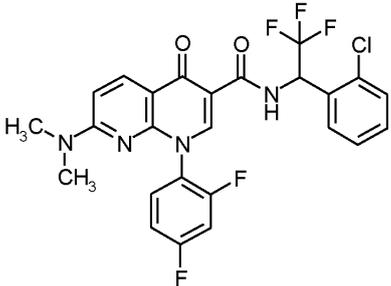
[1863]

Ex.		분석 데이터
43	<p><i>N-tert</i>-부틸-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 88%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.12$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 401.1 [M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.009 (0.52), 0.007 (0.34), 1.388 (16.00), 2.523 (0.72), 2.890 (0.41), 2.938 (1.24), 6.894 (1.26), 6.916 (1.25), 7.317 (0.34), 7.321 (0.34), 7.552 (0.25), 7.568 (0.32), 7.571 (0.33), 7.574 (0.33), 7.578 (0.29), 7.759 (0.24), 7.774 (0.29), 7.780 (0.46), 7.795 (0.46), 7.802 (0.26), 8.253 (1.33), 8.276 (1.27), 8.501 (2.21), 10.014 (1.06).</p>
44	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 35%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.13$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 441.1 [M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.150 (1.10), -0.008 (11.13), 0.007 (9.84), 0.146 (1.10), 1.360 (15.85), 1.377 (16.00), 2.365 (0.82), 2.709 (0.88), 2.945 (6.97), 4.860 (1.15), 4.880 (1.78), 4.901 (1.81), 4.919 (1.13), 6.927 (7.86), 6.949 (8.04), 7.306 (1.38), 7.326 (2.83), 7.348 (1.53), 7.558 (1.54), 7.580 (2.58), 7.599 (1.57), 7.808 (1.47), 8.267 (8.65), 8.290 (8.27), 8.607 (6.53), 10.543 (3.31), 10.566 (3.23).</p>

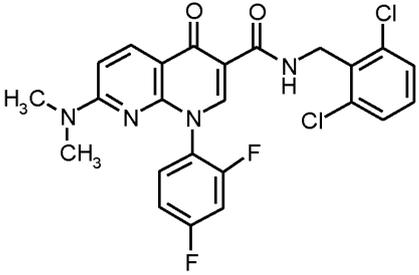
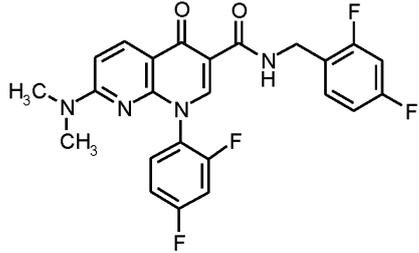
[1864]

Ex.		분석 데이터
45	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-((디메틸아미노)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1- 트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로- 1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 74%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.21분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 455.2 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.009 (4.23), 0.007 (4.21), 0.946 (7.18), 0.965 (16.00), 0.983 (7.72), 1.613 (1.53), 1.630 (1.75), 1.639 (1.51), 1.648 (1.41), 1.655 (1.78), 1.858 (1.43), 1.867 (1.52), 1.876 (1.65), 1.883 (1.44), 2.669 (1.34), 2.947 (6.45), 4.732 (1.34), 4.747 (1.36), 6.929 (9.58), 6.952 (9.93), 7.304 (1.41), 7.327 (2.80), 7.343 (1.55), 7.551 (1.78), 7.558 (1.87), 7.576 (2.74), 7.599 (1.90), 7.606 (1.86), 7.805 (1.90), 7.827 (1.83), 8.275 (11.06), 8.298 (10.59), 8.614 (7.21), 10.490 (4.78), 10.514 (4.65).</p>
46	<p>rac-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-((디메틸아미노)-4-옥소-N-[4,4,4- 트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로- 1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 82%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.10분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 455.3 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.272 (15.86), 1.289 (15.96), 2.522 (1.97), 2.560 (2.34), 2.573 (1.89), 2.589 (1.88), 2.602 (1.76), 2.653 (1.74), 2.672 (1.77), 2.939 (10.25), 4.357 (1.92), 4.373 (2.32), 4.388 (1.85), 6.900 (7.38), 6.923 (7.55), 7.317 (2.97), 7.322 (3.10), 7.343 (1.66), 7.546 (1.71), 7.553 (1.80), 7.572 (2.88), 7.594 (1.79), 7.601 (1.69), 7.791 (2.15), 8.252 (8.40), 8.275 (8.03), 8.534 (16.00), 10.126 (4.93), 10.147 (4.79).</p>

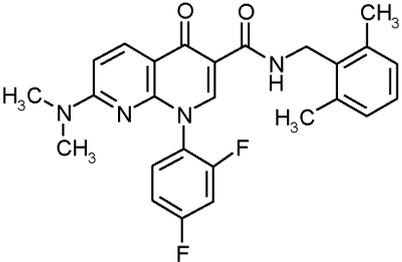
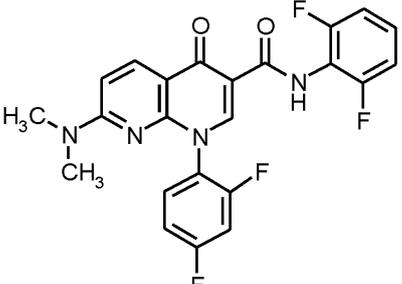
[1865]

Ex.		분석 데이터
47	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7- (디메틸아미노)-N-(4- 플루오로비시클로[2.2.2]옥트-1-일)-4- 옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복사미드</p>  <p>(이론치의 85%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.19$분 MS (ESpos): $m/z = 471.3 [M+H]^+$ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.001 (0.16), 0.017 (0.15), 0.078 (0.09), 1.576 (16.00), 1.935 (0.16), 1.950 (0.30), 1.965 (0.31), 1.976 (0.33), 1.990 (0.21), 2.235 (0.37), 2.247 (0.28), 2.257 (0.35), 2.275 (0.28), 2.634 (0.10), 2.966 (0.08), 2.988 (0.82), 6.651 (0.35), 6.674 (0.36), 7.006 (0.15), 7.022 (0.15), 7.027 (0.14), 7.041 (0.15), 7.046 (0.12), 7.051 (0.09), 7.059 (0.07), 7.343 (0.07), 7.357 (0.08), 7.364 (0.08), 7.377 (0.09), 8.392 (0.37), 8.415 (0.36), 8.607 (0.58), 10.007 (0.15).</p>
48	<p><i>rac</i>-N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2- 트리플루오로에틸]-1-(2,4- 디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4- 옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복사미드</p>  <p>(이론치의 74%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.19$분 MS (ESpos): $m/z = 471.3 [M+H]^+$ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.013 (6.67), 0.003 (6.02), 2.322 (0.99), 2.361 (1.40), 2.664 (1.24), 2.705 (1.56), 2.944 (4.69), 6.425 (1.75), 6.446 (2.37), 6.466 (1.61), 6.943 (8.07), 6.966 (8.08), 7.306 (1.62), 7.325 (1.64), 7.471 (1.19), 7.475 (1.31), 7.490 (3.28), 7.494 (3.47), 7.508 (3.26), 7.513 (3.29), 7.525 (2.21), 7.544 (4.34), 7.561 (3.07), 7.594 (7.00), 7.598 (7.38), 7.613 (5.54), 7.617 (4.99), 7.738 (0.97), 7.753 (0.91), 7.812 (0.95), 7.827 (0.96), 8.312 (9.17), 8.335 (8.61), 8.620 (16.00), 11.614 (2.88), 11.637 (2.62).</p>

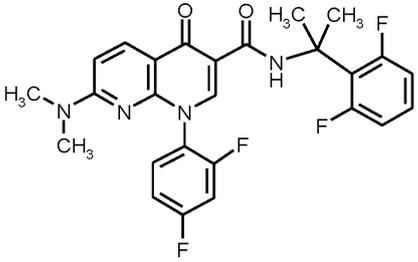
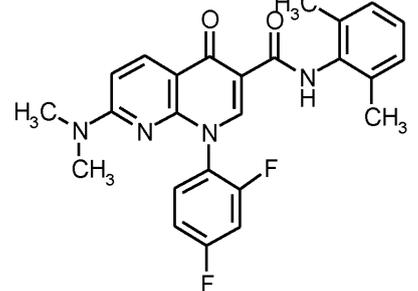
[1866]

Ex.		분석 데이터
49	<p><i>N</i>-(2,6-디클로로벤질)-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 73%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.22$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 503.0$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.726 (3.73), 2.886 (6.85), 2.927 (11.71), 4.786 (4.36), 4.800 (4.64), 4.812 (4.61), 4.825 (4.28), 6.879 (8.07), 6.902 (8.27), 7.315 (3.57), 7.374 (3.40), 7.395 (6.06), 7.414 (5.77), 7.520 (16.00), 7.540 (12.58), 7.565 (3.42), 7.773 (3.72), 7.788 (3.61), 8.217 (8.38), 8.240 (8.00), 8.565 (14.86), 10.336 (2.96), 10.350 (5.68), 10.362 (2.79).</p>
50	<p><i>N</i>-(2,4-디플루오로벤질)-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 78%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.15$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 471.1$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.009 (7.30), 0.007 (6.62), 2.939 (8.43), 4.558 (4.82), 4.567 (4.86), 6.898 (7.29), 6.921 (7.44), 7.048 (1.32), 7.054 (1.43), 7.070 (2.82), 7.075 (2.95), 7.091 (1.54), 7.097 (1.58), 7.218 (1.78), 7.225 (1.74), 7.243 (2.60), 7.248 (2.50), 7.268 (1.90), 7.274 (1.76), 7.301 (1.33), 7.315 (2.57), 7.321 (2.64), 7.336 (1.40), 7.341 (1.43), 7.413 (1.64), 7.435 (3.27), 7.451 (3.31), 7.473 (1.48), 7.545 (1.64), 7.552 (1.70), 7.575 (2.53), 7.594 (1.75), 7.601 (1.63), 7.756 (1.66), 7.771 (1.95), 7.778 (3.29), 7.793 (3.27), 7.799 (1.86), 7.814 (1.57), 8.255 (8.00), 8.278 (7.61), 8.555 (16.00), 10.346 (2.21), 10.361 (4.55), 10.376 (2.15).</p>

[1867]

Ex.		분석 데이터
51	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-((디메틸아미노)-N-(2,6-디메틸벤질)-4- 옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 41%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.22$분 MS (ESpos): $m/z = 463.2 [M+H]^+$ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.013 (1.23), 0.003 (1.03), 2.068 (0.40), 2.393 (16.00), 2.922 (1.87), 4.526 (0.91), 4.540 (1.40), 4.554 (0.82), 6.869 (1.65), 6.892 (1.65), 7.043 (0.92), 7.060 (2.86), 7.084 (1.56), 7.099 (0.78), 7.106 (0.56), 7.121 (0.34), 7.294 (0.32), 7.311 (0.56), 7.337 (0.29), 7.540 (0.39), 7.547 (0.39), 7.566 (0.55), 7.588 (0.37), 7.595 (0.35), 7.750 (0.38), 7.771 (0.70), 7.786 (0.69), 7.808 (0.32), 8.198 (1.92), 8.221 (1.79), 8.564 (3.61), 10.077 (0.52), 10.090 (0.94), 10.102 (0.43).</p>
52	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-N-(2,6- 디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4- 옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 62%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.13$분 MS (ESpos): $m/z = 457.2 [M+H]^+$ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.009 (2.92), 0.007 (2.64), 2.962 (5.97), 6.953 (7.45), 6.976 (7.64), 7.188 (4.26), 7.209 (9.81), 7.229 (6.29), 7.328 (2.60), 7.336 (3.06), 7.354 (3.59), 7.374 (3.14), 7.395 (1.60), 7.558 (1.60), 7.565 (1.68), 7.584 (2.45), 7.588 (2.46), 7.607 (1.70), 7.614 (1.64), 7.808 (1.66), 7.823 (1.94), 7.830 (3.26), 7.845 (3.24), 7.852 (1.81), 7.867 (1.58), 8.327 (8.17), 8.350 (7.85), 8.690 (16.00), 11.813 (9.92).</p>

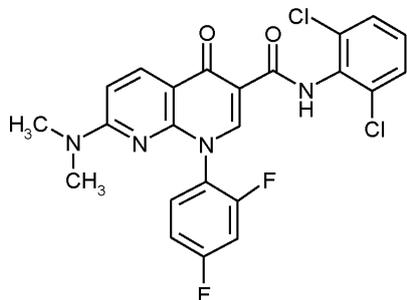
[1868]

Ex.		분석 데이터
53	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[2-(2,6-디플루오로페닐)프로판-2-일]-7-(디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 100%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.22분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 499.2 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.013 (8.59), 0.003 (7.77), 1.819 (16.00), 2.934 (4.18), 6.906 (4.62), 6.929 (6.51), 6.953 (3.18), 6.977 (2.76), 7.257 (2.44), 7.278 (2.11), 7.539 (1.48), 7.755 (1.87), 7.770 (1.85), 8.276 (5.32), 8.299 (4.95), 8.402 (10.08), 10.676 (4.51).</p>
54	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-N-(2,6-디메틸페닐)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 72%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.20분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 449.2 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.001 (3.96), 2.211 (16.00), 2.889 (0.60), 2.962 (1.78), 6.939 (1.47), 6.962 (1.47), 7.114 (6.25), 7.321 (0.66), 7.326 (0.65), 7.580 (0.61), 7.832 (0.70), 7.847 (0.69), 8.339 (1.66), 8.362 (1.57), 8.657 (3.43), 11.593 (1.96).</p>

[1869]

[1870] 실시예 55

[1871] N-(2,6-디클로로페닐)-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1872]

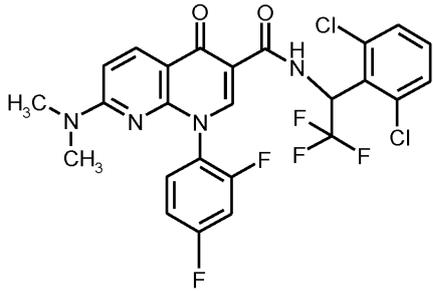
[1873] 실시예 36A로부터의 화합물 100 mg (0.29 mmol)을 DMF 3 ml에 먼저 채우고, HATU 132 mg (0.35 mmol) 및 DIPEA 119 mg (0.93 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 2,6-디클로로아닐린 66 mg (0.4 mmol) 및 NaH 29 mg (0.72 mmol)의 혼합물 (과라핀 중 60%)을 첨가하고, 혼합물을 23°C에서 18시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 RP-HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 27 mg (이론치의 19%)을 수득하였다.

[1874] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.38$ 분; $m/z = 523.3$ $[M+H]^+$.

[1875] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.009 (1.63), 0.007 (1.55), 2.689 (15.32), 2.730 (12.82), 2.889 (16.00), 2.965 (4.17), 6.953 (6.16), 6.976 (6.30), 7.328 (2.09), 7.352 (3.89), 7.372 (5.08), 7.392 (4.16), 7.563 (1.58), 7.575 (15.18), 7.586 (2.51), 7.595 (12.02), 7.605 (1.69), 7.837 (1.53), 7.844 (2.57), 7.859 (2.51), 7.951 (1.95), 8.332 (6.93), 8.355 (6.69), 8.685 (13.85), 12.019 (7.76).

[1876] 실시예 56

[1877] rac-N-[1-(2,6-디클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1878]

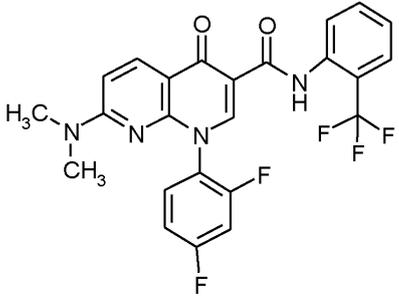
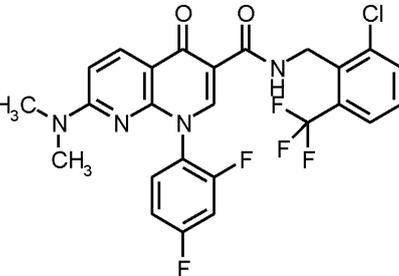
[1879] 실시예 36A로부터의 화합물 200 mg (0.58 mmol) 및 1-(2,6-디클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄아민 283 mg (1.2 mmol)을 DMF 4 ml에 먼저 채우고, DIPEA 210 mg (1.6 mmol) 및 PyBOP 422 mg (0.81 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 23°C에서 40분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 1 M 수성 염산을 사용하여 pH 1로 조정한다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 물 및 석유 에테르로 세척하였다. 이와 같이 하여 300 mg의 표제 화합물 (이론치의 86%, 0.25 당량의 DMF함유)을 수득하였다.

[1880] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.36$ 분; $m/z = 571.0$ $[M+H]^+$.

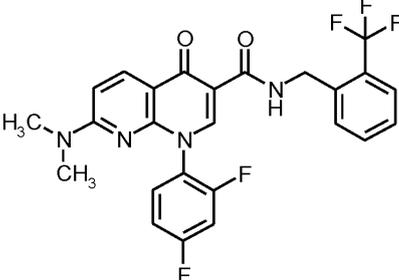
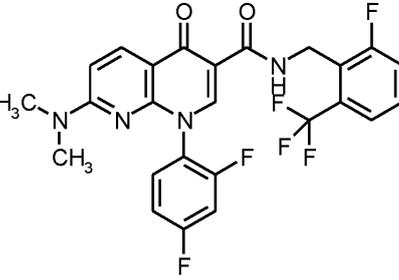
[1881] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.001 (16.00), 0.006 (0.72), 1.242 (0.19), 1.258 (0.19), 1.713 (0.27), 1.722 (0.31), 1.730 (0.67), 1.737 (0.27), 1.746 (0.25), 2.731 (2.00), 2.890 (2.47), 2.946 (0.87), 2.991 (0.45), 3.001 (0.49), 3.007 (0.62), 3.017 (0.60), 3.024 (0.38), 3.034 (0.25), 6.922 (0.96), 6.945 (0.97), 7.028 (0.15), 7.052 (0.20), 7.067 (0.21), 7.310 (0.24), 7.329 (0.27), 7.423 (0.17), 7.443 (0.14), 7.489 (0.45), 7.509 (1.14), 7.529 (0.87), 7.564 (0.36), 7.591 (0.82), 7.611 (0.50), 7.645 (0.69), 7.665 (0.52), 7.735 (0.15), 7.754 (0.15), 7.815 (0.15), 7.830 (0.15), 7.951 (0.33), 8.315 (1.18), 8.338 (1.08), 8.621 (0.72), 11.803 (0.29), 11.822 (0.27).

[1882] 실시예 56과 유사하게, 표 6에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 36A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

[1883] 표 6:

Ex.		분석 데이터
57	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-((디메틸아미노)-4-옥소-N-[2-((트리플루오로메틸)페닐]-1,4-디히드로- 1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>23°C에서 3 d; 정제용 HPLC (용리액: 아세트니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)에 의한 정제. (이론치의 27%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.29$분; $m/z = 469.3$ $[M+H]^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: - 0.009 (0.87), -0.001 (16.00), 0.005 (0.30), 0.007 (0.48), 2.958 (0.27), 6.938 (0.37), 6.961 (0.36), 7.322 (0.17), 7.343 (0.31), 7.361 (0.18), 7.594 (0.12), 7.673 (0.10), 7.693 (0.17), 7.712 (0.10), 7.746 (0.20), 7.765 (0.18), 7.824 (0.10), 7.830 (0.16), 7.845 (0.16), 8.311 (0.22), 8.331 (0.21), 8.347 (0.44), 8.369 (0.41), 8.724 (0.83), 12.669 (0.40).</p>
58	<p>N-[2-클로로-6-(트리플루오로메틸)벤질]- 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-((디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8- 나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 86%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.23$분; $m/z = 537.3$ $[M+H]^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.244 (3.96), 1.259 (5.15), 1.275 (2.54), 2.889 (3.79), 2.928 (9.26), 4.791 (6.78), 6.873 (6.91), 6.896 (7.09), 7.318 (2.92), 7.323 (3.02), 7.572 (2.88), 7.619 (2.39), 7.639 (5.38), 7.659 (3.27), 7.790 (3.43), 7.805 (3.57), 7.818 (6.03), 7.838 (4.78), 7.905 (5.21), 7.925 (4.46), 8.188 (7.85), 8.211 (7.45), 8.588 (16.00), 10.251 (2.62), 10.264 (5.29), 10.276 (2.47).</p>

[1884]

Ex.		분석 데이터
59	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-((디메틸아미노)-4-옥소-N-[2-((트리플루오로메틸)벤질]-1,4-디히드로- 1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 75%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.21$분; $m/z = 503.4$ $[M+H]^+$. 1H-NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm]: - 0.010 (2.01), 0.007 (1.99), 2.940 (7.80), 4.728 (5.35), 4.743 (5.41), 6.899 (7.30), 6.922 (7.44), 7.317 (2.38), 7.322 (2.51), 7.484 (1.65), 7.503 (3.70), 7.522 (2.30), 7.548 (1.63), 7.555 (1.70), 7.573 (2.43), 7.577 (2.54), 7.580 (2.51), 7.588 (3.28), 7.596 (2.10), 7.607 (5.24), 7.657 (2.95), 7.676 (3.89), 7.741 (4.52), 7.761 (4.24), 7.779 (1.88), 7.786 (3.19), 7.801 (3.15), 7.808 (1.76), 8.263 (8.28), 8.286 (7.89), 8.573 (16.00), 10.449 (2.12), 10.464 (4.38), 10.479 (2.00).</p>
60	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-((디메틸아미노)-N-[2-플루오로-6-((트리플루오로메틸)벤질]-4-옥소-1,4- 디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복사미드</p>  <p>(이론치의 81%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.22$분; $m/z = 521.3$ $[M+H]^+$. 1H-NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm]: 0.007 (3.36), 2.366 (2.57), 2.709 (2.59), 2.730 (0.61), 2.929 (6.92), 4.744 (3.85), 6.878 (6.28), 6.901 (6.36), 7.298 (1.15), 7.320 (2.22), 7.341 (1.24), 7.543 (1.40), 7.550 (1.41), 7.573 (2.16), 7.592 (1.56), 7.599 (1.38), 7.628 (2.72), 7.641 (5.46), 7.657 (16.00), 7.758 (1.32), 7.773 (1.58), 7.779 (2.63), 7.794 (2.62), 7.801 (1.49), 7.816 (1.25), 8.209 (6.65), 8.232 (6.36), 8.571 (11.91), 10.338 (1.95), 10.351 (3.90), 10.364 (1.83).</p>

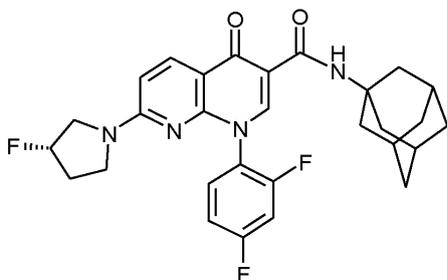
[1885]

[1886]

실시예 61

[1887]

1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1888]

[1889]

실시예 45A로부터의 화합물 100 mg (0.26 mmol)을 먼저 DMF 2.9 ml 중에 채우고, HATU 117 mg (0.31 mmol) 및 DIPEA 106 mg (0.82 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 54 mg (0.36 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 HPLC

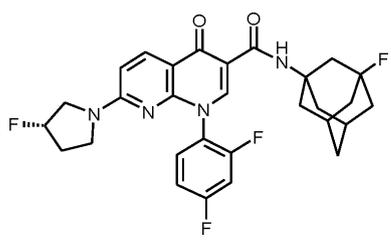
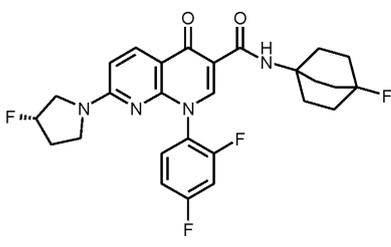
(용리액: 아세트니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 103 mg (이론치의 77%)을 수득하였다.

[1890] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.38$ 분; $m/z = 523.3$ $[M+H]^+$.

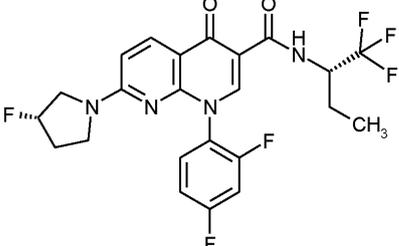
[1891] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.49), 0.008 (1.35), 1.157 (2.39), 1.175 (4.83), 1.193 (2.46), 1.356 (0.71), 1.674 (7.25), 1.988 (8.83), 2.058 (16.00), 4.003 (0.70), 4.021 (2.07), 4.038 (2.06), 4.056 (0.68), 6.763 (0.54), 6.785 (0.56), 7.323 (0.65), 7.782 (0.40), 7.790 (0.66), 7.805 (0.66), 8.138 (1.19), 8.292 (1.32), 8.314 (1.29), 8.491 (4.34), 9.938 (2.58).

[1892] 실시예 61과 유사하게, 표 7에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 45A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

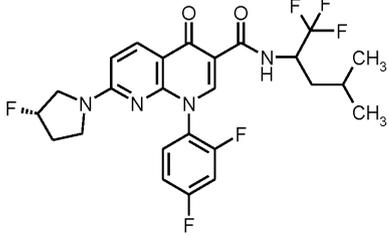
[1893] 표 7:

Ex.		분석 데이터
62	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-N-(3-플루오로트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 87%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.24$분 MS (ESpos): $m/z = 541.3$ $[M+H]^+$ 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0.000 (1.22), 0.016 (1.21), 0.077 (0.68), 1.231 (0.26), 1.296 (1.42), 1.309 (1.45), 1.441 (0.77), 1.592 (16.00), 1.733 (0.25), 1.754 (0.25), 1.889 (1.68), 1.950 (1.39), 2.053 (1.22), 2.083 (2.24), 2.138 (1.82), 2.169 (0.98), 2.324 (0.52), 2.378 (3.30), 2.449 (0.56), 2.794 (0.45), 2.812 (0.99), 2.892 (3.80), 2.965 (4.40), 3.488 (0.35), 3.601 (0.79), 5.242 (0.24), 5.370 (0.24), 6.540 (0.62), 6.561 (0.61), 7.006 (0.79), 7.026 (1.24), 7.046 (1.69), 7.065 (0.86), 7.348 (0.51), 7.368 (0.89), 7.383 (0.88), 7.404 (0.39), 7.528 (0.44), 8.025 (0.47), 8.442 (3.20), 8.464 (3.08), 8.639 (5.60), 10.109 (1.88).</p>
63	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-N-(4-플루오로비시클로[2.2.2]옥트-1-일)-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 100%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.18$분 MS (ESpos): $m/z = 515.3$ $[M+H]^+$ 1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: -0.140 (0.04), 0.001 (0.37), 0.017 (0.29), 0.078 (0.19), 0.155 (0.04), 1.421 (0.08), 1.441 (0.12), 1.576 (16.00), 1.937 (0.28), 1.951 (0.53), 1.967 (0.53), 1.977 (0.58), 1.992 (0.37), 2.132 (0.03), 2.236 (0.64), 2.258 (0.61), 2.276 (0.48), 2.373 (0.04), 2.449 (0.13), 2.794 (0.12), 2.812 (0.13), 2.893 (0.28), 2.965 (0.35), 3.177 (0.03), 3.594 (0.10), 5.243 (0.03), 5.377 (0.03), 6.536 (0.08), 6.556 (0.08), 7.006 (0.17), 7.027 (0.16), 7.046 (0.23), 7.065 (0.11), 7.340 (0.07), 7.361 (0.12), 7.375 (0.12), 7.395 (0.06), 7.529 (0.12), 8.027 (0.04), 8.429 (0.48), 8.451 (0.47), 8.620 (0.81), 9.983 (0.29).</p>

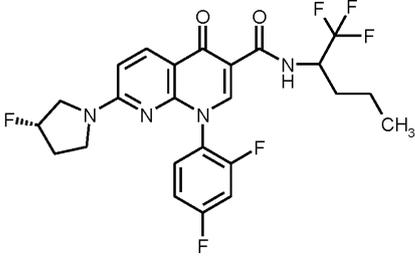
[1894]

Ex.		분석 데이터
64	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>후처리: 생성물을 1M 수성 염산 및 물로 침전시킨 다음, 침전물을 여과함. (이론치의 86%)</p>	<p>LC-MS (방법 2): $R_t = 2.82$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 499.0$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.150 (0.56), -0.048 (0.52), -0.042 (0.74), -0.038 (0.83), -0.035 (0.90), -0.033 (0.93), -0.031 (1.01), -0.028 (1.10), -0.026 (1.26), -0.023 (1.40), -0.021 (1.53), -0.018 (1.77), -0.016 (2.10), -0.014 (2.33), -0.012 (3.16), -0.009 (6.86), -0.007 (6.14), -0.006 (7.26), 0.004 (4.31), 0.006 (3.08), 0.007 (4.66), 0.010 (1.10), 0.013 (0.63), 0.015 (0.47), 0.018 (0.40), 0.145 (0.56), 0.950 (7.53), 0.968 (16.00), 0.987 (7.73), 1.146 (0.34), 1.156 (0.33), 1.169 (0.46), 1.174 (0.59), 1.581 (0.39), 1.599 (1.18), 1.617 (1.60), 1.624 (1.41), 1.634 (1.83), 1.643 (1.66), 1.652 (1.56), 1.660 (1.77), 1.678 (1.30), 1.697 (0.38), 1.833 (0.51), 1.852 (1.38), 1.861 (1.57), 1.870 (1.57), 1.880 (1.73), 1.886 (1.53), 1.896 (1.36), 1.904 (1.17), 1.914 (1.01), 1.987 (0.93), 2.166 (0.83), 2.327 (0.76), 2.332 (0.60), 2.366 (0.84), 2.519 (3.20), 2.521 (3.13), 2.523 (3.42), 2.526 (3.67), 2.558 (0.99), 2.560 (0.80), 2.563 (0.66), 2.565 (0.58), 2.568 (0.53), 2.570 (0.50), 2.573 (0.42), 2.575 (0.33), 2.578 (0.33), 2.587 (0.33), 2.665 (0.55), 2.669 (0.69), 2.674 (0.52), 2.709 (0.89), 3.132 (0.37), 3.496 (0.81), 3.690 (0.92), 4.735 (1.51), 4.747 (1.40), 4.771 (0.78), 5.278 (0.44), 5.402 (0.55), 5.510 (0.34), 5.753 (4.85), 6.807 (1.77), 7.324 (2.28), 7.546 (0.78), 7.569 (1.54), 7.587 (1.29), 7.812 (1.76), 7.831 (1.67), 8.136 (0.79), 8.316 (4.26), 8.338 (4.02), 8.631 (10.61), 10.479 (4.79), 10.503 (4.55).</p>

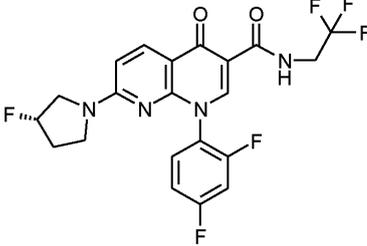
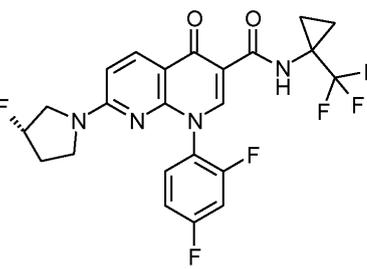
[1895]

Ex.		분석 데이터
65	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)</p>  <p>(이론치의 92%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.29$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 527.3$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.001 (0.58), 0.017 (0.41), 0.078 (0.30), 0.959 (1.73), 0.975 (1.96), 0.984 (3.35), 1.001 (3.17), 1.232 (0.09), 1.379 (0.07), 1.396 (0.06), 1.442 (0.38), 1.459 (0.11), 1.492 (0.12), 1.508 (0.13), 1.518 (0.12), 1.576 (16.00), 1.602 (0.52), 1.611 (0.65), 1.619 (0.37), 1.636 (0.42), 1.645 (0.30), 1.714 (0.32), 1.724 (0.41), 1.742 (0.32), 1.752 (0.52), 1.758 (0.35), 1.768 (0.16), 1.778 (0.40), 1.786 (0.49), 1.795 (0.26), 1.802 (0.22), 1.811 (0.26), 1.821 (0.16), 1.826 (0.16), 1.837 (0.09), 2.069 (0.08), 2.153 (0.08), 2.280 (0.06), 2.384 (0.11), 2.450 (0.21), 2.634 (0.36), 2.795 (0.16), 2.813 (0.23), 2.893 (0.24), 2.966 (0.30), 3.612 (0.30), 4.877 (0.15), 4.895 (0.24), 4.920 (0.24), 4.929 (0.16), 4.939 (0.13), 4.947 (0.10), 5.245 (0.08), 5.379 (0.09), 6.560 (0.22), 7.006 (0.26), 7.040 (0.52), 7.060 (0.68), 7.078 (0.35), 7.280 (0.28), 7.364 (0.21), 7.385 (0.36), 7.399 (0.36), 7.421 (0.17), 7.529 (0.22), 8.450 (1.52), 8.472 (1.49), 8.697 (1.99), 10.362 (0.46), 10.386 (0.46).</p>

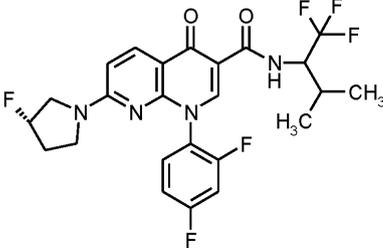
[1896]

Ex.		분석 데이터
66	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로펜탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)</p>  <p>후처리: 생성물을 1M 수성 염산 및 물로 침전시킨 다음, 침전물을 여과함. (이론치의 90%)</p>	<p>LC-MS (방법 2): R_t = 2.95분 MS (ESpos): m/z = 513.1 [M+H]⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.151 (0.40), -0.009 (3.50), 0.007 (3.30), 0.144 (0.41), 0.866 (0.27), 0.894 (7.06), 0.912 (16.00), 0.930 (8.28), 0.998 (0.63), 1.067 (0.57), 1.146 (0.48), 1.168 (0.59), 1.231 (0.25), 1.280 (0.26), 1.299 (0.59), 1.317 (0.99), 1.335 (1.38), 1.355 (2.83), 1.373 (1.58), 1.391 (1.13), 1.410 (0.91), 1.433 (1.07), 1.444 (1.40), 1.464 (1.26), 1.480 (0.73), 1.497 (0.45), 1.594 (0.59), 1.606 (0.60), 1.621 (0.88), 1.629 (1.55), 1.641 (1.14), 1.655 (1.61), 1.667 (1.09), 1.678 (0.85), 1.690 (0.65), 1.739 (0.85), 1.748 (1.00), 1.765 (1.39), 1.772 (1.51), 1.781 (1.19), 1.790 (1.30), 1.796 (0.94), 1.815 (0.53), 1.823 (0.45), 2.182 (0.85), 2.225 (0.67), 2.322 (0.46), 2.326 (0.53), 2.331 (0.40), 2.365 (0.64), 2.522 (1.03), 2.664 (0.37), 2.669 (0.45), 2.689 (0.62), 2.709 (0.66), 2.730 (0.62), 2.889 (0.78), 3.090 (0.45), 3.136 (0.33), 3.486 (0.70), 3.697 (0.77), 4.773 (0.73), 4.797 (1.25), 4.816 (1.27), 4.835 (0.70), 5.283 (0.36), 5.409 (0.46), 5.512 (0.26), 6.804 (1.49), 6.821 (1.46), 7.302 (1.11), 7.324 (2.12), 7.342 (1.19), 7.546 (0.65), 7.566 (1.37), 7.588 (1.15), 7.792 (0.91), 7.813 (1.86), 7.829 (1.85), 7.850 (0.81), 8.311 (3.82), 8.334 (3.68), 8.629 (9.55), 10.474 (4.44), 10.498 (4.28).</p>

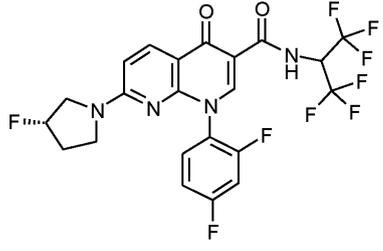
[1897]

Ex.		분석 데이터
67	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>후처리: 생성물을 1 M 수성 염산 및 물로 침전시킨 다음, 침전물을 여과함. (이론치의 91%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.07$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 471.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.001 (0.23), 0.017 (0.25), 0.079 (0.15), 1.442 (0.09), 1.571 (16.00), 2.156 (0.04), 2.390 (0.06), 2.450 (0.09), 2.794 (0.06), 2.894 (0.08), 2.966 (0.09), 3.608 (0.16), 4.098 (0.11), 4.118 (0.14), 4.137 (0.17), 4.158 (0.14), 4.177 (0.10), 5.243 (0.05), 5.375 (0.05), 6.575 (0.12), 7.006 (0.11), 7.047 (0.27), 7.066 (0.35), 7.086 (0.18), 7.365 (0.11), 7.386 (0.19), 7.400 (0.19), 7.421 (0.08), 7.529 (0.11), 8.460 (0.82), 8.470 (0.06), 8.482 (0.80), 8.492 (0.04), 8.694 (1.41), 8.705 (0.06), 10.563 (0.14), 10.579 (0.25), 10.594 (0.13).</p>
68	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-(트리플루오르메틸)시클로프로필]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 94%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.12$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 497.3$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.016 (0.30), 0.078 (0.15), 1.234 (0.52), 1.354 (0.11), 1.371 (0.17), 1.391 (1.08), 1.416 (0.12), 1.431 (0.07), 1.441 (0.18), 1.502 (0.05), 1.580 (16.00), 2.059 (0.06), 2.150 (0.06), 2.380 (0.08), 2.450 (0.14), 2.794 (0.10), 2.893 (0.23), 2.965 (0.27), 3.607 (0.23), 5.237 (0.06), 5.368 (0.07), 6.554 (0.18), 6.570 (0.17), 7.006 (0.13), 7.039 (0.36), 7.058 (0.48), 7.078 (0.24), 7.353 (0.15), 7.373 (0.26), 7.388 (0.27), 7.409 (0.13), 7.529 (0.10), 8.438 (0.91), 8.460 (0.88), 8.469 (0.07), 8.677 (1.57), 8.704 (0.07), 10.627 (0.63).</p>

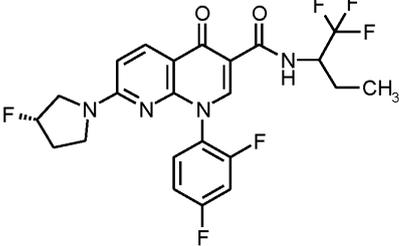
[1898]

Ex.		분석 데이터
69	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3<i>S</i>)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)</p>  <p>후처리: 생성물을 1M 수성 염산 및 물로 침전시킨 다음, 침전물을 여과함. (이론치의 98%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.23$분 MS (ESpos): $m/z = 513.3$ [M+H]⁺ ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.000 (0.84), 0.017 (0.61), 0.078 (0.50), 0.863 (0.16), 0.976 (0.27), 0.995 (0.27), 1.063 (4.55), 1.081 (4.67), 1.138 (4.58), 1.155 (4.44), 1.232 (0.20), 1.267 (0.14), 1.284 (0.14), 1.293 (0.13), 1.441 (0.48), 1.584 (16.00), 2.064 (0.15), 2.089 (0.14), 2.268 (0.22), 2.285 (0.47), 2.295 (0.51), 2.302 (0.62), 2.313 (0.65), 2.320 (0.51), 2.330 (0.50), 2.347 (0.28), 2.384 (0.18), 2.450 (0.34), 2.793 (0.23), 2.812 (0.60), 2.893 (1.00), 2.965 (1.23), 3.609 (0.52), 4.754 (0.11), 4.765 (0.33), 4.775 (0.36), 4.790 (0.46), 4.797 (0.44), 4.811 (0.34), 4.822 (0.32), 5.242 (0.15), 5.372 (0.15), 6.560 (0.39), 7.006 (0.33), 7.044 (0.86), 7.063 (1.17), 7.082 (0.60), 7.366 (0.35), 7.386 (0.62), 7.401 (0.63), 7.422 (0.29), 7.529 (0.30), 8.027 (0.13), 8.480 (2.49), 8.502 (2.40), 8.700 (3.93), 10.580 (0.77), 10.605 (0.76).</p>

[1899]

Ex.		분석 데이터
70	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3<i>S</i>)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-<i>N</i>-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>후처리: 생성물을 1M 수성 염산 및 물로 침전시킨 다음, 침전물을 여과함. (이론치의 11%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.24$분 MS (ESpos): $m/z = 539.2$ [M+H]⁺ ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: -0.140 (0.11), 0.001 (0.99), 0.017 (0.82), 0.079 (0.21), 0.155 (0.11), 1.265 (0.11), 1.557 (16.00), 2.101 (0.10), 2.152 (0.11), 2.430 (0.12), 2.449 (0.24), 2.794 (0.16), 3.376 (0.10), 3.496 (0.21), 3.505 (0.21), 3.624 (0.35), 5.235 (0.09), 5.371 (0.09), 5.554 (0.15), 5.572 (0.35), 5.579 (0.18), 5.589 (0.44), 5.597 (0.38), 5.607 (0.33), 5.614 (0.46), 5.625 (0.16), 5.632 (0.32), 5.650 (0.13), 6.586 (0.25), 7.006 (0.21), 7.059 (0.55), 7.079 (0.75), 7.098 (0.37), 7.371 (0.24), 7.391 (0.40), 7.407 (0.40), 7.426 (0.17), 7.529 (0.20), 8.469 (1.94), 8.492 (1.89), 8.691 (2.87), 11.305 (0.64), 11.330 (0.63).</p>

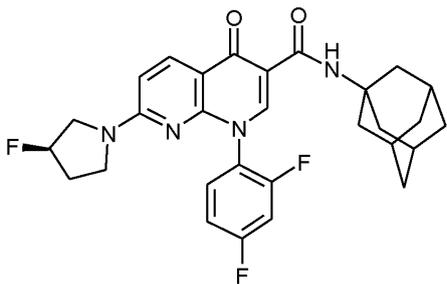
[1900]

Ex.		분석 데이터
71	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)</p>  <p>후처리: 생성물을 1M 수성 염산 및 물로 침전시킨 다음, 침전물을 여과함. (이론치의 86%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.18$분 MS (ESpos): $m/z = 499.3$ [M+H]⁺ ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.000 (0.22), 0.016 (0.19), 0.078 (0.13), 1.057 (0.57), 1.076 (1.25), 1.094 (0.62), 1.231 (0.04), 1.440 (0.17), 1.457 (0.05), 1.485 (0.06), 1.501 (0.06), 1.511 (0.06), 1.590 (16.00), 1.687 (0.05), 1.705 (0.10), 1.712 (0.05), 1.723 (0.12), 1.731 (0.11), 1.740 (0.15), 1.749 (0.13), 1.759 (0.13), 1.766 (0.15), 1.778 (0.05), 1.784 (0.12), 1.803 (0.04), 1.913 (0.04), 1.932 (0.11), 1.942 (0.12), 1.950 (0.12), 1.961 (0.13), 1.967 (0.11), 1.977 (0.11), 1.986 (0.09), 1.996 (0.09), 2.005 (0.05), 2.014 (0.04), 2.072 (0.03), 2.126 (0.03), 2.399 (0.05), 2.451 (0.08), 2.795 (0.06), 2.812 (0.09), 2.893 (0.08), 2.965 (0.10), 3.611 (0.14), 4.726 (0.05), 4.735 (0.06), 4.750 (0.10), 4.759 (0.10), 4.769 (0.10), 4.778 (0.10), 4.785 (0.07), 4.794 (0.06), 4.804 (0.04), 5.237 (0.04), 5.379 (0.04), 6.565 (0.10), 7.006 (0.10), 7.045 (0.22), 7.064 (0.29), 7.083 (0.15), 7.364 (0.09), 7.385 (0.15), 7.399 (0.15), 7.420 (0.07), 7.529 (0.09), 8.456 (0.66), 8.478 (0.65), 8.694 (0.97), 10.419 (0.20), 10.443 (0.20).</p>

[1901]

[1902] 실시예 72

[1903] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3R)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1.3,7]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1904]

[1905] 실시예 44A로부터의 화합물 100 mg (0.26 mmol)을 먼저 DMF 2.9 ml에 채우고, HATU 117 mg (0.31 mmol) 및 DIPEA 106 mg (0.82 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 54 mg (0.36 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세트니트릴/물 구배, 0.1% 포름산)에 의해 직접 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 103 mg (이론치의 77%)을 수득하였다.

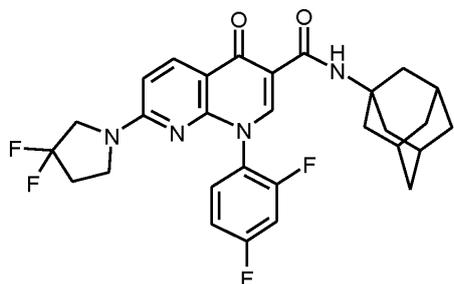
[1906] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.38$ 분; $m/z = 523.3$ [M+H]⁺.

[1907] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.150 (0.23), -0.041 (0.10), -0.023 (0.69), -0.018 (0.95), -0.009 (3.93), -0.007 (3.54), 0.006 (1.08), 0.007 (1.84), 0.011 (0.32), 0.013 (0.18), 0.016 (0.13), 0.146

(0.25), 1.156 (1.38), 1.174 (2.79), 1.192 (1.39), 1.234 (0.24), 1.355 (0.69), 1.672 (7.42), 1.825 (0.14), 1.988 (4.88), 2.057 (16.00), 2.182 (0.33), 2.215 (0.29), 2.322 (0.25), 2.327 (0.32), 2.332 (0.22), 2.366 (0.28), 2.519 (1.27), 2.521 (1.30), 2.523 (1.58), 2.558 (0.24), 2.560 (0.20), 2.563 (0.17), 2.565 (0.13), 2.568 (0.14), 2.570 (0.12), 2.573 (0.13), 2.575 (0.11), 2.665 (0.25), 2.669 (0.30), 2.674 (0.22), 2.709 (0.30), 3.161 (1.88), 3.174 (1.86), 3.467 (0.26), 3.675 (0.25), 4.002 (0.39), 4.020 (1.11), 4.038 (1.09), 4.056 (0.43), 4.073 (0.52), 4.086 (0.49), 4.099 (0.18), 5.323 (0.11), 5.412 (0.14), 6.764 (0.58), 6.785 (0.57), 7.300 (0.36), 7.321 (0.67), 7.339 (0.38), 7.565 (0.42), 7.585 (0.38), 7.767 (0.35), 7.789 (0.69), 7.804 (0.68), 7.826 (0.30), 8.149 (0.45), 8.291 (1.37), 8.313 (1.30), 8.490 (4.58), 8.519 (0.13), 9.937 (2.54).

[1908] 실시예 73

[1909] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1910]

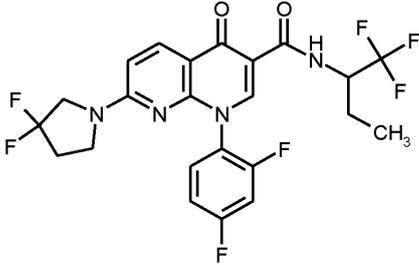
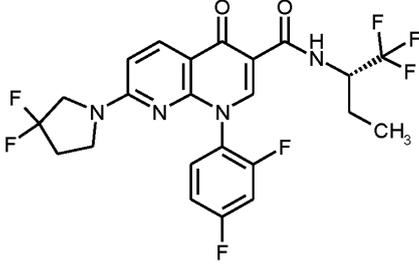
[1911] 실시예 43A로부터의 화합물 100 mg (0.26 mmol)을 먼저 DMF 2.8 ml에 채우고, HATU 112 mg (0.3 mmol) 및 DIPEA 101 mg (0.79 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 52 mg (0.34 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 76 mg (이론치의 57%)을 수득하였다.

[1912] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.41$ 분; $m/z = 541.3$ [M+H]⁺.

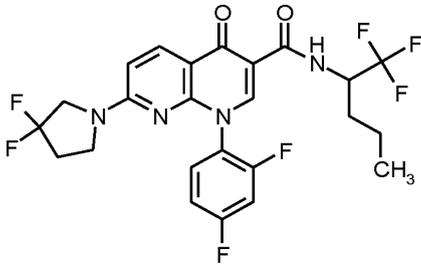
[1913] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.009 (0.75), 0.007 (0.74), 1.232 (0.33), 1.672 (7.44), 2.057 (16.00), 2.365 (0.15), 2.709 (0.15), 3.161 (2.40), 3.174 (2.48), 3.546 (0.24), 4.060 (0.26), 4.073 (0.71), 4.086 (0.69), 4.099 (0.24), 6.791 (0.59), 6.813 (0.61), 7.306 (0.40), 7.328 (0.78), 7.349 (0.43), 7.557 (0.41), 7.563 (0.43), 7.586 (0.69), 7.605 (0.43), 7.612 (0.41), 7.770 (0.49), 7.785 (0.57), 7.791 (0.97), 7.806 (0.96), 7.813 (0.55), 7.828 (0.46), 8.336 (1.86), 8.358 (1.78), 8.519 (4.96), 9.897 (2.61).

[1914] 실시예 73과 유사하게, 표 8에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 43A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

[1915] 표 8:

Ex.		분석 데이터
74	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 88%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.22$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 517.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.079 (1.42), 1.057 (7.39), 1.076 (15.90), 1.095 (7.93), 1.232 (5.14), 1.572 (16.00), 1.705 (1.42), 1.723 (1.66), 1.740 (1.97), 1.766 (1.94), 1.784 (1.50), 1.964 (1.56), 2.450 (2.28), 3.619 (2.76), 4.753 (1.34), 6.541 (2.25), 6.563 (2.32), 7.006 (1.26), 7.045 (2.37), 7.065 (3.90), 7.078 (3.60), 7.360 (1.50), 7.380 (2.31), 7.394 (2.41), 7.529 (1.20), 8.505 (8.37), 8.528 (7.99), 8.712 (12.30), 10.344 (2.52), 10.368 (2.49).</p>
75	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-4-옥소-<i>N</i>-[(2<i>S</i>)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 90%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.22$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 517.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.001 (3.23), 0.017 (2.20), 0.079 (1.12), 1.057 (7.43), 1.075 (16.00), 1.094 (7.94), 1.253 (5.33), 1.442 (1.10), 1.587 (6.32), 1.705 (1.64), 1.723 (1.85), 1.730 (1.63), 1.740 (2.10), 1.748 (1.79), 1.758 (1.81), 1.765 (2.06), 1.784 (1.62), 1.935 (1.36), 1.945 (1.43), 1.953 (1.47), 1.963 (1.58), 1.980 (1.25), 2.450 (2.19), 2.471 (2.26), 3.000 (0.76), 3.622 (2.74), 4.761 (1.35), 6.541 (2.20), 6.563 (2.21), 7.006 (1.01), 7.045 (2.38), 7.059 (3.52), 7.065 (3.84), 7.077 (3.64), 7.084 (3.12), 7.359 (1.55), 7.380 (2.28), 7.394 (2.36), 7.416 (1.18), 7.529 (0.88), 8.505 (8.69), 8.527 (8.30), 8.712 (12.29), 10.344 (2.49), 10.368 (2.49).</p>

[1916]

Ex.		분석 데이터
76	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로에탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 82%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.28$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 531.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.001 (3.68), 0.017 (2.94), 0.079 (1.31), 0.957 (7.45), 0.975 (16.00), 0.994 (8.03), 1.161 (4.06), 1.233 (1.72), 1.442 (2.18), 1.461 (1.88), 1.479 (2.03), 1.497 (1.61), 1.583 (14.64), 1.686 (1.15), 1.721 (1.97), 1.733 (1.47), 1.747 (2.16), 1.759 (1.56), 1.770 (1.26), 1.782 (1.01), 1.841 (1.54), 1.859 (1.34), 2.450 (2.21), 2.470 (2.11), 3.618 (2.48), 4.859 (1.21), 6.539 (2.05), 6.562 (2.05), 7.006 (1.29), 7.043 (2.11), 7.063 (3.49), 7.076 (3.17), 7.358 (1.38), 7.379 (2.09), 7.393 (2.17), 7.415 (1.10), 7.529 (1.23), 8.502 (8.83), 8.524 (8.43), 8.710 (11.39), 10.325 (2.44), 10.349 (2.44).</p>

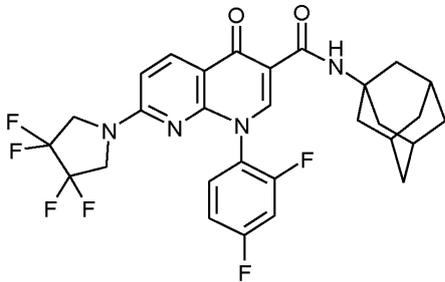
[1917]

[1918]

실시예 77

[1919]

1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(3,3,4,4-테트라플루오로피롤리딘-1-일)-*N*-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1920]

[1921]

실시예 46A로부터의 화합물 110 mg (0.21 mmol, 86% 순도)을 DMF 2.4 ml에 먼저 채우고, HATU 97 mg (0.26 mmol) 및 DIPEA 88 mg (0.68 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 45 mg (0.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 61 mg (이론치의 50%)을 수득하였다.

[1922]

LC-MS (방법 1): $R_t = 1.41$ 분; $m/z = 577.3$ [M+H]⁺.

[1923]

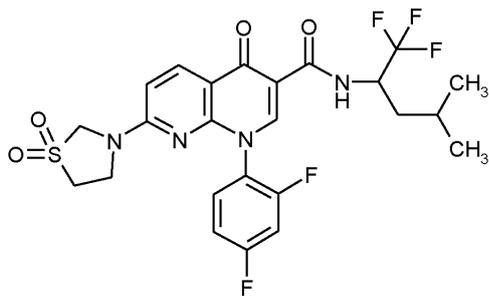
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ [ppm]: 0.000 (16.00), 1.235 (0.38), 1.674 (4.18), 2.060 (8.85), 3.161 (0.98), 3.175 (1.04), 4.069 (0.63), 4.083 (0.61), 6.877 (1.25), 6.899 (1.26), 7.337 (0.45), 7.570 (0.31), 7.589 (0.43), 7.612 (0.30), 7.787 (0.29), 7.809 (0.54), 7.823 (0.54), 7.846 (0.27), 8.433 (1.51), 8.455 (1.40), 8.562 (2.73), 9.835 (1.41).

[1924]

실시예 78

[1925]

1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1,1-디옥시도-1,3-티아졸리딘-3-일)-4-옥소-*N*-[1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1926]

[1927]

실시예 50A로부터의 화합물 80 mg (0.15 mmol, 80% 순도)을 DMF 1.7 ml에 먼저 채우고, HATU 70 mg (0.18 mmol) 및 DIPEA 63 mg (0.49 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-아민 히드로클로라이드 59 mg (0.39 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어서, 1 M 수성 염산 1 ml를 및 물 2 ml를 첨가하고, 침전된 고체를 여과하고, 물 2 ml 및 석유 에테르 1 ml로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 72 mg (이론치의 84%)을 수득하였다.

[1928]

LC-MS (방법 1): $R_t = 1.15$ 분; $m/z = 559.3$ $[M+H]^+$.

[1929]

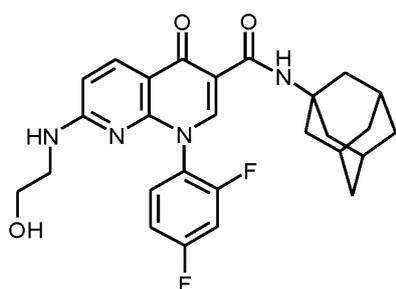
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: -0.140 (0.90), 0.001 (7.91), 0.017 (7.32), 0.079 (2.03), 0.155 (0.80), 0.937 (0.81), 0.957 (6.31), 0.965 (6.32), 0.973 (7.22), 0.982 (7.57), 0.988 (9.90), 1.004 (9.53), 1.233 (1.77), 1.343 (3.73), 1.430 (0.86), 1.442 (2.01), 1.580 (16.00), 1.621 (4.52), 1.647 (2.46), 1.708 (1.59), 1.718 (1.97), 1.737 (1.56), 1.746 (2.37), 1.773 (1.76), 1.799 (1.17), 2.450 (1.53), 2.602 (0.92), 2.794 (1.57), 2.894 (1.25), 2.965 (1.59), 2.999 (0.85), 3.179 (0.78), 3.379 (3.94), 3.397 (8.19), 3.414 (4.27), 3.986 (4.62), 4.003 (8.47), 4.021 (3.86), 4.390 (4.78), 4.893 (0.90), 4.918 (0.94), 6.685 (5.10), 6.708 (5.24), 7.006 (1.92), 7.064 (1.40), 7.084 (3.11), 7.104 (2.61), 7.370 (1.09), 7.385 (1.41), 7.391 (1.53), 7.405 (1.57), 7.427 (0.86), 7.529 (1.90), 8.616 (5.68), 8.639 (5.59), 8.757 (5.70), 10.146 (1.87), 10.170 (1.82).

[1930]

실시예 79

[1931]

1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-히드록시에틸)아미노]-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1932]

[1933]

실시예 40A로부터의 화합물 100 mg (0.28 mmol)을 DMF 3.1 ml 중에 먼저 채우고, HATU 126 mg (0.33 mmol) 및 DIPEA 114 mg (0.89 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 59 mg (0.39 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 77 mg (이론치의 56%)을 수득하였다.

[1934]

LC-MS (방법 1): $R_t = 1.20$ 분; $m/z = 495.3$ $[M+H]^+$.

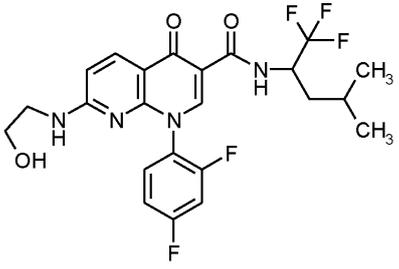
[1935]

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm]: -0.013 (0.84), -0.005 (16.00), 0.003 (1.54), 0.011 (1.70), 1.665 (1.85), 2.047 (3.60), 3.025 (0.21), 3.305 (14.58), 3.320 (2.20), 4.595 (0.20), 6.661 (0.24), 6.684

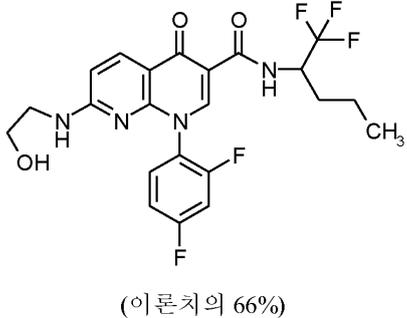
(0.27), 7.302 (0.21), 7.541 (0.19), 7.760 (0.23), 7.775 (0.25), 7.940 (0.14), 8.132 (0.18), 8.425 (0.71), 9.985 (0.44).

[1936] 실시예 79과 유사하게, 표 9에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 40A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

[1937] 표 9:

Ex.		분석 데이터
80	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-히드록시에틸)아미노]-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사아미드</p>  <p>(이론치의 52%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.08분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 499.3 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.000 (0.62), 0.009 (16.00), 0.017 (0.54), 0.078 (1.39), 0.953 (1.91), 0.969 (2.16), 0.975 (2.17), 0.981 (3.89), 0.997 (3.76), 1.590 (8.07), 1.635 (1.25), 1.709 (0.55), 1.719 (0.66), 1.737 (0.54), 1.747 (0.83), 1.753 (0.57), 1.779 (0.61), 1.791 (0.40), 1.801 (0.44), 2.449 (0.72), 2.599 (0.31), 2.601 (0.42), 2.604 (0.53), 2.633 (1.92), 2.635 (1.25), 2.637 (0.96), 2.639 (0.83), 2.641 (0.61), 2.644 (0.43), 2.646 (0.29), 2.649 (0.34), 2.794 (0.78), 3.321 (0.51), 3.334 (1.26), 3.345 (1.44), 3.359 (0.71), 3.650 (0.95), 3.662 (1.38), 3.674 (0.74), 4.889 (0.31), 4.913 (0.32), 5.459 (0.38), 5.474 (0.66), 5.488 (0.38), 6.535 (1.92), 6.557 (1.98), 7.006 (0.49), 7.032 (0.37), 7.052 (1.16), 7.073 (1.04), 7.091 (0.32), 7.282 (0.47), 7.285 (0.32), 7.364 (0.46), 7.379 (0.49), 7.386 (0.61), 7.400 (0.59), 7.407 (0.41), 7.421 (0.34), 7.529 (0.50), 8.379 (1.44), 8.401 (1.39), 8.671 (2.40), 10.330 (0.62), 10.353 (0.60).</p>

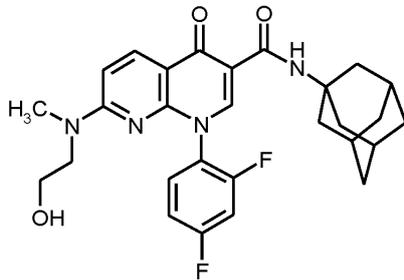
[1938]

Ex.		분석 데이터
81	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-히드록시에틸)아미노]-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로펜탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 66%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.03$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 485.1 [M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0.009 (16.00), 0.078 (1.32), 0.953 (2.90), 0.972 (6.47), 0.990 (3.32), 1.268 (0.49), 1.456 (0.71), 1.473 (0.75), 1.592 (5.81), 1.718 (0.94), 1.730 (0.71), 1.744 (0.98), 1.756 (0.76), 1.768 (0.62), 1.828 (0.76), 2.053 (0.81), 2.450 (0.67), 2.795 (0.70), 3.334 (2.18), 3.345 (2.48), 3.359 (1.19), 3.499 (2.54), 3.650 (1.68), 3.662 (2.43), 4.853 (0.54), 5.478 (1.10), 6.535 (3.40), 6.557 (3.46), 7.006 (0.52), 7.034 (0.80), 7.054 (2.29), 7.074 (2.10), 7.092 (0.63), 7.362 (0.56), 7.383 (0.82), 7.397 (0.84), 7.529 (0.52), 8.381 (2.56), 8.403 (2.49), 8.665 (5.40), 10.366 (1.05), 10.390 (1.04).</p>

[1939]

[1940] 실시예 82

[1941] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1942]

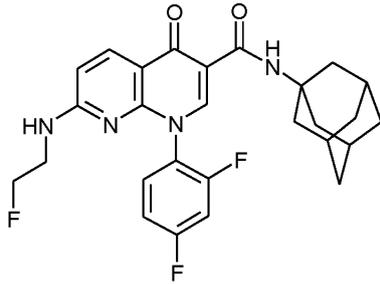
[1943] 실시예 39A로부터의 화합물 100 mg (0.27 mmol)을 DMF 3 ml 중에 먼저 채우고, HATU 121 mg (0.32 mmol) 및 DIPEA 110 mg (0.85 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 56 mg (0.37 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 92 mg (이론치의 68%)을 수득하였다.

[1944] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.19$ 분; $m/z = 509.2 [M+H]^+$.

[1945] 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm]: -0.150 (0.24), -0.023 (0.16), -0.020 (0.15), -0.009 (2.07), 0.007 (1.93), 0.145 (0.23), 1.146 (0.09), 1.168 (0.83), 1.174 (0.20), 1.233 (0.21), 1.270 (0.15), 1.671 (7.32), 1.987 (0.25), 2.055 (16.00), 2.322 (0.13), 2.327 (0.20), 2.365 (0.17), 2.523 (0.40), 2.669 (0.21), 2.674 (0.16), 2.709 (0.18), 3.020 (0.25), 3.162 (2.25), 3.173 (2.27), 4.073 (0.44), 4.087 (0.43), 4.648 (0.12), 6.578 (0.11), 6.903 (0.34), 7.285 (0.37), 7.290 (0.40), 7.306 (0.74), 7.312 (0.77), 7.328 (0.40), 7.332 (0.42), 7.526 (0.38), 7.533 (0.39), 7.556 (0.66), 7.574 (0.40), 7.581 (0.38), 7.747 (0.44), 7.762 (0.54), 7.769 (0.88), 7.784 (0.86), 7.790 (0.51), 7.805 (0.43), 8.143 (1.20), 8.231 (0.74), 8.254 (0.73), 8.473 (5.19), 9.954 (2.53).

[1946] 실시예 83

[1947] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)아미노]-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1.3,7]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1948]

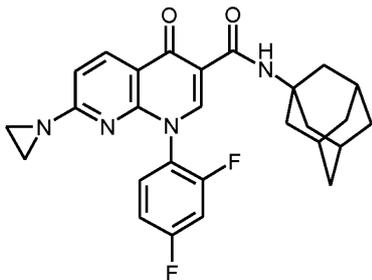
[1949] 실시예 41A로부터의 화합물 100 mg (0.17 mmol, 77% 순도)을 DMF 2.4 ml 중에 먼저 채우고, HATU 96 mg (0.25 mmol) 및 DIPEA 87 mg (0.68 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 45 mg (0.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세트니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 92 mg (이론치의 87%)을 수득하였다. 또한, 11 mg의 실시예 84로부터의 표제 화합물 (이론치의 11%)을 수득하였다 (분석에 대해 실시예 84 참조).

[1950] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.25$ 분; $m/z = 497.1$ $[M+H]^+$.

[1951] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.009 (1.89), 0.007 (1.26), 1.174 (0.32), 1.669 (7.54), 1.988 (0.63), 2.053 (16.00), 4.243 (0.76), 4.362 (0.77), 5.753 (3.13), 6.692 (1.39), 6.714 (1.40), 7.293 (0.46), 7.316 (0.83), 7.336 (0.45), 7.535 (0.54), 7.542 (0.55), 7.564 (0.77), 7.583 (0.54), 7.590 (0.53), 7.763 (0.52), 7.778 (0.73), 7.785 (1.00), 7.800 (1.00), 7.822 (0.48), 8.126 (0.44), 8.173 (1.35), 8.195 (1.26), 8.262 (0.52), 8.459 (4.10), 9.957 (2.41).

[1952] 실시예 84

[1953] 7-(아지리딘-1-일)-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1.3,7]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1954]

[1955] 실시예 83으로부터의 화합물의 제조에 기재된 바와 같이, 실시예 41A로부터의 화합물 100 mg (0.17 mmol)을 사용하여 11 mg의 표제 화합물 (이론치의 11%)을 수득하였다.

[1956] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.34$ 분; $m/z = 479.2$ $[M+H]^+$.

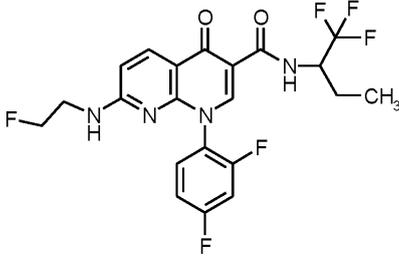
[1957] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.150 (1.66), -0.061 (0.29), -0.009 (16.00), 0.007 (12.85), 0.146 (1.63), 1.147 (0.73), 1.670 (4.93), 2.055 (10.44), 2.322 (1.15), 2.327 (1.55), 2.331 (1.20), 2.365 (1.43), 2.664 (1.49), 2.669 (1.88), 2.709 (1.75), 2.934 (1.81), 3.285 (1.03), 3.460 (0.27), 5.753 (5.19), 6.890 (1.66), 6.912 (1.65), 7.302 (0.31), 7.322 (0.58), 7.342 (0.34), 7.552 (0.36), 7.571 (0.50), 7.600 (0.38), 7.761 (0.39), 7.783 (0.61), 7.799 (0.61), 7.820 (0.29), 8.251 (1.83), 8.274 (1.69), 8.474 (3.26), 9.944 (1.67).

[1958] 실시예 83과 유사하게, 표 10에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 41A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에

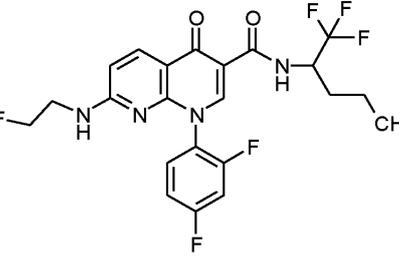
적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

[1959]

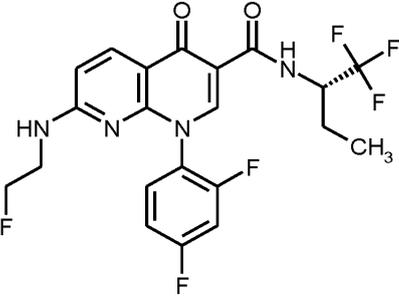
표 10:

Ex.		분석 데이터
85	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)아미노]-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 62%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.09$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 473.2 [M+H]^+$</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.001 (0.93), 0.017 (0.79), 1.054 (1.69), 1.073 (3.70), 1.091 (1.86), 1.570 (16.00), 1.722 (0.35), 1.729 (0.30), 1.739 (0.43), 1.748 (0.36), 1.758 (0.35), 1.765 (0.42), 1.783 (0.35), 1.933 (0.29), 1.943 (0.31), 1.951 (0.33), 1.961 (0.35), 1.969 (0.30), 1.978 (0.28), 3.422 (0.41), 3.434 (0.57), 3.447 (0.46), 3.488 (0.39), 3.501 (0.48), 3.514 (0.36), 4.338 (0.59), 4.455 (0.57), 4.749 (0.32), 4.758 (0.32), 4.768 (0.29), 4.777 (0.30), 5.308 (0.55), 5.325 (0.36), 5.339 (0.64), 5.353 (0.34), 6.551 (2.21), 6.573 (2.25), 7.022 (0.32), 7.029 (0.45), 7.050 (1.36), 7.070 (1.29), 7.091 (0.34), 7.363 (0.34), 7.378 (0.45), 7.385 (0.53), 7.399 (0.54), 7.405 (0.33), 8.408 (1.71), 8.430 (1.64), 8.690 (2.98), 10.367 (0.57), 10.391 (0.56).</p>

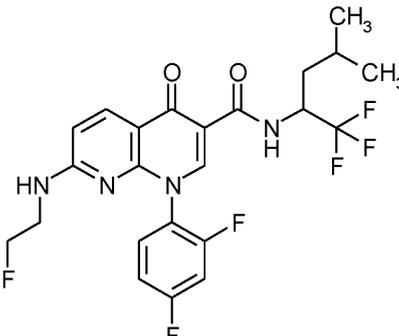
[1960]

Ex.		분석 데이터
86	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)아미노]-4-옥소-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,1,1-트리플루오로펜탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 80%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.18$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 487.2 [M+H]^+$</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.890 (4.26), 0.908 (9.54), 0.926 (4.93), 1.156 (4.22), 1.174 (8.57), 1.191 (4.34), 1.293 (0.33), 1.311 (0.65), 1.329 (0.91), 1.348 (1.13), 1.366 (1.05), 1.385 (0.71), 1.403 (0.59), 1.437 (0.98), 1.457 (0.87), 1.589 (0.40), 1.601 (0.41), 1.624 (1.05), 1.636 (0.79), 1.650 (1.11), 1.662 (0.77), 1.673 (0.58), 1.685 (0.45), 1.735 (0.57), 1.744 (0.68), 1.768 (1.06), 1.777 (0.82), 1.786 (0.91), 1.987 (16.00), 3.238 (1.12), 4.001 (1.31), 4.019 (3.90), 4.037 (3.86), 4.055 (1.27), 4.248 (1.63), 4.365 (1.62), 4.787 (0.88), 4.809 (0.90), 6.727 (2.72), 6.750 (2.78), 7.296 (0.91), 7.318 (1.80), 7.339 (0.95), 7.537 (1.01), 7.544 (1.05), 7.563 (1.65), 7.586 (1.05), 7.592 (1.00), 7.788 (0.71), 7.809 (1.46), 7.825 (1.47), 7.846 (0.65), 8.195 (3.34), 8.217 (3.32), 8.601 (4.68), 10.499 (2.74), 10.523 (2.63).</p>

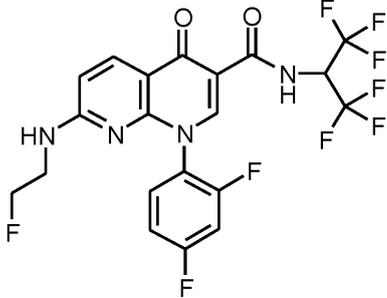
[1961]

Ex.		분석 데이터
87	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)아미노]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 88%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.10$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 473.1 [M+H]^+$</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.001 (0.70), 0.017 (0.67), 1.054 (2.82), 1.073 (6.18), 1.091 (3.08), 1.269 (0.84), 1.571 (16.00), 1.704 (0.44), 1.722 (0.57), 1.730 (0.49), 1.739 (0.70), 1.748 (0.60), 1.758 (0.60), 1.765 (0.71), 1.783 (0.56), 1.933 (0.48), 1.943 (0.53), 1.952 (0.56), 1.962 (0.60), 1.969 (0.51), 1.979 (0.47), 2.054 (1.54), 3.422 (0.69), 3.435 (0.96), 3.448 (0.77), 3.488 (0.65), 3.502 (0.81), 3.515 (0.60), 4.338 (0.98), 4.456 (0.97), 4.749 (0.52), 4.758 (0.53), 4.767 (0.50), 4.777 (0.51), 5.322 (0.60), 5.336 (1.10), 5.350 (0.59), 6.551 (3.52), 6.573 (3.59), 7.022 (0.52), 7.029 (0.73), 7.050 (2.28), 7.070 (2.18), 7.091 (0.57), 7.363 (0.60), 7.378 (0.75), 7.385 (0.95), 7.399 (0.92), 7.405 (0.56), 7.420 (0.47), 8.408 (2.76), 8.430 (2.69), 8.690 (4.93), 10.368 (0.96), 10.393 (0.94).</p>

[1962]

Ex.		분석 데이터
88	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)아미노]-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 81%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.21$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 501.1 [M+H]^+$</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 0.002 (1.23), 0.018 (0.96), 0.954 (3.69), 0.961 (3.35), 0.970 (4.10), 0.977 (3.90), 0.983 (6.77), 1.000 (6.52), 1.251 (1.45), 1.269 (2.97), 1.287 (1.48), 1.562 (16.00), 1.605 (0.50), 1.613 (0.98), 1.621 (0.57), 1.638 (0.74), 1.711 (0.73), 1.721 (0.95), 1.739 (0.76), 1.749 (1.28), 1.755 (0.82), 1.784 (0.91), 1.793 (0.54), 1.803 (0.60), 2.054 (5.63), 3.422 (0.69), 3.434 (0.94), 3.447 (0.77), 3.487 (0.65), 3.501 (0.78), 3.514 (0.58), 4.123 (1.22), 4.140 (1.19), 4.338 (0.99), 4.455 (0.98), 4.892 (0.54), 4.897 (0.51), 4.916 (0.55), 5.308 (0.65), 5.322 (1.19), 5.336 (0.63), 6.548 (3.79), 6.570 (3.87), 7.024 (0.60), 7.045 (1.87), 7.066 (1.71), 7.089 (0.51), 7.364 (0.78), 7.378 (0.90), 7.385 (1.10), 7.399 (1.12), 7.406 (0.70), 7.420 (0.61), 8.402 (2.82), 8.424 (2.74), 8.693 (4.00), 10.314 (1.02), 10.338 (1.01).</p>

[1963]

Ex.		분석 데이터
89	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)아미노]-N-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>후처리: 생성물을 물/1 M 수성 염산으로 침전시킨 다음, 침전물을 여과함. (이론치의 49%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.16$분 MS (ESpos): $m/z = 513.0 [M+H]^+$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.009 (7.65), 0.007 (6.55), 2.520 (2.86), 2.523 (3.34), 2.525 (3.18), 3.244 (2.42), 4.249 (3.34), 4.367 (3.31), 6.293 (1.94), 6.298 (1.86), 6.317 (2.05), 6.750 (5.02), 6.772 (5.07), 7.302 (2.00), 7.306 (2.17), 7.309 (2.15), 7.322 (3.87), 7.328 (4.05), 7.344 (2.18), 7.348 (2.17), 7.351 (2.07), 7.547 (2.40), 7.554 (2.64), 7.572 (3.49), 7.576 (3.71), 7.595 (2.54), 7.602 (2.55), 7.799 (2.53), 7.814 (3.05), 7.821 (4.81), 7.836 (5.18), 7.843 (2.65), 7.857 (2.68), 8.216 (4.87), 8.239 (4.83), 8.278 (2.50), 8.290 (3.13), 8.705 (16.00), 11.489 (5.43), 11.515 (5.18).</p>

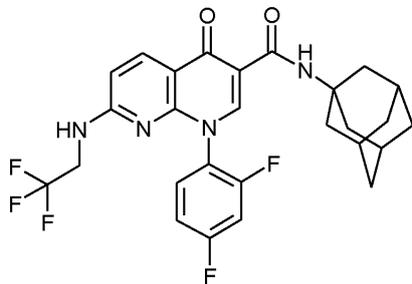
[1964]

[1965]

실시예 90

[1966]

1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-7-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[1967]

[1968]

실시예 47A로부터의 화합물 73 mg (0.18 mmol)을 DMF 2 ml 중에 먼저 채우고, HATU 83 mg (0.22 mmol) 및 DIPEA 76 mg (0.58 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 39 mg (0.26 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 86 mg (이론치의 88%)을 수득하였다.

[1969]

LC-MS (방법 1): $R_t = 1.35$ 분; $m/z = 533.3 [M+H]^+$.

[1970]

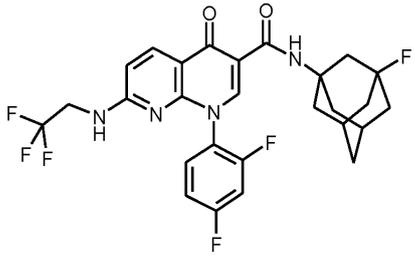
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.150 (0.27), -0.009 (2.24), 0.007 (2.13), 0.145 (0.26), 1.671 (7.23), 2.056 (16.00), 2.327 (0.23), 2.365 (0.31), 2.669 (0.25), 2.709 (0.31), 3.842 (0.52), 6.782 (1.04), 6.804 (1.05), 7.302 (0.41), 7.323 (0.76), 7.344 (0.42), 7.529 (0.49), 7.536 (0.52), 7.554 (0.73), 7.577 (0.51), 7.584 (0.50), 7.754 (0.48), 7.769 (0.58), 7.776 (0.96), 7.791 (0.95), 7.798 (0.54), 7.813 (0.47), 8.149 (0.31), 8.271 (2.14), 8.293 (2.02), 8.387 (0.42), 8.511 (4.59), 9.896 (2.62).

[1971]

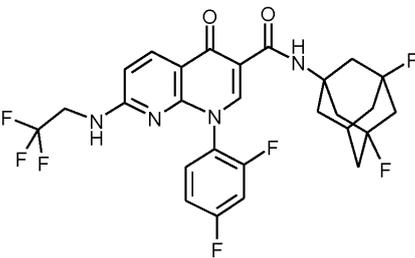
실시예 90과 유사하게, 표 11에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 47A로부터의 화합물 또는 실시예 55A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실

시예에 명시하였다.

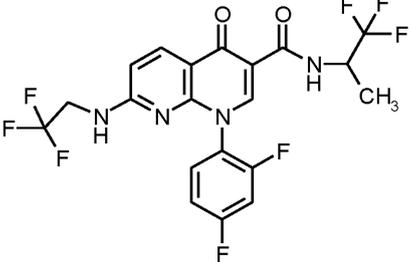
표 11:

Ex.		분석 데이터
91	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-N-(3-플루오로트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-4-옥소-7-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 62%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.21분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 551.2 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.009 (2.02), 0.078 (0.26), 1.250 (0.62), 1.268 (1.29), 1.286 (0.65), 1.576 (16.00), 1.631 (0.40), 1.891 (0.69), 1.940 (0.58), 2.053 (2.80), 2.083 (0.82), 2.132 (0.59), 2.376 (1.07), 2.894 (0.75), 2.966 (0.89), 3.798 (0.25), 3.820 (0.77), 3.837 (0.87), 3.842 (0.82), 3.859 (0.79), 3.881 (0.25), 4.104 (0.18), 4.122 (0.52), 4.140 (0.53), 4.158 (0.17), 5.245 (0.48), 6.600 (1.56), 6.622 (1.58), 7.006 (0.15), 7.024 (0.24), 7.031 (0.41), 7.044 (0.67), 7.051 (0.65), 7.063 (0.74), 7.070 (0.59), 7.076 (0.40), 7.081 (0.37), 7.351 (0.32), 7.365 (0.37), 7.372 (0.42), 7.385 (0.42), 7.394 (0.30), 7.408 (0.24), 7.529 (0.15), 8.465 (1.55), 8.487 (1.50), 8.674 (2.56), 9.991 (0.80).</p>

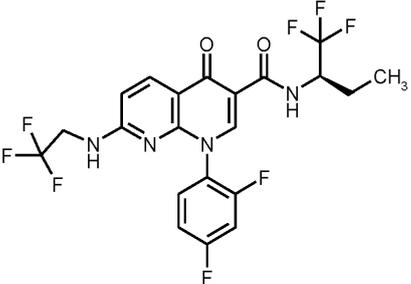
[1973]

Ex.		분석 데이터
92	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-N-(3,5-디플루오로트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-4-옥소-7-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 33%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.13분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 569.3 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.150 (0.90), -0.009 (7.71), 0.007 (7.47), 0.145 (0.97), 1.156 (2.58), 1.174 (5.20), 1.192 (2.65), 1.804 (9.58), 1.902 (6.37), 1.987 (9.51), 2.072 (1.78), 2.112 (1.99), 2.171 (3.19), 2.327 (3.45), 2.448 (1.58), 2.669 (1.05), 2.709 (1.19), 3.161 (15.44), 3.174 (16.00), 3.842 (1.60), 4.020 (2.24), 4.038 (2.24), 4.062 (1.58), 4.075 (4.33), 4.088 (4.28), 4.101 (1.51), 6.795 (2.89), 6.818 (3.02), 7.305 (1.19), 7.326 (2.31), 7.347 (1.31), 7.532 (1.36), 7.538 (1.51), 7.561 (2.24), 7.580 (1.53), 7.586 (1.51), 7.759 (1.41), 7.774 (1.65), 7.781 (2.82), 7.796 (2.84), 7.817 (1.41), 8.279 (6.13), 8.301 (5.84), 8.419 (1.26), 8.551 (13.67), 10.210 (6.91).</p>

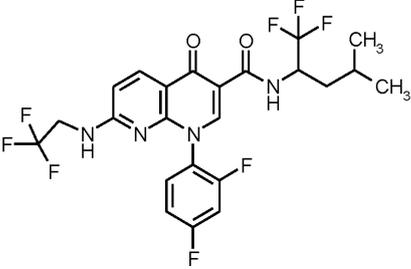
[1974]

Ex.		분석 데이터
93	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-N-[1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 45%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.09$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 495.1 [M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0.001 (0.87), 0.016 (0.49), 0.017 (0.80), 1.251 (0.34), 1.269 (0.71), 1.287 (0.37), 1.451 (2.80), 1.468 (2.83), 1.566 (16.00), 2.054 (1.26), 2.630 (0.83), 2.634 (0.30), 2.637 (0.20), 3.818 (0.41), 3.827 (0.36), 3.835 (0.40), 3.842 (0.52), 3.849 (0.38), 3.857 (0.36), 3.866 (0.41), 4.122 (0.27), 4.140 (0.27), 4.918 (0.24), 4.937 (0.24), 5.265 (0.36), 6.621 (1.63), 6.643 (1.66), 7.042 (0.21), 7.049 (0.33), 7.065 (0.67), 7.068 (0.60), 7.084 (0.69), 7.093 (0.41), 7.102 (0.30), 7.259 (0.24), 7.261 (0.42), 7.276 (0.51), 7.280 (0.23), 7.382 (0.30), 7.401 (0.29), 8.479 (1.56), 8.501 (1.52), 8.722 (1.17), 10.364 (0.37), 10.388 (0.36).</p>

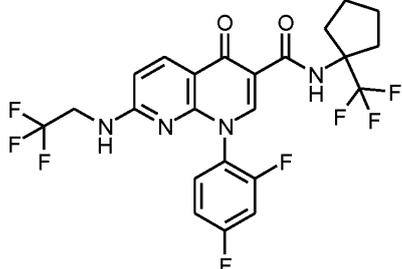
[1975]

Ex.		분석 데이터
94	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-7-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 45%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.10$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 509.2 [M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm]: - 0.009 (7.83), 0.007 (6.82), 0.945 (7.20), 0.963 (16.00), 0.982 (7.83), 1.617 (1.49), 1.624 (1.37), 1.634 (1.79), 1.643 (1.63), 1.652 (1.56), 1.659 (1.75), 1.678 (1.35), 1.850 (1.25), 1.860 (1.49), 1.868 (1.53), 1.878 (1.70), 1.885 (1.49), 1.895 (1.30), 1.903 (1.13), 2.523 (2.31), 3.851 (1.98), 3.869 (1.96), 3.892 (1.42), 4.735 (1.44), 4.754 (1.37), 6.819 (3.40), 6.841 (3.45), 7.306 (1.39), 7.328 (2.81), 7.345 (1.53), 7.534 (1.56), 7.542 (1.63), 7.560 (2.64), 7.565 (2.69), 7.583 (1.68), 7.590 (1.63), 7.796 (1.86), 7.805 (1.86), 7.819 (1.84), 8.300 (7.29), 8.322 (6.91), 8.467 (1.63), 8.655 (6.11), 8.662 (5.52), 10.426 (4.88), 10.450 (4.72).</p>

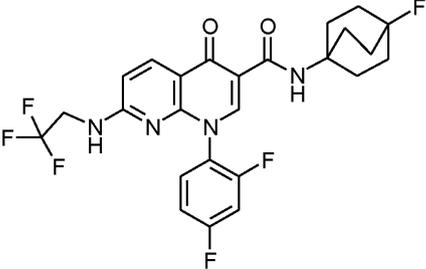
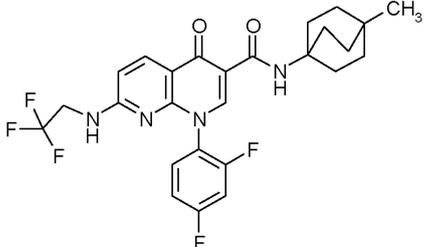
[1976]

Ex.		분석 데이터
95	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 54%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.25$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 537.1$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.002 (1.21), 0.018 (0.98), 0.957 (3.49), 0.973 (3.84), 0.984 (6.39), 1.001 (6.32), 1.251 (0.59), 1.269 (1.24), 1.287 (0.60), 1.559 (16.00), 1.609 (0.40), 1.617 (0.79), 1.625 (0.46), 1.643 (0.60), 1.708 (0.56), 1.718 (0.76), 1.736 (0.61), 1.746 (1.03), 1.752 (0.70), 1.775 (0.71), 1.797 (0.39), 2.054 (2.17), 3.818 (0.79), 3.831 (0.85), 3.835 (0.89), 3.841 (0.82), 3.848 (0.86), 3.853 (0.88), 3.857 (0.85), 3.870 (0.78), 4.123 (0.47), 4.141 (0.46), 4.892 (0.42), 4.897 (0.39), 4.917 (0.43), 5.210 (0.48), 5.226 (0.89), 5.242 (0.47), 6.619 (3.06), 6.641 (3.12), 7.044 (0.47), 7.063 (1.28), 7.082 (1.15), 7.369 (0.62), 7.383 (0.69), 7.390 (0.77), 7.404 (0.80), 7.411 (0.52), 7.426 (0.42), 8.478 (2.53), 8.500 (2.48), 8.735 (3.20), 10.235 (0.79), 10.259 (0.78).</p>

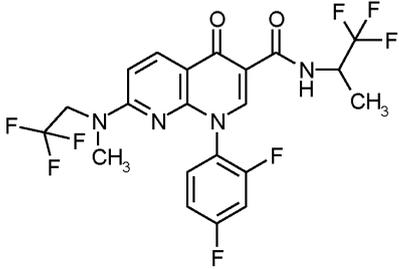
[1977]

Ex.		분석 데이터
96	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-<i>N</i>-[1-(트리플루오로메틸)시클로펜틸]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 50%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.21$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 535.1$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: - 0.009 (2.42), 0.007 (1.94), 1.174 (2.34), 1.731 (3.38), 1.749 (4.42), 1.773 (4.61), 1.790 (3.12), 1.987 (4.41), 2.026 (2.74), 2.044 (3.04), 2.061 (3.19), 2.350 (1.72), 2.365 (2.67), 2.384 (2.86), 2.418 (1.36), 3.823 (1.37), 3.847 (1.84), 3.867 (1.87), 6.807 (3.27), 6.829 (3.31), 7.299 (1.38), 7.304 (1.50), 7.321 (2.76), 7.326 (2.90), 7.342 (1.55), 7.347 (1.55), 7.532 (1.76), 7.539 (1.85), 7.557 (2.72), 7.561 (2.71), 7.580 (1.80), 7.587 (1.75), 7.762 (1.74), 7.777 (2.08), 7.784 (3.42), 7.799 (3.34), 7.805 (1.86), 7.820 (1.63), 8.293 (6.84), 8.315 (6.47), 8.454 (1.57), 8.604 (16.00), 10.523 (9.58).</p>

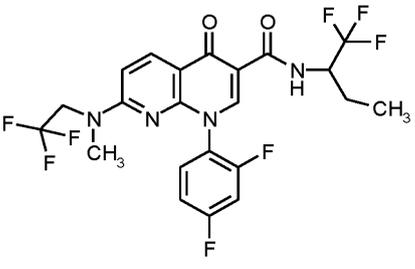
[1978]

Ex.		분석 데이터
97	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-N-(4-플루오로비시클로[2.2.2]옥트-1-일)-4-옥소-7-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 59%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.16$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 525.1$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.010 (3.66), 0.079 (0.26), 1.233 (0.17), 1.251 (0.35), 1.269 (0.74), 1.287 (0.37), 1.566 (16.00), 1.939 (0.49), 1.953 (0.93), 1.969 (0.95), 1.980 (1.01), 1.993 (0.63), 2.054 (1.38), 2.234 (1.14), 2.246 (0.89), 2.255 (1.03), 2.274 (0.83), 3.811 (0.21), 3.816 (0.49), 3.833 (0.54), 3.838 (0.50), 3.855 (0.48), 4.123 (0.29), 4.140 (0.29), 5.205 (0.26), 6.594 (1.02), 6.616 (1.03), 7.031 (0.24), 7.045 (0.44), 7.051 (0.41), 7.055 (0.26), 7.065 (0.43), 7.070 (0.38), 7.076 (0.25), 7.082 (0.21), 7.344 (0.20), 7.358 (0.22), 7.365 (0.25), 7.378 (0.26), 7.387 (0.19), 8.454 (0.99), 8.476 (0.95), 8.657 (1.56), 9.864 (0.47).</p>
98	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-N-(4-메틸비시클로[2.2.2]옥트-1-일)-4-옥소-7-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 56%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.28$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 521.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.001 (0.28), 0.017 (0.22), 0.816 (1.69), 1.507 (0.44), 1.527 (0.51), 1.547 (0.58), 1.564 (16.00), 2.021 (0.50), 2.041 (0.48), 2.061 (0.42), 3.816 (0.20), 3.832 (0.22), 3.838 (0.20), 3.855 (0.20), 5.174 (0.10), 6.582 (0.44), 6.604 (0.46), 7.006 (0.11), 7.023 (0.10), 7.037 (0.19), 7.044 (0.18), 7.056 (0.19), 7.062 (0.16), 7.342 (0.09), 7.363 (0.11), 7.376 (0.12), 7.399 (0.08), 7.529 (0.10), 8.464 (0.43), 8.486 (0.42), 8.674 (0.69), 9.766 (0.19).</p>

[1979]

Ex.		분석 데이터
99	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>실시에 55A로부터의 화합물 및 1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.18$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 509.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]:</p> <p>1.168 (1.57), 1.232 (1.49), 1.269 (1.09), 1.368 (15.88), 1.385 (16.00), 3.094 (6.92), 4.238 (0.99), 4.872 (1.17), 4.892 (1.82), 4.911 (1.83), 4.930 (1.13), 7.099 (1.62), 7.120 (1.64), 7.306 (1.51), 7.311 (1.61), 7.328 (2.88), 7.333 (3.00), 7.349 (1.64), 7.354 (1.69), 7.547 (1.45), 7.570 (2.64), 7.595 (1.43), 7.777 (1.34), 7.792 (1.49), 7.800 (1.54), 7.808 (1.57), 7.823 (1.38), 8.408 (4.61), 8.431 (4.41), 8.692 (6.39), 8.700 (5.51), 10.428 (2.96), 10.451 (2.92).</p>

[1980]

Ex.		분석 데이터
100	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[메틸(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 100%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.22$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 523.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -</p> <p>0.009 (6.06), 0.007 (4.96), 0.950 (7.55), 0.968 (16.00), 0.987 (7.84), 1.168 (1.87), 1.233 (1.40), 1.269 (1.13), 1.604 (1.17), 1.622 (1.56), 1.630 (1.41), 1.639 (1.87), 1.648 (1.62), 1.657 (1.61), 1.665 (1.81), 1.683 (1.39), 1.854 (1.34), 1.864 (1.54), 1.873 (1.55), 1.883 (1.71), 1.889 (1.50), 1.899 (1.34), 1.908 (1.20), 1.918 (0.98), 2.327 (0.87), 2.365 (1.13), 2.523 (1.71), 2.669 (0.82), 2.709 (1.03), 3.094 (5.27), 4.232 (0.96), 4.718 (0.86), 4.742 (1.43), 4.762 (1.30), 7.102 (1.57), 7.123 (1.59), 7.312 (1.54), 7.333 (2.90), 7.349 (1.59), 7.543 (1.60), 7.550 (1.63), 7.568 (2.65), 7.592 (1.70), 7.598 (1.57), 7.803 (1.81), 7.813 (1.79), 7.827 (1.76), 8.418 (4.92), 8.440 (4.73), 8.699 (6.82), 8.707 (6.06), 10.377 (4.66), 10.401 (4.47).</p>

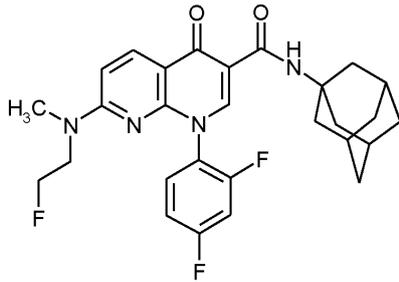
[1981]

[1982]

실시에 101

[1983]

1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)(메틸)아미노]-4-옥소-*N*-(트리시클로[3.3.1.1.13,7]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[1984]

[1985]

실시예 42A로부터의 화합물 100 mg (0.27 mmol)을 DMF 3 ml 중에 먼저 채우고, HATU 121 mg (0.32 mmol) 및 DIPEA 110 mg (0.85 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 56 mg (0.37 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 46 mg (이론치의 34%)을 수득하였다.

[1986]

LC-MS (방법 1): $R_t = 1.38$ 분; $m/z = 511.3$ $[M+H]^+$.

[1987]

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.013 (1.34), 0.003 (1.24), 1.229 (0.37), 1.667 (7.41), 1.983 (0.28), 2.052 (16.00), 2.322 (0.18), 2.664 (0.20), 3.021 (0.65), 3.157 (1.10), 3.170 (1.12), 3.612 (0.28), 4.069 (0.29), 4.082 (0.29), 4.328 (0.22), 4.438 (0.22), 5.749 (0.29), 6.938 (0.82), 6.961 (0.82), 7.291 (0.38), 7.295 (0.41), 7.311 (0.76), 7.316 (0.78), 7.331 (0.42), 7.337 (0.42), 7.536 (0.48), 7.543 (0.50), 7.562 (0.74), 7.566 (0.74), 7.585 (0.49), 7.592 (0.47), 7.761 (0.47), 7.776 (0.58), 7.783 (0.93), 7.798 (0.91), 7.804 (0.52), 7.819 (0.43), 8.279 (1.06), 8.302 (1.01), 8.495 (4.56), 9.916 (2.39).

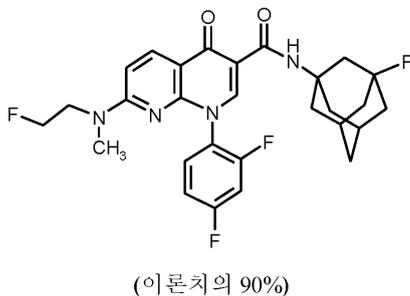
[1988]

실시예 101과 유사하게, 표 12에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 42A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

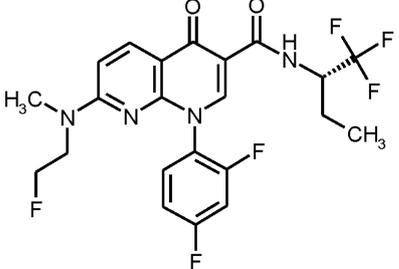
[1989]

표 12:

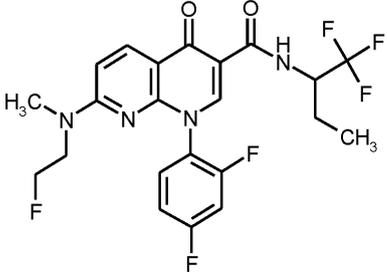
Ex.		분석 데이터
102	1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)(메틸)아미노]-N-(3-플루오로트리시클로[3.3.1.1 ^{3,7}]테스-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드	LC-MS (방법 1): $R_t = 1.24$ 분 MS (ESpos): $m/z = 529.3$ $[M+H]^+$ 1H -NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ [ppm]: 0.017 (0.33), 0.078 (0.23), 1.043 (1.05), 1.059 (1.12), 1.232 (0.17), 1.581 (16.00), 1.632 (0.29), 1.890 (0.44), 1.948 (0.36), 2.051 (0.26), 2.081 (0.54), 2.137 (0.36), 2.380 (0.77), 2.450 (0.14), 2.794 (0.14), 2.893 (0.23), 2.965 (0.30), 3.136 (1.37), 3.607 (0.16), 4.304 (0.19), 4.421 (0.19), 6.695 (0.88), 6.718 (0.90), 7.006 (0.36), 7.027 (0.73), 7.047 (0.71), 7.066 (0.19), 7.333 (0.20), 7.347 (0.23), 7.355 (0.27), 7.369 (0.27), 7.529 (0.15), 8.453 (0.81), 8.476 (0.78), 8.636 (1.49), 10.081 (0.46).



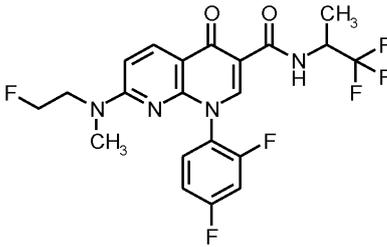
[1990]

Ex.		분석 데이터
103	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)(메틸)아미노]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사아미드</p>  <p>(이론치의 80%)</p>	<p>LC-MS (방법 2): R_t = 2.81분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 487.0 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.150 (1.09), -0.047 (1.29), -0.039 (1.70), -0.036 (1.79), -0.034 (1.99), -0.031 (2.08), -0.029 (2.31), -0.027 (2.43), -0.024 (2.68), -0.022 (2.95), -0.019 (3.40), -0.017 (3.89), -0.014 (4.70), -0.012 (5.89), -0.009 (12.50), 0.007 (10.42), 0.004 (3.50), 0.006 (2.85), 0.007 (6.27), 0.009 (1.14), 0.146 (0.86), 0.948 (7.98), 0.966 (16.00), 0.985 (7.56), 1.146 (0.53), 1.169 (1.42), 1.243 (0.90), 1.598 (1.25), 1.617 (1.59), 1.624 (1.49), 1.633 (1.96), 1.642 (1.69), 1.652 (1.62), 1.659 (1.78), 1.677 (1.33), 1.851 (1.53), 1.860 (1.67), 1.869 (1.65), 1.879 (1.82), 1.885 (1.52), 1.895 (1.39), 1.904 (1.20), 1.913 (1.01), 2.322 (0.87), 2.327 (1.15), 2.332 (0.91), 2.366 (1.73), 2.403 (0.53), 2.416 (0.72), 2.424 (0.89), 2.518 (4.50), 2.521 (4.24), 2.665 (0.61), 2.669 (0.87), 2.674 (0.60), 2.709 (1.31), 3.040 (1.83), 3.324 (1.08), 3.327 (0.74), 3.624 (1.00), 4.334 (0.70), 4.424 (0.70), 4.710 (0.98), 4.726 (1.44), 4.749 (1.41), 6.984 (2.44), 7.007 (2.46), 7.304 (1.49), 7.326 (2.78), 7.342 (1.53), 7.347 (1.53), 7.547 (1.66), 7.554 (1.78), 7.573 (2.58), 7.576 (2.63), 7.595 (1.85), 7.602 (1.70), 7.808 (1.96), 7.816 (1.71), 7.823 (1.76), 7.830 (1.89), 8.309 (3.08), 8.331 (3.03), 8.641 (5.53), 8.647 (5.09), 10.458 (4.33), 10.482 (4.24).</p>

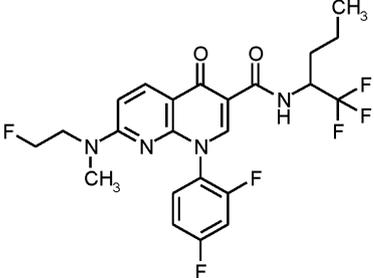
[1991]

Ex.		분석 데이터
104	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)(메틸)아미노]-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 70%)</p>	<p>LC-MS (방법 3): $R_t = 2.80$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 487.1$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.150 (1.38), -0.009 (11.87), 0.007 (11.12), 0.146 (1.29), 0.948 (7.35), 0.966 (16.00), 0.985 (7.63), 1.148 (0.57), 1.169 (1.25), 1.259 (0.90), 1.599 (1.06), 1.617 (1.43), 1.624 (1.37), 1.633 (1.78), 1.642 (1.54), 1.651 (1.62), 1.659 (1.74), 1.677 (1.47), 1.850 (1.25), 1.860 (1.53), 1.868 (1.43), 1.879 (1.72), 1.894 (1.21), 1.914 (1.00), 2.327 (1.59), 2.331 (1.26), 2.365 (2.15), 2.669 (1.51), 2.709 (1.91), 3.034 (1.72), 3.622 (1.03), 4.346 (0.78), 4.427 (0.72), 4.731 (1.51), 4.754 (1.38), 6.984 (2.40), 7.008 (2.40), 7.305 (1.50), 7.320 (2.79), 7.340 (1.60), 7.547 (1.68), 7.554 (1.91), 7.573 (2.75), 7.595 (1.78), 7.602 (1.60), 7.808 (1.96), 7.830 (1.90), 8.309 (3.31), 8.331 (3.10), 8.641 (6.21), 8.647 (5.57), 10.458 (4.46), 10.482 (4.09).</p>

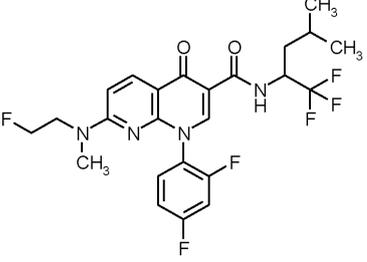
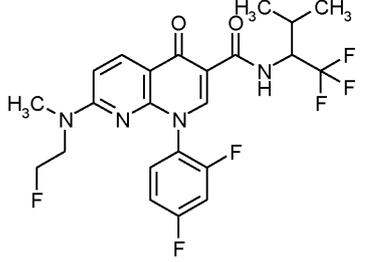
[1992]

Ex.		분석 데이터
105	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)(메틸)아미노]-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>후처리: 물/1 M 수성 염산을 첨가하고, 침전물을 여과함. (이론치의 72%)</p>	<p>LC-MS (방법 2): $R_t = 2.71$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 473.1$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.150 (0.75), -0.009 (9.82), 0.007 (6.09), 0.146 (0.75), 1.169 (1.04), 1.242 (1.12), 1.259 (1.01), 1.272 (0.81), 1.322 (0.61), 1.339 (0.97), 1.363 (16.00), 1.381 (15.67), 2.322 (0.61), 2.327 (0.85), 2.331 (0.61), 2.365 (1.09), 2.665 (0.64), 2.669 (0.83), 2.674 (0.59), 2.709 (1.06), 2.890 (0.61), 3.037 (1.81), 3.632 (0.98), 4.338 (0.71), 4.435 (0.72), 4.863 (1.19), 4.883 (1.81), 4.904 (1.75), 4.923 (1.05), 6.982 (2.40), 7.005 (2.44), 7.300 (1.48), 7.304 (1.57), 7.321 (2.73), 7.326 (2.74), 7.343 (1.50), 7.347 (1.52), 7.547 (1.47), 7.554 (1.57), 7.573 (2.53), 7.595 (1.57), 7.602 (1.39), 7.781 (1.24), 7.796 (1.44), 7.804 (1.47), 7.812 (1.50), 7.827 (1.27), 8.300 (3.07), 8.323 (2.86), 8.634 (5.56), 8.639 (4.62), 10.509 (2.89), 10.532 (2.72).</p>

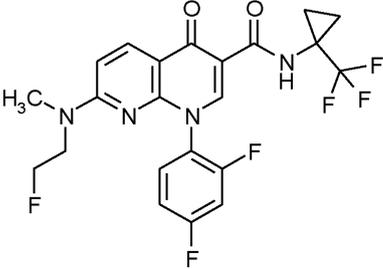
[1993]

Ex.		분석 데이터
106	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)(메틸)아미노]-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로에탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>후처리: 물/1M 수성 염산을 첨가하고, 침전물을 여과함. (이론치의 83%)</p>	<p>LC-MS (방법 2): $R_t = 2.93$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 501.1 [M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -</p> <p>0.009 (3.94), 0.007 (3.37), 0.881 (0.92), 0.893 (7.30), 0.912 (16.00), 0.930 (8.22), 1.168 (1.40), 1.243 (1.28), 1.259 (1.19), 1.273 (1.01), 1.298 (0.80), 1.316 (1.26), 1.322 (1.31), 1.338 (1.79), 1.353 (1.95), 1.371 (1.81), 1.389 (1.27), 1.409 (1.09), 1.430 (1.25), 1.442 (1.60), 1.462 (1.43), 1.594 (0.71), 1.606 (0.76), 1.621 (1.05), 1.628 (1.78), 1.640 (1.35), 1.654 (1.83), 1.667 (1.25), 1.677 (0.98), 1.690 (0.77), 1.739 (1.00), 1.748 (1.15), 1.765 (1.62), 1.772 (1.74), 1.780 (1.38), 1.790 (1.48), 1.796 (1.09), 2.523 (0.94), 2.890 (0.90), 3.040 (1.77), 3.616 (0.94), 3.626 (0.96), 4.324 (0.71), 4.443 (0.69), 4.773 (0.86), 4.792 (1.43), 4.816 (1.45), 4.834 (0.81), 6.983 (2.47), 7.006 (2.53), 7.298 (1.43), 7.302 (1.51), 7.319 (2.85), 7.324 (2.87), 7.340 (1.55), 7.345 (1.59), 7.545 (1.73), 7.551 (1.83), 7.570 (2.71), 7.574 (2.69), 7.593 (1.86), 7.600 (1.73), 7.790 (1.08), 7.810 (2.21), 7.828 (2.23), 7.847 (0.94), 8.305 (3.19), 8.327 (3.09), 8.641 (6.69), 10.453 (4.58), 10.477 (4.39).</p>

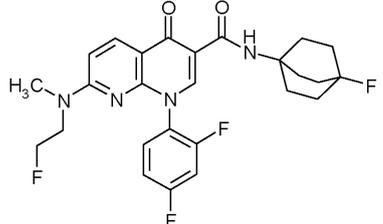
[1994]

Ex.		분석 데이터
107	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[2-플루오로에틸(메틸)아미노]-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>후처리: 물/1 M 수성 염산을 첨가하고, 침전물을 여과함. (이론치의 80%)</p>	<p>LC-MS (방법 3): $R_t = 3.04$분 MS (ESpos): $m/z = 515.1 [M+H]^+$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: - 0.009 (6.42), 0.007 (4.09), 0.883 (13.44), 0.895 (14.22), 0.941 (15.51), 0.956 (16.00), 1.168 (2.55), 1.562 (3.80), 1.589 (3.13), 1.644 (4.16), 1.671 (5.56), 1.698 (2.43), 2.365 (0.82), 2.669 (0.70), 2.709 (0.89), 3.040 (2.45), 3.617 (1.28), 4.438 (0.95), 4.816 (1.94), 6.982 (3.12), 7.005 (3.15), 7.301 (2.00), 7.322 (3.69), 7.338 (1.98), 7.542 (2.15), 7.549 (2.23), 7.568 (3.47), 7.591 (2.21), 7.597 (2.11), 7.794 (1.99), 7.816 (3.88), 7.831 (3.84), 7.853 (1.76), 8.302 (4.18), 8.324 (4.00), 8.648 (13.72), 10.450 (5.71), 10.474 (5.53).</p>
108	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[2-플루오로에틸(메틸)아미노]-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>후처리: 물/1 M 수성 염산을 첨가하고, 침전물을 여과함. (이론치의 99%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.22$분 MS (ESpos): $m/z = 501.3 [M+H]^+$ 1H-NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ [ppm]: - 0.000 (0.10), 0.016 (0.10), 0.077 (0.05), 1.061 (0.15), 1.079 (0.15), 1.136 (0.13), 1.153 (0.13), 1.587 (16.00), 2.285 (0.01), 2.302 (0.02), 2.312 (0.02), 2.329 (0.01), 2.450 (0.03), 2.794 (0.03), 2.892 (0.13), 2.965 (0.16), 3.144 (0.11), 3.612 (0.01), 3.641 (0.01), 4.309 (0.02), 4.419 (0.02), 4.783 (0.02), 4.806 (0.01), 6.711 (0.09), 6.734 (0.09), 7.006 (0.04), 7.022 (0.02), 7.043 (0.05), 7.063 (0.05), 7.085 (0.01), 7.352 (0.02), 7.366 (0.02), 7.374 (0.03), 7.387 (0.03), 7.394 (0.02), 7.409 (0.01), 7.529 (0.04), 8.025 (0.02), 8.490 (0.08), 8.513 (0.07), 8.697 (0.13), 10.550 (0.02), 10.575 (0.02).</p>

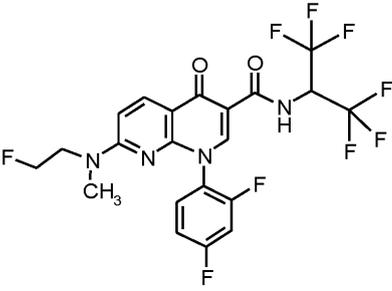
[1995]

Ex.		분석 데이터
109	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)(메틸)아미노]-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>후처리: 물/1M 수성 염산을 첨가하고, 침전물을 여과함. (이론치의 75%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.11$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 485.3$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.001 (0.18), 0.017 (0.17), 0.078 (0.11), 1.223 (0.13), 1.237 (0.14), 1.267 (0.05), 1.355 (0.04), 1.371 (0.06), 1.392 (0.32), 1.417 (0.04), 1.573 (16.00), 2.449 (0.06), 2.794 (0.06), 2.893 (0.04), 2.965 (0.05), 3.140 (0.36), 3.607 (0.05), 3.620 (0.05), 3.633 (0.05), 4.307 (0.06), 4.419 (0.06), 6.705 (0.26), 6.728 (0.27), 7.006 (0.08), 7.016 (0.07), 7.030 (0.07), 7.039 (0.18), 7.048 (0.04), 7.059 (0.19), 7.080 (0.06), 7.339 (0.06), 7.353 (0.07), 7.361 (0.09), 7.375 (0.09), 7.528 (0.06), 8.449 (0.23), 8.472 (0.22), 8.673 (0.43), 10.596 (0.15).</p>

[1996]

Ex.		분석 데이터
110	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-N-(4-플루오로비시클로[2.2.2]옥트-1-일)-7-[(2-플루오로에틸)(메틸)아미노]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>후처리: 물/1M 수성 염산을 첨가하고, 침전물을 여과함. (이론치의 88%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.18$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 503.3$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.000 (0.20), 0.017 (0.21), 0.078 (0.12), 1.041 (0.05), 1.576 (16.00), 1.937 (0.17), 1.952 (0.31), 1.967 (0.31), 1.978 (0.34), 1.992 (0.22), 2.235 (0.38), 2.246 (0.30), 2.257 (0.35), 2.276 (0.29), 2.450 (0.07), 2.602 (0.03), 2.635 (0.12), 2.639 (0.07), 2.641 (0.05), 2.644 (0.05), 2.794 (0.06), 2.965 (0.03), 3.132 (0.41), 3.565 (0.04), 3.602 (0.05), 3.613 (0.05), 3.627 (0.04), 3.667 (0.04), 4.298 (0.06), 4.415 (0.06), 6.690 (0.33), 6.713 (0.33), 6.998 (0.05), 7.006 (0.14), 7.018 (0.07), 7.026 (0.24), 7.034 (0.05), 7.046 (0.25), 7.053 (0.08), 7.066 (0.06), 7.075 (0.04), 7.256 (0.06), 7.260 (0.13), 7.281 (0.08), 7.290 (0.04), 7.294 (0.03), 7.325 (0.07), 7.339 (0.08), 7.347 (0.10), 7.361 (0.09), 7.382 (0.05), 7.529 (0.08), 8.439 (0.32), 8.462 (0.30), 8.618 (0.60), 9.956 (0.16).</p>

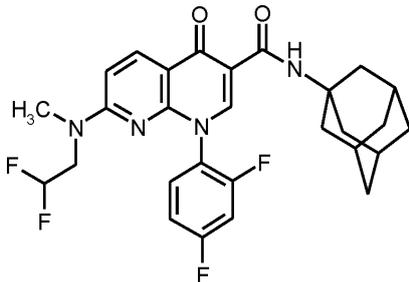
[1997]

Ex.		분석 데이터
111	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(2-플루오로에틸)(메틸)아미노]-N-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 17%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.23$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 527.1$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.002 (0.57), 0.018 (0.49), 0.079 (0.13), 1.557 (16.00), 2.450 (0.09), 2.794 (0.09), 3.151 (0.37), 3.613 (0.07), 3.648 (0.07), 4.305 (0.07), 4.432 (0.06), 5.309 (0.16), 5.568 (0.07), 5.586 (0.08), 5.593 (0.07), 5.603 (0.06), 5.611 (0.09), 5.628 (0.07), 6.733 (0.46), 6.756 (0.47), 7.006 (0.13), 7.032 (0.08), 7.039 (0.11), 7.053 (0.09), 7.060 (0.30), 7.081 (0.32), 7.088 (0.10), 7.100 (0.08), 7.357 (0.09), 7.372 (0.11), 7.379 (0.13), 7.394 (0.13), 7.529 (0.14), 8.481 (0.36), 8.503 (0.35), 8.689 (0.72), 11.267 (0.13), 11.293 (0.12).</p>

[1998]

[1999] 실시예 112

[2000] 7-[(2,2-디플루오로에틸)(메틸)아미노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2001]

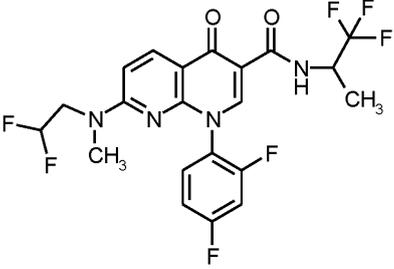
[2002] 실시예 48A로부터의 화합물 278 mg (0.7 mmol)을 DMF 7.9 ml 중에 먼저 채우고, HATU 321 mg (0.84 mmol) 및 DIPEA 291 mg (2.3 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 149 mg (1.0 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 1 M 수성 염산 1 ml를 첨가하고, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 65 mg (이론치의 18%)을 수득하였다.

[2003] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.35$ 분; $m/z = 529.2$ [M+H]⁺.

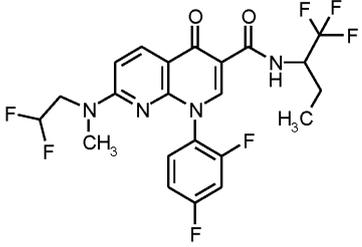
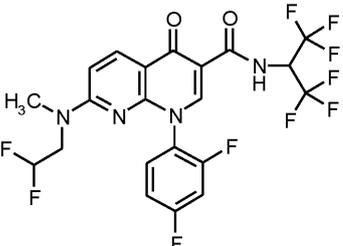
[2004] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.669 (7.89), 1.946 (0.40), 1.983 (0.31), 2.055 (16.00), 3.077 (0.90), 3.157 (2.88), 3.170 (2.96), 3.725 (0.36), 4.056 (0.31), 4.069 (0.86), 4.082 (0.84), 4.095 (0.30), 6.993 (0.69), 7.016 (0.72), 7.297 (0.40), 7.319 (0.79), 7.336 (0.55), 7.540 (0.45), 7.547 (0.47), 7.569 (0.76), 7.589 (0.47), 7.595 (0.45), 7.770 (0.42), 7.786 (0.53), 7.792 (0.85), 7.807 (0.85), 7.814 (0.51), 7.829 (0.39), 8.339 (1.00), 8.361 (0.98), 8.531 (3.55), 9.880 (2.28).

[2005] 실시예 112과 유사하게, 표 13에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 48A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

[2006] 표 13:

Ex.		분석 데이터
113	<p><i>rac</i>-7-[(2,2- 디플루오로에틸)(메틸)아미노]-1-(2,4- 디플루오로페닐)-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1- 트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로- 1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 6%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.15$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 491.3$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ [ppm]: - 0.120 (1.57), -0.007 (16.00), 0.006 (12.71), 0.116 (1.53), 1.235 (0.81), 1.368 (14.07), 1.382 (14.02), 2.361 (1.27), 2.635 (1.20), 3.101 (1.58), 3.725 (0.75), 4.890 (1.59), 4.907 (1.60), 5.753 (2.66), 7.038 (1.51), 7.311 (1.38), 7.328 (2.64), 7.340 (1.37), 7.559 (1.33), 7.577 (2.44), 7.597 (1.28), 7.790 (1.10), 7.802 (1.56), 7.820 (1.63), 7.833 (1.19), 8.362 (2.37), 8.380 (2.31), 8.672 (5.13), 8.679 (4.44), 10.466 (2.23), 10.483 (2.24).</p>

[2007]

Ex.		분석 데이터
114	<p><i>rac</i>-7-[(2,2-디플루오로에틸)(메틸)아미노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 92%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.19$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 505.3$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ [ppm]: -</p> <p>0.009 (9.63), 0.007 (5.71), 0.949 (7.95), 0.968 (16.00), 0.986 (7.83), 1.168 (1.61), 1.233 (1.29), 1.602 (1.28), 1.620 (1.68), 1.627 (1.58), 1.637 (1.99), 1.645 (1.79), 1.655 (1.61), 1.662 (1.90), 1.680 (1.38), 1.853 (1.46), 1.862 (1.53), 1.871 (1.72), 1.881 (1.90), 1.897 (1.44), 1.907 (1.21), 1.916 (1.03), 2.327 (1.14), 2.365 (1.46), 2.669 (0.91), 2.709 (1.20), 2.730 (1.72), 2.890 (2.25), 3.091 (5.58), 3.217 (0.83), 3.709 (1.38), 4.739 (1.64), 4.754 (1.48), 7.038 (2.31), 7.060 (2.27), 7.307 (1.80), 7.328 (3.19), 7.344 (1.75), 7.550 (1.92), 7.556 (2.06), 7.576 (3.05), 7.598 (1.88), 7.605 (1.79), 7.792 (1.12), 7.814 (2.41), 7.837 (2.18), 8.368 (3.55), 8.390 (3.37), 8.680 (6.43), 8.686 (5.75), 10.412 (4.34), 10.436 (4.22).</p>
115	<p>7-[(2,2-디플루오로에틸)(메틸)아미노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-<i>N</i>-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 17%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.24$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 545.0$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.269 (0.10), 1.557 (16.00), 2.054 (0.15), 3.190 (1.17), 3.597 (0.09), 3.667 (0.09), 5.611 (0.17), 6.766 (0.51), 6.789 (0.52), 7.065 (0.14), 7.083 (0.36), 7.102 (0.33), 7.120 (0.12), 7.350 (0.12), 7.371 (0.15), 7.385 (0.17), 8.536 (0.49), 8.558 (0.47), 8.723 (0.89), 11.191 (0.17), 11.215 (0.18).</p>

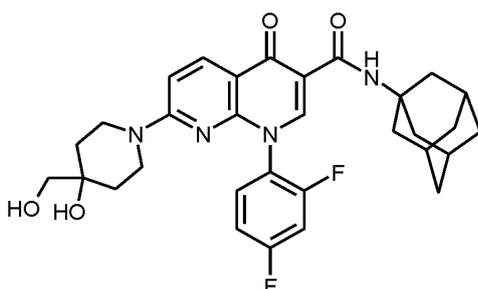
[2008]

[2009]

[2010]

실시예 116

1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[4-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-4-옥소-*N*-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2011]

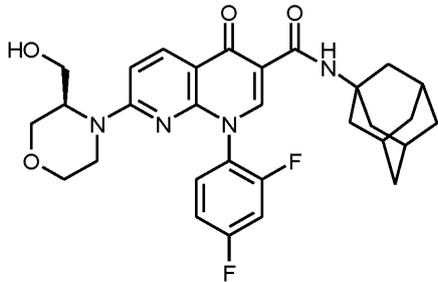
[2012] 실시예 58A로부터의 화합물 30 mg (0.07 mmol)을 DMF 0.8 ml 중에 먼저 채우고, HATU 32 mg (0.08 mmol) 및 DIPEA 29 mg (0.22 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 15 mg (0.1 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 6 mg (이론치의 15%)을 수득하였다.

[2013] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.14$ 분; $m/z = 565.2$ $[M+H]^+$.

[2014] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.150 (0.51), -0.009 (4.42), 0.007 (3.91), 0.146 (0.50), 1.146 (0.38), 1.234 (0.81), 1.322 (0.81), 1.450 (0.78), 1.670 (7.49), 2.055 (16.00), 2.327 (0.82), 2.365 (1.03), 2.669 (0.87), 2.709 (1.05), 3.083 (0.65), 3.136 (2.56), 3.150 (2.63), 3.899 (0.89), 4.287 (2.59), 4.550 (1.22), 5.753 (5.06), 7.062 (1.93), 7.085 (1.95), 7.302 (0.43), 7.324 (0.82), 7.348 (0.44), 7.553 (0.53), 7.576 (0.76), 7.595 (0.52), 7.602 (0.53), 7.760 (0.50), 7.781 (1.00), 7.796 (1.00), 7.818 (0.47), 8.225 (2.67), 8.248 (2.48), 8.468 (5.33), 9.938 (2.87).

[2015] 실시예 117

[2016] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3R)-3-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2017]

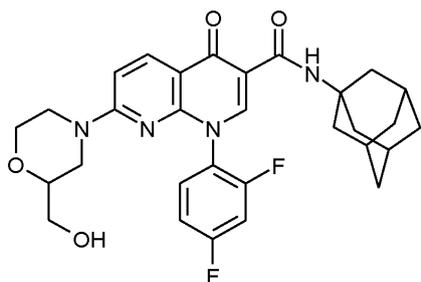
[2018] 실시예 53A로부터의 화합물 117 mg (0.28 mmol)을 DMF 3.2 ml 중에 먼저 채우고, HATU 128 mg (0.34 mmol) 및 DIPEA 116 mg (0.9 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 60 mg (0.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 1 M 수성 염산 1 ml를 첨가하고, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 24 mg (이론치의 15%)을 수득하였다.

[2019] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.18$ 분; $m/z = 551.2$ $[M+H]^+$.

[2020] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0.001 (0.73), 0.017 (0.73), 1.233 (2.05), 1.430 (0.33), 1.562 (16.00), 1.693 (0.38), 1.724 (1.25), 1.745 (1.30), 1.775 (0.35), 2.120 (1.10), 2.180 (3.88), 3.262 (0.20), 3.537 (0.28), 3.564 (0.26), 3.594 (0.26), 3.780 (0.43), 3.949 (0.23), 4.028 (0.38), 4.059 (0.53), 5.309 (0.70), 6.568 (0.24), 6.764 (0.32), 6.787 (0.33), 7.006 (0.26), 7.040 (0.58), 7.060 (0.66), 7.078 (0.27), 7.375 (0.24), 7.529 (0.23), 8.470 (1.03), 8.493 (0.99), 8.650 (0.95), 9.856 (0.49).

[2021] 실시예 118

[2022] rac-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2023]

[2024]

실시예 51A로부터의 화합물 60 mg (0.14 mmol)을 DMF 1.6 ml 중에 먼저 채우고, HATU 66 mg (0.17 mmol) 및 DIPEA 60 mg (0.46 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 30 mg (0.2 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 1 M 수성 염산 1 ml를 첨가하고, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 28 mg (이론치의 35%)을 수득하였다.

[2025]

LC-MS (방법 1): $R_t = 1.18$ 분; $m/z = 551.2$ $[M+H]^+$.

[2026]

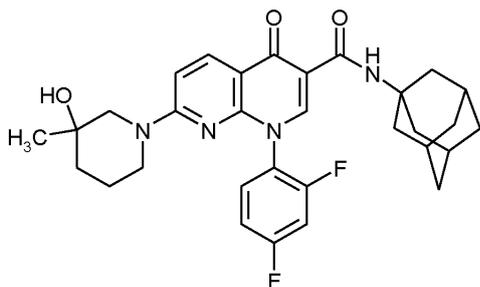
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: -0.139 (0.05), 0.002 (0.46), 0.018 (0.36), 0.079 (0.09), 0.156 (0.04), 1.233 (0.14), 1.251 (0.34), 1.269 (0.70), 1.287 (0.34), 1.560 (16.00), 1.693 (0.12), 1.724 (0.41), 1.745 (0.42), 1.776 (0.12), 1.830 (0.08), 2.054 (1.26), 2.121 (0.37), 2.181 (1.27), 2.450 (0.04), 2.865 (0.05), 2.886 (0.05), 3.003 (0.05), 3.037 (0.05), 3.568 (0.12), 3.580 (0.12), 3.595 (0.15), 3.609 (0.15), 3.624 (0.10), 3.651 (0.07), 3.907 (0.10), 3.941 (0.14), 3.957 (0.14), 3.986 (0.13), 4.105 (0.10), 4.123 (0.29), 4.140 (0.28), 4.159 (0.09), 6.746 (0.31), 6.769 (0.32), 7.006 (0.14), 7.031 (0.21), 7.051 (0.21), 7.069 (0.07), 7.349 (0.08), 7.364 (0.08), 7.371 (0.11), 7.384 (0.10), 7.392 (0.06), 7.406 (0.05), 7.529 (0.10), 8.469 (0.34), 8.492 (0.33), 8.659 (0.60), 9.865 (0.20).

[2027]

실시예 119

[2028]

rac-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3-히드록시-3-메틸피페리딘-1-일)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2029]

[2030]

실시예 54A로부터의 화합물 100 mg (0.23 mmol)을 DMF 2.6 ml 중에 먼저 채우고, HATU 103 mg (0.3 mmol) 및 DIPEA 94 mg (0.73 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 48 mg (0.32 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 1 M 수성 염산을 사용하여 pH 7로 조정하고, 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 110 mg (이론치의 88%)을 수득하였다.

[2031]

LC-MS (방법 1): $R_t = 1.28$ 분; $m/z = 549.4$ $[M+H]^+$.

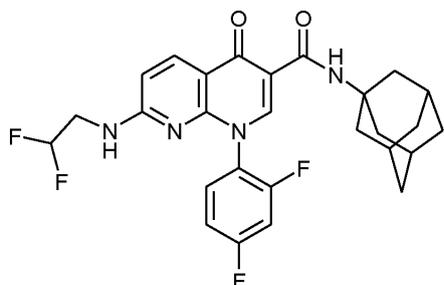
[2032]

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm]: -0.009 (1.67), 0.007 (1.02), 0.992 (1.31), 1.017 (1.70), 1.086 (0.32), 1.094 (0.32), 1.104 (0.31), 1.146 (0.33), 1.168 (1.13), 1.236 (0.84), 1.269 (0.74), 1.521 (1.16), 1.584 (0.75), 1.615 (0.51), 1.669 (7.59), 1.746 (0.53), 1.826 (0.43), 2.053 (16.00), 2.366

(0.23), 2.523 (0.75), 2.689 (0.26), 2.709 (0.23), 2.730 (1.08), 2.890 (1.46), 3.085 (0.20), 3.150 (0.25), 3.228 (0.50), 3.263 (0.70), 3.407 (0.23), 3.615 (0.34), 4.366 (0.89), 4.379 (1.15), 7.021 (1.80), 7.044 (1.80), 7.305 (0.43), 7.324 (0.76), 7.343 (0.41), 7.547 (0.47), 7.554 (0.49), 7.572 (0.73), 7.595 (0.44), 7.602 (0.39), 7.756 (0.31), 7.772 (0.59), 7.793 (0.57), 8.185 (2.02), 8.208 (1.86), 8.453 (4.93), 8.464 (0.25), 9.935 (0.21), 9.957 (2.41).

[2033] 실시예 120

[2034] 7-[(2,2-디플루오로에틸)아미노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1.3,7]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2035]

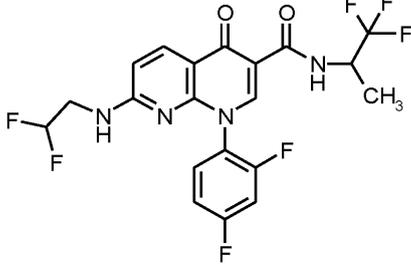
[2036] 실시예 49A 130 mg (0.23 mmol, 67% 순도)으로부터의 화합물을 DMF 2.6 ml 중에 먼저 채우고, HATU 105 mg (0.28 mmol) 및 DIPEA 95 mg (0.73 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 49 mg (0.32 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 1 M 수성 염산 1 ml를 첨가하고, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세트니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 99 mg (이론치의 84%)을 수득하였다.

[2037] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.28$ 분; $m/z = 515.3$ $[M+H]^+$.

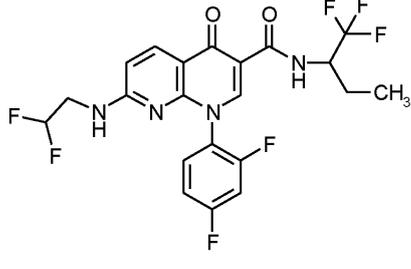
[2038] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0.002 (1.20), 0.018 (1.39), 0.921 (0.24), 0.935 (0.24), 1.557 (16.00), 1.694 (0.36), 1.725 (1.30), 1.746 (1.36), 1.778 (0.36), 2.054 (0.23), 2.122 (1.14), 2.182 (4.00), 3.495 (1.71), 3.507 (1.69), 3.529 (0.20), 3.540 (0.21), 5.195 (0.31), 5.542 (0.21), 5.672 (0.22), 5.683 (0.42), 5.693 (0.20), 5.824 (0.20), 6.561 (1.16), 6.583 (1.18), 7.006 (0.25), 7.033 (0.30), 7.048 (0.53), 7.053 (0.54), 7.067 (0.57), 7.072 (0.46), 7.085 (0.26), 7.259 (0.44), 7.342 (0.24), 7.356 (0.27), 7.363 (0.33), 7.376 (0.36), 7.385 (0.24), 7.398 (0.20), 7.529 (0.25), 8.441 (1.07), 8.463 (1.04), 8.678 (1.99), 9.832 (0.56).

[2039] 실시예 120과 유사하게, 표 14에 제시된 실시예 화합물을, 기재된 반응 조건 하에 실시예 49A로부터의 화합물을 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

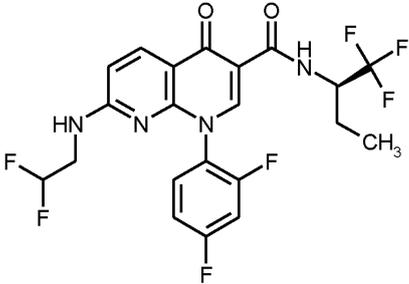
[2040] 표 14:

Ex.		분석 데이터
121	<p><i>rac</i>-7-[(2,2-디플루오로에틸)아미노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 90%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.06$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 477.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.017 (1.03), 0.079 (0.26), 1.251 (0.34), 1.269 (0.70), 1.287 (0.39), 1.451 (6.74), 1.469 (6.79), 1.568 (16.00), 2.054 (1.31), 2.451 (0.23), 3.499 (0.63), 3.536 (0.64), 4.122 (0.29), 4.140 (0.28), 4.899 (0.41), 4.918 (0.64), 4.937 (0.63), 4.955 (0.39), 5.279 (1.13), 5.309 (0.61), 5.542 (0.54), 5.673 (0.56), 5.683 (1.08), 5.693 (0.54), 5.824 (0.52), 6.593 (3.50), 6.615 (3.54), 7.006 (0.26), 7.049 (0.54), 7.056 (0.78), 7.075 (2.30), 7.094 (2.15), 7.112 (0.69), 7.377 (0.78), 7.398 (0.72), 7.529 (0.24), 8.444 (3.15), 8.466 (3.09), 8.713 (3.35), 10.386 (0.98), 10.410 (0.97).</p>

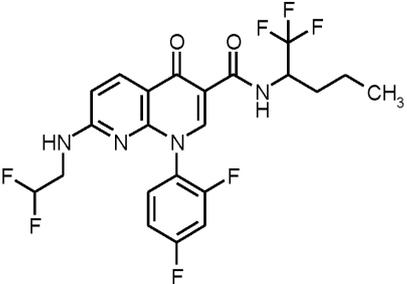
[2041]

Ex.		분석 데이터
122	<p><i>rac</i>-7-[(2,2-디플루오로에틸)아미노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 82%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.11$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 491.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.001 (0.67), 0.017 (0.70), 0.079 (0.19), 1.055 (0.55), 1.074 (1.22), 1.092 (0.61), 1.563 (16.00), 1.704 (0.09), 1.723 (0.11), 1.730 (0.10), 1.740 (0.14), 1.748 (0.12), 1.758 (0.12), 1.765 (0.14), 1.784 (0.11), 1.936 (0.09), 1.947 (0.10), 1.954 (0.11), 1.966 (0.11), 1.982 (0.09), 2.449 (0.13), 2.794 (0.14), 3.507 (0.13), 3.538 (0.12), 4.751 (0.11), 4.761 (0.10), 4.769 (0.10), 4.779 (0.11), 5.259 (0.11), 5.272 (0.18), 5.309 (0.26), 5.544 (0.10), 5.674 (0.11), 5.685 (0.21), 5.695 (0.11), 5.825 (0.11), 6.594 (0.73), 6.616 (0.76), 7.006 (0.16), 7.050 (0.10), 7.056 (0.14), 7.076 (0.41), 7.095 (0.35), 7.101 (0.21), 7.113 (0.12), 7.365 (0.12), 7.386 (0.15), 7.400 (0.16), 7.406 (0.12), 7.529 (0.16), 8.450 (0.69), 8.471 (0.67), 8.722 (0.95), 10.309 (0.19), 10.332 (0.19).</p>

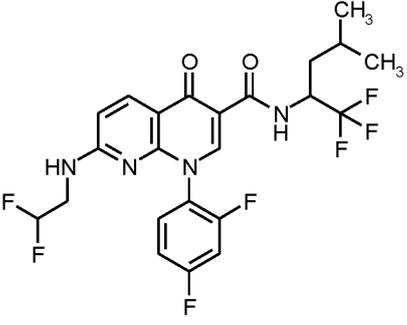
[2042]

Ex.		분석 데이터
123	<p>7-[(2,2-디플루오로에틸)아미노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 57%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.07$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 491.2 [M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -</p> <p>0.150 (0.74), -0.009 (10.07), 0.007 (5.25), 0.145 (0.82), 0.944 (7.49), 0.963 (16.00), 0.981 (7.84), 1.156 (1.80), 1.174 (3.56), 1.192 (1.78), 1.597 (1.15), 1.615 (1.63), 1.623 (1.41), 1.632 (1.89), 1.641 (1.58), 1.650 (1.56), 1.658 (1.75), 1.676 (1.37), 1.849 (1.38), 1.859 (1.62), 1.867 (1.55), 1.877 (1.76), 1.883 (1.53), 1.894 (1.40), 1.903 (1.14), 1.913 (0.95), 1.987 (6.41), 2.327 (0.95), 2.365 (0.89), 2.558 (0.69), 2.664 (0.75), 2.669 (1.03), 2.709 (0.91), 3.402 (2.56), 4.020 (1.51), 4.038 (1.49), 4.732 (1.51), 4.746 (1.41), 5.640 (0.74), 5.779 (1.39), 5.922 (0.72), 6.782 (4.45), 6.805 (4.51), 7.305 (1.56), 7.327 (2.88), 7.343 (1.55), 7.549 (1.71), 7.556 (1.80), 7.575 (2.74), 7.598 (1.73), 7.604 (1.59), 7.815 (2.18), 7.824 (1.83), 7.829 (1.78), 7.837 (2.02), 8.254 (6.67), 8.276 (6.39), 8.321 (1.84), 8.641 (5.85), 8.646 (5.13), 10.457 (4.94), 10.481 (4.71).</p>

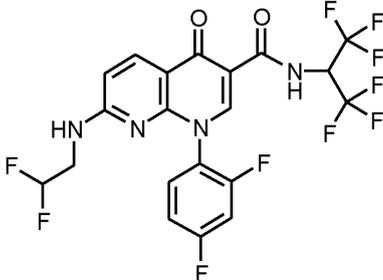
[2043]

Ex.		분석 데이터
124	<p>7-[(2,2-디플루오로에틸)아미노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로펜탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 71%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.20$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 505.2 [M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]:</p> <p>0.005 (1.90), 0.890 (6.75), 0.909 (15.05), 0.927 (7.74), 1.156 (4.23), 1.173 (8.48), 1.191 (4.30), 1.312 (0.96), 1.329 (1.40), 1.348 (1.72), 1.367 (1.56), 1.385 (1.04), 1.404 (0.88), 1.424 (1.11), 1.437 (1.48), 1.457 (1.31), 1.472 (0.74), 1.592 (0.61), 1.604 (0.65), 1.618 (0.92), 1.627 (1.59), 1.639 (1.22), 1.653 (1.70), 1.664 (1.18), 1.676 (0.88), 1.688 (0.67), 1.737 (0.88), 1.746 (1.04), 1.763 (1.53), 1.769 (1.62), 1.779 (1.26), 1.787 (1.38), 1.812 (0.55), 1.987 (16.00), 3.366 (1.27), 3.403 (2.26), 3.438 (1.27), 4.001 (1.31), 4.019 (3.84), 4.037 (3.80), 4.055 (1.25), 4.771 (0.78), 4.790 (1.36), 4.814 (1.37), 4.832 (0.75), 5.638 (0.66), 5.780 (1.31), 5.921 (0.65), 6.781 (4.18), 6.803 (4.27), 7.299 (1.29), 7.303 (1.36), 7.320 (2.62), 7.325 (2.71), 7.341 (1.46), 7.346 (1.44), 7.546 (1.54), 7.553 (1.57), 7.572 (2.53), 7.576 (2.52), 7.594 (1.60), 7.601 (1.51), 7.797 (1.02), 7.817 (2.15), 7.835 (2.14), 7.854 (0.92), 8.250 (6.07), 8.272 (5.87), 8.319 (1.69), 8.640 (6.16), 10.453 (4.66), 10.477 (4.50).</p>

[2044]

Ex.		분석 데이터
125	<p><i>rac</i>-7-[(2,2-디플루오로에틸)아미노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 96%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.22$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 519.1$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.001 (0.59), 0.017 (0.56), 0.954 (2.22), 0.963 (2.28), 0.970 (2.57), 0.984 (4.16), 1.001 (3.93), 1.251 (1.68), 1.269 (3.42), 1.287 (1.71), 1.568 (16.00), 1.616 (0.64), 1.625 (0.38), 1.643 (0.48), 1.708 (0.48), 1.719 (0.63), 1.737 (0.50), 1.747 (0.87), 1.753 (0.56), 1.766 (0.35), 1.775 (0.61), 1.782 (0.64), 1.790 (0.37), 1.799 (0.40), 2.054 (6.64), 3.502 (0.44), 3.538 (0.43), 3.546 (0.42), 3.553 (0.36), 4.104 (0.50), 4.122 (1.47), 4.140 (1.45), 4.158 (0.48), 4.892 (0.37), 4.897 (0.34), 4.916 (0.37), 5.255 (0.47), 5.270 (0.87), 5.285 (0.44), 5.542 (0.38), 5.673 (0.38), 5.683 (0.74), 5.693 (0.38), 5.824 (0.37), 6.592 (2.49), 6.614 (2.55), 7.051 (0.40), 7.071 (1.29), 7.091 (1.19), 7.109 (0.35), 7.364 (0.49), 7.379 (0.56), 7.386 (0.68), 7.400 (0.67), 7.407 (0.44), 7.421 (0.34), 8.442 (2.11), 8.464 (2.05), 8.725 (2.43), 10.256 (0.68), 10.280 (0.67).</p>

[2045]

Ex.		분석 데이터
126	<p>7-[(2,2-디플루오로에틸)아미노]-1-(2,4-디플루오로페닐)-N-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)에 의한 정제. (이론치의 70%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.17$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 531.2 [M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0.002 (1.44), 0.018 (1.22), 1.251 (0.71), 1.269 (1.54), 1.287 (0.74), 1.557 (16.00), 2.054 (2.72), 3.479 (0.46), 3.493 (0.41), 3.501 (0.69), 3.516 (0.89), 3.528 (0.69), 3.537 (0.74), 3.547 (0.81), 3.552 (0.81), 3.563 (0.70), 3.583 (0.40), 3.589 (0.39), 4.123 (0.59), 4.141 (0.59), 5.294 (1.00), 5.309 (1.40), 5.544 (0.71), 5.554 (0.41), 5.566 (0.63), 5.584 (0.82), 5.591 (0.71), 5.601 (0.65), 5.609 (0.84), 5.626 (0.60), 5.674 (0.67), 5.685 (1.33), 5.695 (0.66), 5.825 (0.65), 6.615 (4.34), 6.637 (4.44), 7.065 (0.66), 7.071 (1.01), 7.089 (2.38), 7.096 (1.19), 7.108 (2.23), 7.116 (1.30), 7.126 (0.83), 7.129 (0.72), 7.133 (0.46), 7.136 (0.50), 7.371 (0.88), 7.385 (0.97), 7.393 (1.05), 7.407 (1.17), 7.414 (0.71), 7.428 (0.61), 8.465 (3.85), 8.486 (3.76), 8.720 (6.71), 11.176 (1.18), 11.201 (1.17).</p>

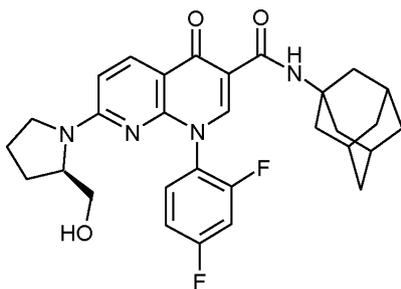
[2046]

[2047]

실시예 127

[2048]

rac-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2049]

[2050]

실시예 52A로부터의 화합물 100 mg (0.25 mmol)을 DMF 2.8 ml 중에 먼저 채우고, HATU 114 mg (0.3 mmol) 및 DIPEA 103 mg (0.8 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 49 mg (0.32 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 1 M 수성 염산 1 ml를 첨가하고, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 76 mg (이론치의 57%)을 수득하였다.

[2051]

LC-MS (방법 1): $R_t = 1.27$ 분; $m/z = 535.3 [M+H]^+$.

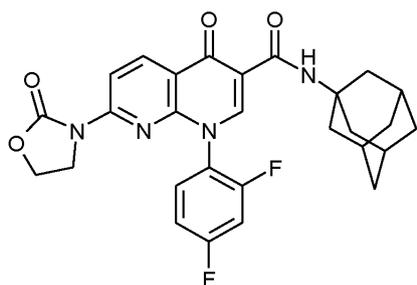
[2052]

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm]: -0.150 (1.22), -0.009 (14.65), 0.007 (10.98), 0.018 (0.98), 0.025 (0.54), 0.058 (0.18), 0.083 (0.13), 0.146 (1.22), 1.146 (0.44), 1.168 (0.21), 1.225 (0.57), 1.243

(2.78), 1.259 (2.59), 1.273 (1.71), 1.355 (0.26), 1.586 (0.40), 1.670 (7.56), 1.752 (0.51), 1.827 (0.87), 1.926 (0.77), 2.055 (16.00), 2.137 (0.14), 2.274 (0.14), 2.322 (0.73), 2.327 (0.95), 2.332 (0.68), 2.365 (1.41), 2.390 (0.22), 2.523 (4.43), 2.559 (0.82), 2.669 (0.94), 2.674 (0.67), 2.689 (0.41), 2.709 (1.31), 2.730 (0.71), 2.890 (1.05), 3.129 (0.49), 3.139 (0.52), 3.147 (0.50), 3.157 (0.47), 3.427 (0.20), 3.466 (0.24), 3.600 (0.16), 3.616 (0.21), 3.625 (0.18), 3.958 (0.15), 4.340 (0.14), 4.462 (0.13), 6.705 (0.26), 6.867 (0.15), 7.278 (0.46), 7.299 (0.76), 7.317 (0.42), 7.547 (0.39), 7.731 (0.37), 7.753 (0.65), 7.769 (0.65), 7.889 (0.12), 7.954 (0.13), 8.019 (0.12), 8.239 (0.99), 8.261 (0.85), 8.471 (2.45), 9.962 (2.29)

[2053] 실시예 128

[2054] 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2055]

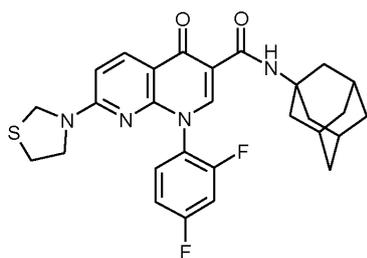
[2056] 실시예 61A로부터의 화합물의 28 mg (0.04 mmol, 59% 순도 (HPLC))을 DMF 1 ml 중에 먼저 채우고, HATU 24 mg (0.06 mmol) 및 DIPEA 18 mg (0.14 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 12 mg (0.08 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 23°C에서 9시간 동안 교반하였다. 혼합물을 13시간 동안 정치되도록 한 다음, 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 12 mg (이론치의 54%)을 수득하였다.

[2057] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.30$ 분; $m/z = 521.2$ [M+H]⁺.

[2058] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.150 (1.16), -0.009 (10.40), 0.007 (9.44), 0.016 (0.60), 0.021 (0.38), 0.146 (1.19), 1.680 (5.04), 2.072 (16.00), 2.322 (0.58), 2.327 (0.93), 2.331 (0.68), 2.366 (1.10), 2.520 (1.96), 2.523 (2.04), 2.525 (1.76), 2.558 (0.72), 2.560 (0.57), 2.563 (0.46), 2.565 (0.45), 2.660 (0.41), 2.664 (0.63), 2.669 (0.93), 2.674 (0.61), 2.709 (1.14), 3.285 (0.67), 3.711 (0.38), 3.730 (0.79), 3.753 (0.82), 3.771 (0.39), 4.356 (0.52), 4.377 (0.83), 4.385 (0.86), 4.397 (0.50), 4.405 (0.50), 7.353 (0.60), 7.565 (0.42), 7.598 (0.52), 7.613 (0.40), 7.620 (0.40), 7.827 (0.41), 7.842 (0.43), 7.849 (0.71), 7.864 (0.73), 7.871 (0.38), 8.265 (2.34), 8.287 (2.47), 8.678 (2.58), 8.700 (2.77), 8.703 (4.30), 9.720 (1.95).

[2059] 실시예 129

[2060] 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(1,3-티아졸리딘-3-일)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2061]

[2062] 실시예 59A로부터의 화합물 200 mg (0.26 mmol)을 DMF 5.8 ml 중에 먼저 채우고, HATU 235 mg (0.62 mmol) 및

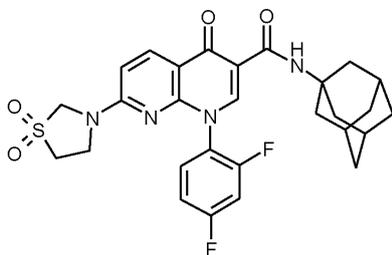
DIPEA 212 mg (1.64 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 30분 동안 교반하였다. 이어서, 1-아다만탄아민 109 mg (0.72 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 130 mg (이론치의 48%)을 수득하였다.

[2063] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.48$ 분; $m/z = 523.2$ $[M+H]^+$.

[2064] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.009 (1.08), -0.001 (16.00), 0.007 (0.50), 1.672 (1.96), 1.987 (0.08), 2.058 (4.16), 3.084 (0.32), 3.099 (0.63), 3.115 (0.32), 3.161 (0.22), 3.174 (0.23), 3.614 (0.33), 4.419 (0.44), 6.885 (0.59), 6.907 (0.60), 7.303 (0.12), 7.319 (0.21), 7.346 (0.11), 7.546 (0.14), 7.553 (0.15), 7.572 (0.20), 7.594 (0.14), 7.601 (0.13), 7.775 (0.14), 7.789 (0.17), 7.796 (0.26), 7.811 (0.25), 7.833 (0.12), 8.330 (0.74), 8.353 (0.68), 8.515 (1.27), 9.898 (0.67).

[2065] 실시예 130

[2066] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1,1-디옥시도-1,3-티아졸리딘-3-일)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2067]

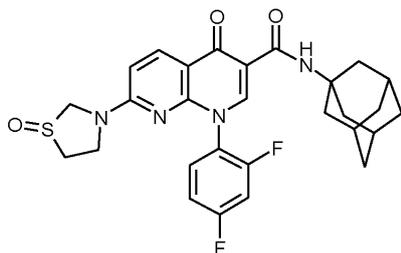
[2068] 실시예 129로부터의 화합물 98 mg (0.19 mmol)을 먼저 디옥산 1.4 ml 및 물 0.7 ml 중에 먼저 채우고, 디포타슘 히드로겐포스페이트 98 mg (0.56 mmol) 및 옥손® 344 mg (0.56 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 23℃에서 8시간 동안 교반한 다음, 13시간 동안 정치되도록 하였다. 물을 혼합물에 첨가하고, 침전된 고체를 여과한 다음, 후자를 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 67 mg (이론치의 64%)을 수득하였다. 또한 12 mg의 실시예 131로부터의 표제 화합물 (이론치의 12%)을 수득하였다 (분석에 대해 실시예 131 참조).

[2069] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.20$ 분; $m/z = 555.3$ $[M+H]^+$.

[2070] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.009 (1.95), 0.007 (1.22), 1.673 (7.35), 2.061 (16.00), 2.072 (4.15), 3.526 (1.04), 3.544 (2.15), 3.562 (1.26), 3.799 (0.98), 4.560 (1.05), 6.963 (1.49), 6.985 (1.48), 7.318 (0.45), 7.340 (0.78), 7.361 (0.44), 7.564 (0.55), 7.571 (0.57), 7.590 (0.76), 7.613 (0.53), 7.620 (0.49), 7.791 (0.53), 7.806 (0.64), 7.813 (1.01), 7.828 (0.98), 7.835 (0.55), 7.850 (0.47), 8.420 (2.63), 8.442 (2.44), 8.562 (5.10), 9.841 (2.67).

[2071] 실시예 131

[2072] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1-옥시도-1,3-티아졸리딘-3-일)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2073]

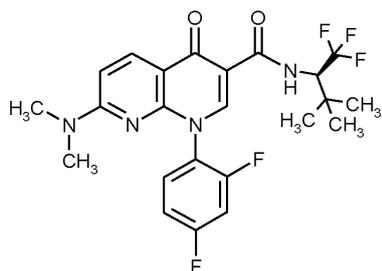
[2074] 실시예 130의 제조에 기재된 바와 같이, 실시예 129로부터의 화합물 98 mg (0.19 mmol)을 사용하여 12 mg의 표제 화합물 (이론치의 12%)을 수득하였다.

[2075] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.09$ 분; $m/z = 539.3$ $[M+H]^+$.

[2076] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.009 (2.26), 0.007 (1.41), 1.026 (1.00), 1.043 (0.87), 1.234 (0.36), 1.673 (7.26), 2.061 (16.00), 2.522 (1.08), 3.072 (0.45), 3.923 (0.56), 4.312 (0.41), 4.622 (0.35), 6.964 (2.06), 6.986 (2.07), 7.338 (0.60), 7.578 (0.45), 7.809 (0.56), 8.177 (2.22), 8.377 (2.66), 8.399 (2.45), 8.534 (4.78), 9.883 (2.63).

[2077] 실시예 132

[2078] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사아미드



[2079]

[2080] DMF 3.1 ml 중 실시예 36A로부터의 화합물 100 mg (0.29 mmol) 및 N-메틸모르폴린 73 mg (0.72 mmol)에, 0°C에서, 이소프로필 클로로포르메이트 (톨루엔 중 1 M) 0.58 ml (0.58 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 0°C에서, (R)-2,2-디메틸-1-트리플루오로메틸프로필아민 58 mg (0.38 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 16시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 20 mg (이론치의 15%)을 수득하였다.

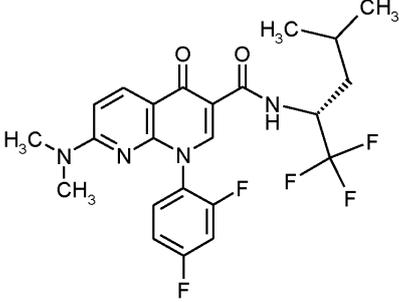
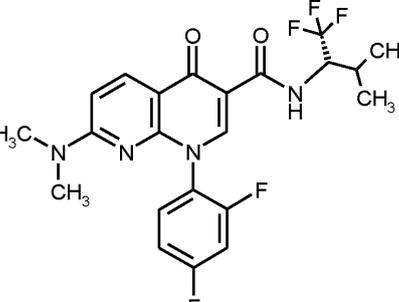
[2081] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.26$ 분; $m/z = 483.2$ $[M+H]^+$.

[2082] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0.080 (0.08), 1.174 (1.07), 1.266 (0.04), 1.551 (16.00), 3.000 (0.35), 4.651 (0.04), 4.675 (0.05), 4.698 (0.04), 6.669 (0.13), 6.692 (0.13), 7.006 (0.07), 7.042 (0.07), 7.061 (0.07), 7.371 (0.03), 7.385 (0.04), 7.392 (0.05), 7.407 (0.04), 7.528 (0.07), 8.449 (0.12), 8.472 (0.12), 8.688 (0.20), 10.742 (0.04), 10.768 (0.04).

[2083] 실시예 132과 유사하게, 표 15에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 36A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

[2084]

표 15:

Ex.		분석 데이터
133	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-((디메틸아미노)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1- 트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1,4- 디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 23%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.29분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 483.2 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: - 0.139 (0.03), 0.156 (0.03), 0.958 (0.19), 0.974 (0.22), 0.983 (0.32), 0.999 (0.28), 1.266 (0.06), 1.551 (16.00), 1.609 (0.06), 1.634 (0.04), 1.713 (0.03), 1.723 (0.04), 1.752 (0.04), 1.787 (0.05), 3.000 (0.35), 4.894 (0.03), 6.671 (0.13), 6.694 (0.13), 7.006 (0.07), 7.038 (0.08), 7.059 (0.07), 7.367 (0.04), 7.388 (0.05), 7.402 (0.05), 7.424 (0.02), 7.528 (0.07), 8.415 (0.13), 8.438 (0.13), 8.684 (0.18), 10.389 (0.04), 10.415 (0.04).</p>
134	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-((디메틸아미노)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1- 트리플루오로-3-메틸부탄-2-일]-1,4- 디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 49%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.23분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 469.2 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 0.000 (0.22), 0.017 (0.20), 0.078 (0.13), 1.062 (0.81), 1.079 (0.83), 1.137 (0.70), 1.154 (0.72), 1.265 (0.08), 1.576 (16.00), 2.300 (0.10), 2.310 (0.11), 2.450 (0.07), 2.793 (0.07), 3.000 (1.08), 4.789 (0.08), 6.670 (0.59), 6.693 (0.60), 7.006 (0.09), 7.023 (0.11), 7.042 (0.23), 7.062 (0.21), 7.367 (0.11), 7.382 (0.13), 7.389 (0.14), 7.403 (0.14), 7.425 (0.08), 7.529 (0.09), 8.444 (0.57), 8.467 (0.55), 8.687 (0.79), 10.606 (0.13), 10.632 (0.12).</p>

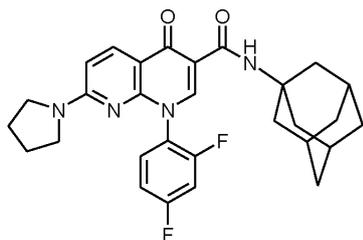
[2085]

[2086]

실시예 135

[2087]

1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(피롤리딘-1-일)-N-(트리시클로[3.3.1.1.3,7]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2088]

[2089]

DMF 2.6 ml 중 실시예 57A로부터의 화합물 80 mg (0.22 mmol) 및 N-메틸모르폴린 54.5 mg (0.54 mmol)에, 0°C에서, 이소프로필 클로로포르메이트 (톨루엔 중 1 M) 0.43 ml (0.43 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간

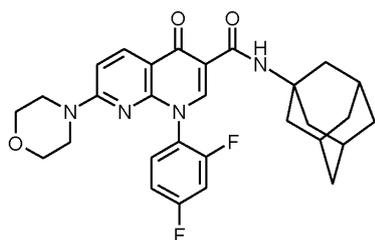
동안 교반하였다. 이어서, 0℃에서, 1-아다만탄아민 42 mg (0.28 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 20℃에서 12시간 후, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 20 mg (이론치의 19%)을 수득하였다.

[2090] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.47$ 분; $m/z = 505.3$ $[M+H]^+$.

[2091] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.67$ (m, 6 H), 1.74-1.99 (m, 4H), 2.06 (m, 9H), 2.99 - 3.23 (m, 2H), 3.34-3.48 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.53 - 7.60 (m, 1H), 7.74 - 7.81 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.97 (br. s, 1H).

[2092] 실시예 136

[2093] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(모르폴린-4-일)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1.3,7]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2094]

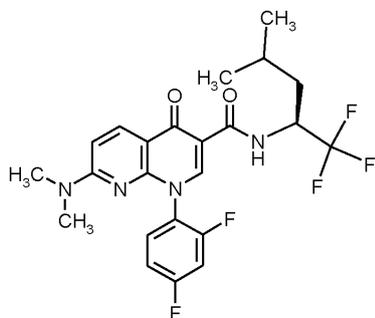
[2095] DMF 2 ml 중 실시예 56A로부터의 화합물 (0.17 mmol, 83% 순도) 및 N-메틸모르폴린 80 mg 43 mg (0.43 mmol)에, 0℃에서, 이소프로필 클로로포르메이트 (톨루엔 중 1 M) 0.34 ml (0.34 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 0℃에서, 1-아다만탄아민 34 mg (0.22 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 29 mg (이론치의 33%)을 수득하였다.

[2096] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.47$ 분; $m/z = 521.2$ $[M+H]^+$.

[2097] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.000 (16.00), 1.671 (3.77), 2.055 (7.92), 3.443 (1.72), 3.454 (1.40), 3.574 (1.56), 3.587 (1.91), 7.064 (0.97), 7.087 (0.98), 7.301 (0.21), 7.323 (0.42), 7.340 (0.22), 7.550 (0.28), 7.572 (0.40), 7.592 (0.28), 7.763 (0.25), 7.785 (0.50), 7.800 (0.49), 7.821 (0.23), 8.296 (1.30), 8.318 (1.21), 8.491 (2.61), 9.897 (1.31).

[2098] 실시예 137

[2099] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2100]

[2101] DMF 3.1 ml 중 실시예 36A로부터의 화합물 100 mg (0.29 mmol) 및 N-메틸모르폴린 73 mg (0.72 mmol)에, 0℃에서, 이소프로필 클로로포르메이트 (톨루엔 중 1 M) 0.58 ml (0.58 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 0℃에서, (S)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸-2-펜틸아민 58 mg (0.38 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/

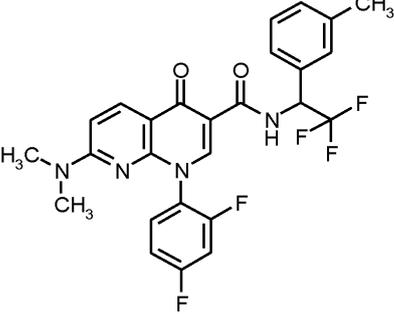
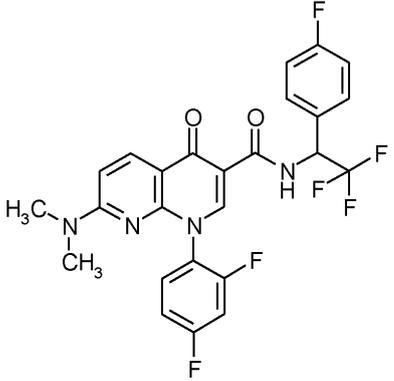
물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 104 mg (이론치의 74%)을 수득하였다.

[2102] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.28$ 분; $m/z = 483.2$ $[M+H]^+$.

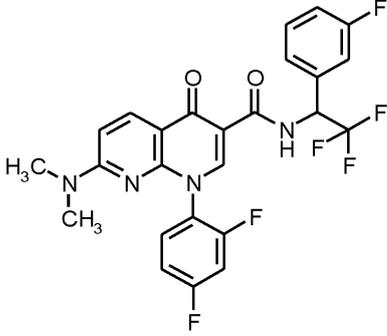
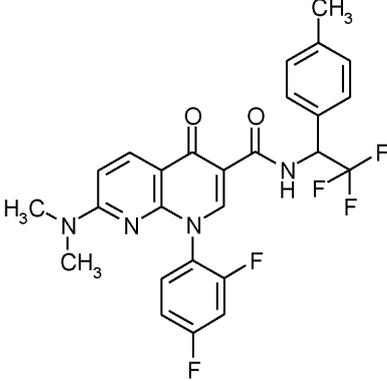
[2103] 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: 0.958 (4.49), 0.975 (5.14), 0.983 (6.83), 0.999 (6.13), 1.266 (0.96), 1.564 (16.00), 1.609 (1.34), 1.635 (0.88), 1.713 (0.67), 1.723 (0.84), 1.751 (1.06), 1.786 (1.05), 2.999 (7.99), 4.919 (0.54), 6.671 (2.93), 6.693 (3.01), 7.019 (0.67), 7.039 (1.67), 7.058 (1.54), 7.367 (0.65), 7.387 (0.97), 7.402 (0.99), 7.424 (0.49), 8.414 (2.85), 8.437 (2.78), 8.683 (4.11), 10.391 (0.96), 10.415 (0.98).

[2104] 실시예 137과 유사하게, 표 16에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 36A 또는 60A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

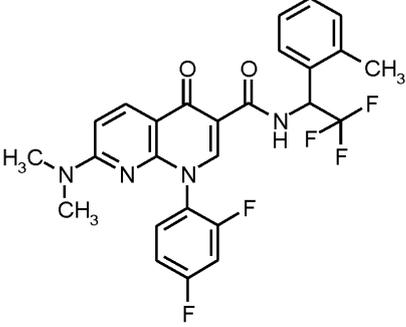
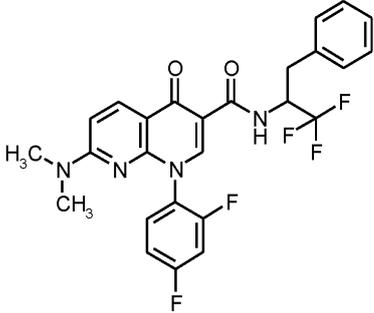
[2105] 표 16:

Ex.		분석 데이터
138	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-<i>N</i>-[2,2,2-트리플루오로-1-(3-메틸페닐)에틸]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 35%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.36$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 517.2$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm]: -0.009 (2.14), 0.007 (1.88), 1.387 (4.58), 2.351 (16.00), 2.522 (0.44), 2.890 (0.83), 2.950 (2.67), 5.962 (0.92), 5.984 (1.25), 6.006 (0.84), 6.942 (4.11), 6.965 (4.18), 7.245 (1.22), 7.262 (1.92), 7.310 (0.79), 7.332 (1.20), 7.355 (7.81), 7.371 (2.23), 7.391 (0.56), 7.553 (0.46), 7.573 (0.79), 7.750 (0.44), 7.769 (0.66), 7.783 (0.53), 7.791 (0.49), 7.819 (0.49), 7.834 (0.47), 8.326 (4.55), 8.349 (4.33), 8.424 (0.68), 8.618 (8.10), 11.425 (2.01), 11.449 (1.94).</p>
139	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-<i>N</i>-[2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 37%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.32$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 521.2$ $[M+H]^+$</p> <p>1H-NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ [ppm]: 0.007 (4.07), 2.072 (1.25), 2.951 (5.22), 6.091 (1.85), 6.113 (2.53), 6.134 (1.71), 6.946 (7.80), 6.969 (7.93), 7.308 (6.62), 7.330 (12.46), 7.352 (6.41), 7.574 (1.76), 7.608 (4.02), 7.622 (4.54), 7.641 (3.07), 7.753 (0.93), 7.768 (0.94), 7.818 (1.05), 7.833 (1.00), 8.322 (8.62), 8.345 (8.23), 8.622 (16.00), 11.479 (4.76), 11.503 (4.56)</p>

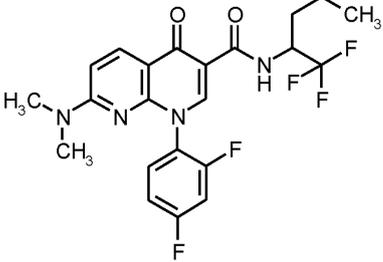
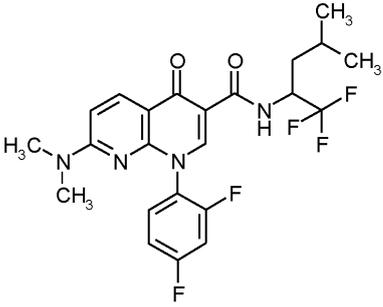
[2106]

Ex.		분석 데이터
140	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-<i>N</i>-[2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에틸]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 34%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.25$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 521.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ [ppm]: -0.009 (12.35), 0.004 (4.35), 0.006 (3.57), 0.007 (5.74), 2.072 (2.45), 2.366 (0.89), 2.526 (7.91), 2.669 (0.95), 2.709 (0.99), 2.954 (4.94), 6.134 (1.60), 6.156 (2.15), 6.177 (1.39), 6.950 (7.54), 6.973 (7.35), 7.285 (1.95), 7.299 (3.43), 7.306 (3.99), 7.321 (2.88), 7.326 (2.96), 7.413 (3.90), 7.431 (4.16), 7.528 (2.24), 7.544 (3.21), 7.549 (4.29), 7.564 (4.14), 7.569 (2.98), 7.584 (2.43), 7.753 (0.97), 7.769 (0.91), 7.819 (0.98), 7.835 (0.95), 8.331 (8.79), 8.353 (8.26), 8.627 (16.00), 11.500 (4.07), 11.523 (3.81).</p>
141	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-<i>N</i>-[2,2,2-트리플루오로-1-(4-메틸페닐)에틸]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 39%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.36$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 517.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ [ppm]: -0.009 (5.89), 0.007 (3.81), 2.072 (0.71), 2.324 (16.00), 2.523 (1.41), 2.948 (2.94), 5.962 (0.99), 5.983 (1.29), 6.005 (0.83), 6.943 (4.65), 6.966 (4.56), 7.275 (4.04), 7.295 (5.29), 7.326 (0.91), 7.427 (3.90), 7.447 (2.96), 7.572 (0.93), 7.753 (0.49), 7.766 (0.52), 7.819 (0.53), 7.833 (0.52), 8.322 (5.43), 8.345 (5.01), 8.617 (9.31), 11.420 (2.08), 11.443 (1.96).</p>

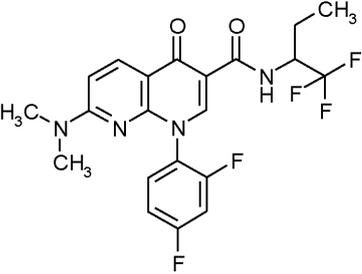
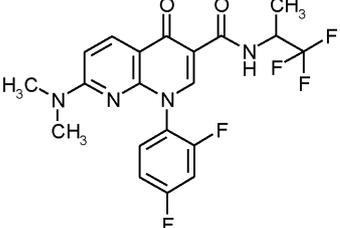
[2107]

Ex.		분석 데이터
142	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-<i>N</i>-[2,2,2-트리플루오로-1-(2-메틸페닐)에틸]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 39%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.24$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 517.1$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.009 (2.71), 0.007 (2.25), 2.072 (2.19), 2.443 (16.00), 2.523 (0.78), 2.946 (4.02), 3.287 (0.69), 6.149 (1.47), 6.170 (2.06), 6.192 (1.37), 6.937 (6.45), 6.960 (6.55), 7.291 (1.26), 7.297 (1.95), 7.314 (6.35), 7.329 (4.65), 7.346 (2.90), 7.361 (2.05), 7.379 (0.78), 7.460 (1.86), 7.568 (1.13), 7.739 (0.68), 7.755 (0.71), 7.814 (0.75), 7.830 (0.71), 8.307 (7.18), 8.330 (6.80), 8.615 (11.47), 11.459 (3.56), 11.482 (3.44).</p>
143	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-<i>N</i>-(1,1,1-트리플루오로-3-페닐프로판-2-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 35%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.35$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 517.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.009 (8.70), 0.007 (3.77), 2.072 (2.06), 2.085 (3.79), 2.730 (7.16), 2.890 (12.47), 2.901 (7.59), 2.936 (13.83), 2.963 (8.00), 3.219 (4.15), 3.246 (3.55), 5.082 (2.18), 6.915 (12.58), 6.938 (12.45), 7.201 (3.83), 7.273 (8.46), 7.310 (10.19), 7.547 (3.56), 7.767 (2.90), 8.268 (16.00), 8.291 (14.62), 8.479 (7.19), 8.489 (5.88), 10.590 (7.45), 10.614 (6.89).</p>

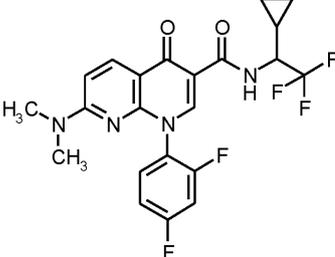
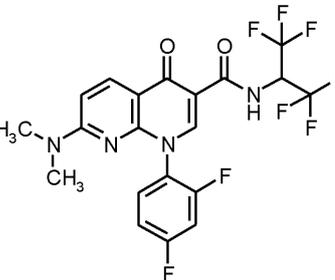
[2108]

Ex.		분석 데이터
144	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-<i>N</i>-(1,1,1-트리플루오로펜탄-2-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 53%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.30$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 469.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ [ppm]: -0.013 (4.68), 0.003 (4.35), 0.887 (7.06), 0.906 (16.00), 0.924 (8.19), 1.327 (1.40), 1.345 (1.67), 1.365 (1.60), 1.384 (1.10), 1.436 (1.51), 1.620 (1.70), 1.647 (1.76), 1.765 (1.63), 2.942 (6.60), 4.807 (1.43), 6.923 (9.13), 6.946 (9.28), 7.298 (1.43), 7.320 (2.82), 7.341 (1.57), 7.544 (1.76), 7.551 (1.83), 7.570 (2.68), 7.593 (1.82), 7.599 (1.70), 7.803 (2.27), 7.819 (2.25), 8.266 (10.01), 8.289 (9.57), 8.608 (8.67), 10.482 (4.88), 10.505 (4.71).</p>
145	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-<i>N</i>-(1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 57%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.35$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 483.3$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ [ppm]: -0.150 (1.26), -0.009 (16.00), 0.007 (10.57), 0.146 (1.29), 0.880 (5.73), 0.895 (5.90), 0.941 (6.27), 0.957 (6.46), 1.146 (0.73), 1.560 (1.57), 1.587 (1.17), 1.642 (1.65), 1.669 (2.24), 1.696 (1.06), 2.072 (1.51), 2.322 (1.23), 2.327 (1.62), 2.331 (1.26), 2.366 (1.23), 2.562 (0.81), 2.669 (1.73), 2.709 (1.45), 2.946 (3.80), 4.829 (0.84), 6.928 (5.15), 6.950 (5.20), 7.301 (0.87), 7.318 (1.71), 7.344 (0.98), 7.547 (1.01), 7.553 (1.01), 7.574 (1.54), 7.594 (0.90), 7.602 (0.84), 7.792 (0.98), 7.813 (1.79), 7.828 (1.68), 7.850 (0.84), 8.268 (5.62), 8.291 (5.29), 8.619 (7.16), 10.483 (2.69), 10.507 (2.69).</p>

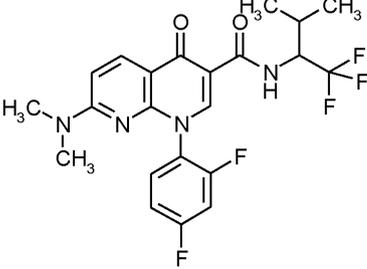
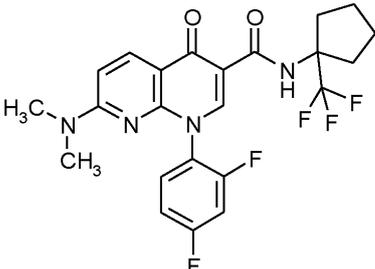
[2109]

Ex.		분석 데이터
146	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-<i>N</i>-(1,1,1-트리플루오로부탄-2-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 62%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.24$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 455.2 [M+H]^+$</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.001 (4.33), 0.946 (7.55), 0.965 (16.00), 0.983 (7.69), 1.595 (1.19), 1.613 (1.56), 1.620 (1.42), 1.630 (1.86), 1.638 (1.67), 1.648 (1.59), 1.655 (1.75), 1.673 (1.41), 1.848 (1.44), 1.858 (1.61), 1.867 (1.61), 1.876 (1.78), 2.947 (7.03), 4.730 (1.52), 6.929 (9.36), 6.951 (9.37), 7.304 (1.59), 7.321 (2.83), 7.347 (1.51), 7.550 (1.86), 7.557 (1.92), 7.576 (2.68), 7.598 (1.83), 7.605 (1.69), 7.804 (1.92), 8.275 (10.57), 8.297 (10.00), 8.614 (6.93), 10.490 (4.90), 10.514 (4.63).</p>
147	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-<i>N</i>-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 19%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.12$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 441.2 [M+H]^+$</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.150 (1.12), -0.020 (3.11), -0.018 (3.55), -0.016 (4.21), -0.013 (5.41), -0.009 (14.12), 0.006 (5.28), 0.007 (8.66), 0.012 (1.18), 0.145 (1.10), 1.360 (16.00), 1.377 (15.75), 2.520 (2.59), 2.523 (2.85), 2.526 (2.97), 2.890 (1.83), 2.943 (6.81), 4.860 (1.18), 4.880 (1.75), 4.901 (1.76), 4.919 (1.11), 6.927 (8.83), 6.949 (8.89), 7.301 (1.35), 7.305 (1.53), 7.308 (1.40), 7.322 (2.65), 7.327 (2.68), 7.344 (1.47), 7.348 (1.54), 7.351 (1.34), 7.551 (1.61), 7.558 (1.67), 7.576 (2.49), 7.599 (1.58), 7.606 (1.51), 7.777 (1.17), 7.791 (1.44), 7.799 (1.42), 7.808 (1.45), 7.823 (1.18), 8.267 (10.58), 8.290 (9.97), 8.607 (6.25), 10.543 (3.19), 10.566 (3.05).</p>

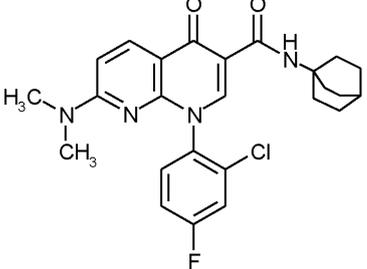
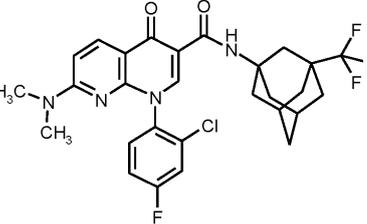
[2110]

Ex.		분석 데이터
148	<p><i>rac-N</i>-(1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 74%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.19$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 467.1 [M+H]^+$</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -</p> <p>0.009 (4.53), 0.007 (4.41), 0.327 (2.82), 0.497 (2.60), 0.509 (3.84), 0.521 (3.29), 0.531 (2.72), 0.542 (2.82), 0.562 (3.54), 0.573 (3.26), 0.583 (2.87), 0.593 (2.39), 0.645 (2.81), 0.657 (2.81), 0.667 (2.39), 1.182 (2.22), 1.194 (3.92), 1.203 (2.68), 1.206 (2.53), 1.215 (3.80), 2.072 (3.10), 2.949 (9.68), 4.383 (3.15), 4.405 (3.10), 6.930 (14.26), 6.953 (14.42), 7.302 (2.24), 7.305 (2.12), 7.319 (4.12), 7.324 (4.25), 7.341 (2.27), 7.345 (2.40), 7.348 (2.24), 7.548 (2.78), 7.555 (2.90), 7.574 (4.04), 7.578 (4.12), 7.580 (3.77), 7.597 (2.92), 7.603 (2.87), 7.802 (3.38), 7.818 (3.35), 8.278 (16.00), 8.301 (15.12), 8.603 (14.27), 10.622 (4.05), 10.644 (3.96).</p>
149	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-<i>N</i>-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 24%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.33$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 495.2 [M+H]^+$</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -</p> <p>0.009 (5.51), 0.007 (5.59), 2.322 (1.36), 2.327 (1.80), 2.332 (1.30), 2.366 (1.80), 2.669 (2.09), 2.710 (1.92), 2.956 (4.44), 6.294 (1.45), 6.318 (1.56), 6.955 (8.61), 6.978 (8.77), 7.312 (1.37), 7.334 (2.59), 7.355 (1.58), 7.558 (1.81), 7.565 (1.71), 7.588 (2.61), 7.606 (1.75), 7.613 (1.76), 7.799 (1.84), 7.814 (2.03), 7.820 (3.27), 7.835 (3.25), 7.842 (1.91), 7.857 (1.68), 8.293 (9.07), 8.316 (8.62), 8.716 (16.00), 11.478 (4.79), 11.503 (4.49).</p>

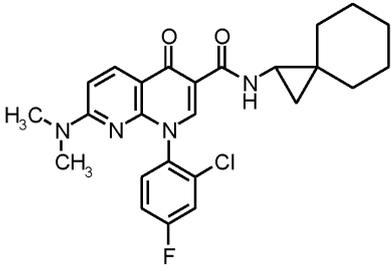
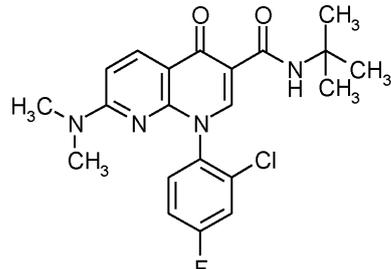
[2111]

Ex.		분석 데이터
150	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-<i>N</i>-(1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 37%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.22$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 469.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.150 (1.70), -0.009 (16.00), 0.007 (14.74), 0.146 (1.81), 0.951 (8.74), 0.968 (8.97), 1.021 (7.68), 1.038 (7.74), 2.245 (1.16), 2.949 (3.60), 4.769 (1.02), 6.929 (5.45), 6.952 (5.59), 7.326 (1.56), 7.557 (1.03), 7.576 (1.53), 7.599 (1.02), 7.812 (1.31), 7.828 (1.28), 8.300 (6.15), 8.323 (5.88), 8.622 (4.12), 10.677 (2.77), 10.702 (2.67).</p>
151	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-<i>N</i>-[1-(트리플루오로메틸)시클로펜틸]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 28%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.33$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 481.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.001 (16.00), 1.773 (0.24), 2.056 (0.17), 2.366 (0.17), 2.942 (0.38), 6.920 (0.41), 6.942 (0.42), 7.325 (0.15), 7.578 (0.14), 7.791 (0.18), 7.806 (0.18), 8.271 (0.46), 8.294 (0.44), 8.563 (0.84), 10.583 (0.47).</p>

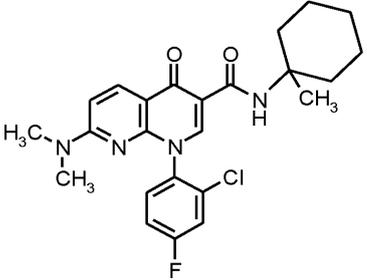
[2112]

Ex.		분석 데이터
152	<p><i>N</i>-(비시클로[2.2.2]옥트-1-일)-1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>Ex. 60A로부터의 화합물 및 비시클로[2.2.2]옥트-1-일아민 (이론치의 34%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.30$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 469.1$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.013 (6.24), 0.003 (6.28), 1.540 (2.38), 1.547 (3.51), 1.555 (3.25), 1.632 (9.41), 1.638 (9.20), 1.650 (8.75), 1.865 (10.16), 1.877 (8.30), 1.887 (10.18), 1.905 (7.68), 2.885 (6.02), 2.900 (7.48), 6.867 (7.56), 6.890 (7.82), 7.456 (3.08), 7.463 (3.36), 7.752 (3.65), 7.759 (6.96), 7.773 (7.07), 7.781 (7.29), 7.795 (3.43), 8.239 (8.11), 8.261 (7.78), 8.386 (16.00), 9.878 (7.48).</p>
153	<p>1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-<i>N</i>-[3-(트리플루오로메틸)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>Ex. 60A로부터의 화합물 및 3-(트리플루오로메틸)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-1-아민 히드로클로라이드 (이론치의 33%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.39$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 563.1$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.639 (2.93), 1.671 (4.03), 1.713 (10.59), 1.914 (3.34), 1.945 (4.32), 2.106 (4.81), 2.129 (13.92), 2.231 (5.97), 2.908 (5.71), 6.886 (6.89), 6.909 (6.87), 7.457 (1.72), 7.471 (3.06), 7.478 (3.24), 7.500 (2.00), 7.773 (5.39), 7.796 (5.10), 7.810 (3.24), 8.249 (7.62), 8.271 (7.26), 8.411 (16.00), 10.124 (7.70).</p>

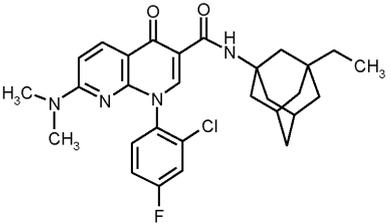
[2113]

Ex.		분석 데이터
154	<p>1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-N-(스피로[2.5]옥탄-1-일)-1,4-디히드로-1,8- 나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>Ex. 60A로부터의 화합물 및 스피로[2.5]옥탄-1-아민 (이론치의 13%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.36$분 MS (ESpos): $m/z = 469.2$ [M+H]⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: - 0.009 (5.56), 0.007 (3.50), 0.337 (1.60), 0.350 (3.09), 0.362 (2.78), 0.375 (1.28), 0.725 (1.89), 0.739 (2.80), 0.757 (1.66), 1.269 (1.62), 1.328 (1.59), 1.440 (3.49), 1.470 (6.97), 2.669 (0.55), 2.721 (1.33), 2.732 (2.29), 2.751 (2.17), 2.763 (1.19), 2.909 (6.10), 6.877 (7.56), 6.900 (7.61), 7.445 (1.59), 7.453 (1.80), 7.467 (2.80), 7.474 (2.89), 7.488 (1.78), 7.495 (1.91), 7.764 (3.55), 7.771 (5.42), 7.786 (6.06), 7.793 (5.35), 7.802 (1.98), 7.807 (2.24), 7.824 (1.44), 8.254 (8.13), 8.277 (7.61), 8.437 (0.53), 8.468 (16.00), 10.048 (2.79), 10.062 (2.29).</p>
155	<p><i>N-tert</i>-부틸-1-(2-클로로-4-플루오로페닐)- 7-(디메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로- 1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>Ex. 60A로부터의 화합물 및 <i>tert</i>-부틸아민 (이론치의 42%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.22$분 MS (ESpos): $m/z = 417.2$ [M+H]⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: - 0.009 (1.09), 0.007 (1.06), 1.387 (16.00), 1.405 (0.38), 2.522 (0.31), 2.908 (1.02), 6.880 (1.21), 6.903 (1.22), 7.445 (0.26), 7.452 (0.29), 7.466 (0.45), 7.473 (0.49), 7.487 (0.30), 7.494 (0.34), 7.763 (0.54), 7.769 (1.06), 7.784 (1.13), 7.791 (1.06), 7.805 (0.53), 8.253 (1.27), 8.275 (1.20), 8.423 (2.46), 10.033 (1.08).</p>

[2114]

Ex.		분석 데이터
156	<p>1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-7-((디메틸아미노)-N-(1-메틸시클로헥실)-4- 옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복사미드</p>  <p>Ex. 60A로부터의 화합물 및 (1- 메틸시클로헥실)아민 히드로클로라이드 (이론치의 22%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.28분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 457.1 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: - 0.150 (0.51), -0.009 (4.50), 0.007 (3.96), 0.146 (0.48), 1.225 (0.49), 1.240 (0.53), 1.343 (1.13), 1.382 (16.00), 1.459 (0.75), 1.495 (2.35), 1.505 (2.20), 1.558 (0.57), 2.072 (0.55), 2.105 (0.98), 2.322 (0.45), 2.327 (0.59), 2.331 (0.44), 2.366 (0.57), 2.523 (1.30), 2.664 (0.52), 2.669 (0.68), 2.674 (0.50), 2.709 (0.65), 2.911 (2.70), 6.882 (3.55), 6.905 (3.65), 7.444 (0.76), 7.451 (0.90), 7.465 (1.31), 7.472 (1.48), 7.486 (0.91), 7.493 (1.02), 7.762 (1.52), 7.769 (1.68), 7.776 (1.81), 7.784 (1.75), 7.791 (3.15), 7.798 (1.70), 7.812 (1.59), 8.276 (3.96), 8.299 (3.71), 8.419 (8.02), 10.045 (2.98).</p>

[2115]

Ex.		분석 데이터
157	<p>1-(2-클로로-4-플루오로페닐)-7-((디메틸아미노)-N-(3- 에틸트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-4- 옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복사미드</p>  <p>Ex. 60A로부터의 화합물 및 (3-에틸-1- 아다만틸)아민 히드로클로라이드 (이론치의 43%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.59분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 523.3 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: - 0.150 (1.83), -0.009 (16.00), 0.007 (14.17), 0.146 (1.83), 0.766 (3.31), 0.785 (8.94), 0.803 (4.23), 1.125 (1.12), 1.144 (3.75), 1.163 (3.04), 1.182 (0.90), 1.403 (6.87), 1.528 (0.66), 1.560 (1.24), 1.613 (1.23), 1.644 (0.71), 1.742 (5.91), 1.959 (2.01), 2.016 (2.78), 2.044 (1.35), 2.108 (2.98), 2.322 (1.08), 2.326 (1.39), 2.331 (1.04), 2.365 (1.34), 2.664 (1.16), 2.669 (1.54), 2.674 (1.12), 2.709 (1.39), 2.904 (3.63), 6.878 (4.36), 6.901 (4.54), 7.446 (0.93), 7.453 (1.12), 7.467 (1.66), 7.475 (1.90), 7.488 (1.08), 7.495 (1.29), 7.764 (2.14), 7.771 (4.16), 7.785 (4.35), 7.792 (4.13), 7.806 (1.99), 8.248 (5.12), 8.270 (4.82), 8.392 (10.95), 9.982 (4.20).</p>

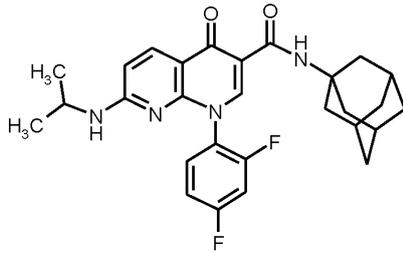
[2116]

[2117]

실시예 158

[2118]

1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(프로판-2-일아미노)-N-(트리시클로[3.3.1.1.13,7]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2119]

[2120]

DMF 2.5 ml 중 실시예 38A로부터의 화합물 100 mg (0.28 mmol) 및 N-메틸모르폴린 70 mg (0.7 mmol)에, 0℃에서, 이소프로필 클로로포르메이트 (톨루엔 중 1 M) 0.56 ml (0.56 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이어서, 0℃에서, 1-아다만탄아민 34 mg (0.22 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 12시간 후, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 2 mg (이론치의 2%)을 수득하였다.

[2121]

LC-MS (방법 1): $R_t = 1.39$ 분; $m/z = 493.3$ $[M+H]^+$.

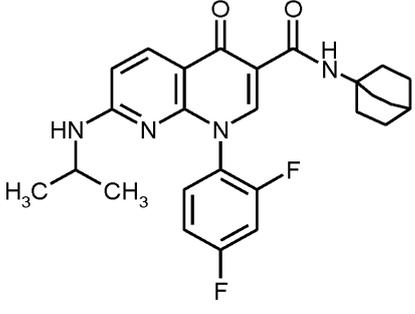
[2122]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 1.098 (4.13), 1.117 (4.71), 1.132 (3.93), 1.265 (2.61), 1.567 (12.87), 1.691 (1.63), 1.721 (5.40), 1.745 (5.60), 1.775 (1.65), 2.015 (1.00), 2.117 (5.05), 2.185 (16.00), 3.500 (0.95), 3.693 (0.81), 3.710 (1.29), 3.727 (1.30), 3.743 (0.82), 4.797 (1.15), 4.814 (1.12), 6.410 (2.16), 6.432 (2.22), 6.997 (1.04), 7.015 (2.62), 7.036 (2.60), 7.052 (1.03), 7.336 (0.81), 7.357 (1.29), 7.371 (1.35), 7.393 (0.61), 8.344 (2.01), 8.365 (1.98), 8.624 (6.01), 9.938 (2.22).

[2123]

실시예 158과 유사하게, 표 17에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 38A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

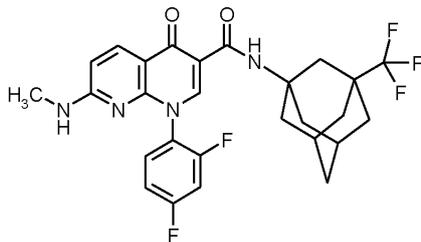
[2124] 표 17:

Ex.		분석 데이터
159	<p><i>N</i>-(비시클로[2.2.2]옥트-1-일)-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(프로판-2-일아미노)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 10%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.27$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 467.2$ [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.019 (1.74), -0.016 (2.07), -0.009 (6.78), 0.005 (3.03), 0.007 (4.37), 0.949 (9.89), 0.963 (11.01), 0.995 (13.19), 1.011 (11.80), 1.542 (3.78), 1.549 (5.44), 1.557 (4.95), 1.583 (1.41), 1.633 (15.56), 1.639 (15.24), 1.651 (14.55), 1.818 (3.29), 1.839 (3.03), 1.867 (16.00), 1.878 (13.44), 1.888 (15.97), 1.906 (11.40), 2.072 (2.38), 2.523 (3.78), 2.526 (4.13), 3.497 (1.95), 3.513 (1.94), 6.586 (5.23), 6.608 (5.28), 7.278 (2.03), 7.282 (2.25), 7.285 (2.19), 7.299 (3.89), 7.303 (4.11), 7.321 (2.28), 7.325 (2.35), 7.328 (2.17), 7.336 (2.29), 7.356 (2.15), 7.524 (2.49), 7.531 (2.79), 7.550 (3.94), 7.554 (4.11), 7.572 (2.66), 7.579 (2.48), 7.742 (4.31), 7.757 (3.59), 7.764 (5.12), 7.779 (4.76), 7.786 (2.93), 7.801 (2.21), 8.098 (4.22), 8.120 (4.08), 8.427 (15.57), 8.447 (2.59), 9.912 (9.63), 10.202 (1.52).</p>

[2125]

[2126] 실시예 160

[2127] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(메틸아미노)-4-옥소-N-[3-(트리플루오로메틸)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2128]

[2129] DMF 2.2 ml 중 실시예 37A로부터의 화합물 80 mg (0.24 mmol) 및 N-메틸모르폴린 61 mg (0.6 mmol)에, 0°C에서, 이소프로필 클로로포르메이트 (톨루엔 중 1 M) 0.48 ml (0.48 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1 시간 동안 교반하였다. 이어서, 0°C에서, 1-(3-트리플루오로메틸)아다만탄아민 34 mg (0.22 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20°C에서 2 시간 동안 교반하였다. 12시간 후, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 57 mg (이론치의 42%)을 수득하였다.

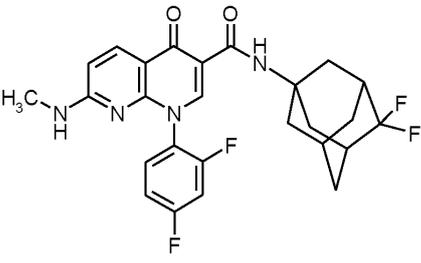
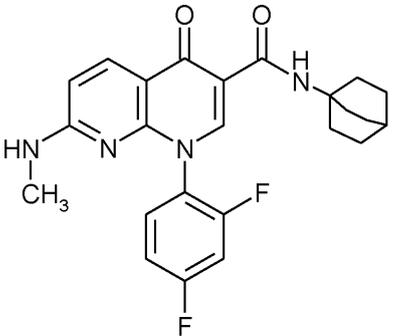
[2130] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.27$ 분; $m/z = 533.1$ [M+H]⁺.

[2131] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.009 (6.50), 0.007 (6.34), 1.639 (3.23), 1.668 (4.16), 1.714 (11.64), 1.915 (4.17), 1.942 (5.42), 2.107 (6.21), 2.128 (16.00), 2.230 (6.76), 3.672 (1.64), 5.753

(4.27), 6.622 (5.65), 6.645 (5.71), 7.295 (1.67), 7.317 (3.10), 7.338 (1.74), 7.538 (2.09), 7.544 (2.19), 7.567 (3.02), 7.586 (2.14), 7.593 (2.09), 7.756 (2.14), 7.778 (4.13), 7.793 (4.26), 7.815 (2.78), 8.141 (1.63), 8.447 (11.87), 10.142 (6.07).

[2132] 실시예 160과 유사하게, 표 18에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 37A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

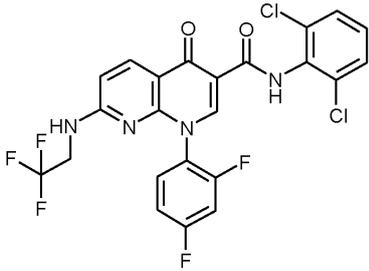
[2133] 표 18:

Ex.		분석 데이터
161	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-N-(4,4-디플루오로트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-7-(메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 56%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.16분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 501.3 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.005 (16.00), 1.740 (1.03), 1.783 (7.48), 1.820 (1.02), 2.061 (12.90), 2.272 (6.60), 2.297 (4.96), 6.615 (3.10), 6.637 (3.14), 7.287 (1.11), 7.309 (2.02), 7.329 (1.05), 7.530 (1.11), 7.537 (1.20), 7.559 (1.89), 7.578 (1.13), 7.585 (1.13), 7.754 (1.14), 7.769 (1.46), 7.775 (2.28), 7.790 (2.33), 7.797 (1.64), 7.812 (1.67), 8.116 (1.04), 8.136 (1.04), 8.442 (5.93), 10.085 (3.75).</p>
162	<p>N-(비시클로[2.2.2]옥트-1-일)-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(메틸아미노)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 9%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.17분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 439.1 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.546 (5.04), 1.631 (14.89), 1.863 (15.35), 1.885 (16.00), 1.903 (11.48), 2.068 (2.97), 6.605 (5.86), 6.627 (5.97), 7.304 (3.93), 7.531 (2.28), 7.555 (3.73), 7.573 (2.19), 7.768 (4.61), 7.783 (4.99), 7.805 (3.68), 8.111 (2.11), 8.423 (11.13), 9.900 (7.11).</p>

[2134]

[2135] 실시예 163

[2136] N-(2,6-디클로로페닐)-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-[(2,2,2-트리플루오로에틸)아미노]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2137]

[2138]

2,6-디클로로아닐린 152 mg (0.94 mmol)을 디클로로메탄 10 ml 중에 용해시키고, 트리메틸알루미늄 (톨루엔 중 1 M 용액) 0.94 ml (0.94 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 23°C에서 1시간 동안 교반하였다 (아르곤 하에). 이어서, 실시예 30A로부터의 화합물 200 mg (0.47 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 23°C에서 16시간 동안 교반하였다. 물 5 ml를 첨가한 다음, 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트 및 메탄올로 세척하고, 합한 용리액을 감압 하에 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (방법 7)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 57 mg (이론치의 22%)을 수득하였다.

[2139]

LC-MS (방법 1): $R_t = 1.11$ 분; $m/z = 543.1$ $[M+H]^+$.

[2140]

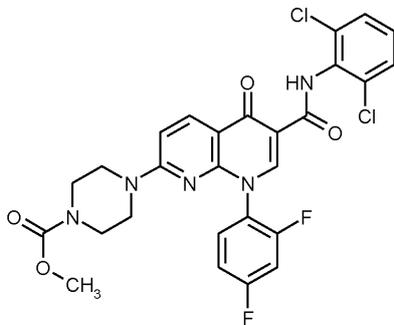
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.031 (2.20), -0.020 (3.38), -0.017 (3.92), -0.009 (13.57), 0.005 (4.57), 0.007 (7.84), 1.156 (3.89), 1.174 (7.63), 1.192 (3.94), 1.249 (2.03), 1.987 (12.97), 2.520 (4.06), 2.523 (4.45), 3.863 (1.67), 3.885 (1.55), 4.020 (3.06), 4.037 (2.99), 6.844 (2.50), 6.866 (2.42), 7.324 (2.25), 7.330 (2.28), 7.355 (4.12), 7.375 (5.28), 7.396 (4.49), 7.540 (1.76), 7.547 (1.79), 7.577 (16.00), 7.589 (2.18), 7.597 (12.49), 7.815 (1.39), 7.830 (1.72), 7.837 (2.62), 7.852 (2.82), 7.859 (1.49), 8.359 (5.18), 8.381 (4.91), 8.500 (1.33), 8.730 (11.18), 11.946 (7.80).

[2141]

실시예 164

[2142]

메틸 4-{6-[(2,6-디클로로페닐)카르바모일]-8-(2,4-디플루오로페닐)-5-옥소-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일}피페라진-1-카르복실레이트



[2143]

[2144]

2,6-디클로로아닐린 77 mg (0.47 mmol)을 디클로로메탄 중에 용해시키고, 트리메틸알루미늄 (톨루엔 중 1 M 용액) 0.47 ml (0.47 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 23°C에서 1시간 동안 교반하였다 (아르곤 하에). 이어서, 실시예 29A로부터의 화합물 120 mg (0.24 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 23°C에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (방법 7)에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 80 mg (이론치의 57%)을 수득하였다.

[2145]

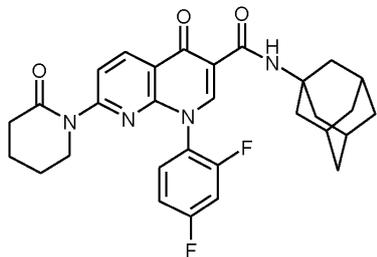
LC-MS (방법 1): $R_t = 1.10$ 분; $m/z = 588.1$ $[M+H]^+$.

[2146]

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.009 (2.56), 0.007 (2.34), 1.156 (2.57), 1.174 (5.27), 1.192 (2.63), 1.987 (9.53), 2.522 (1.04), 2.524 (0.92), 3.394 (3.43), 3.407 (2.81), 3.536 (3.09), 3.610 (16.00), 4.002 (0.76), 4.020 (2.20), 4.038 (2.22), 4.055 (0.75), 7.132 (2.23), 7.155 (2.27), 7.336 (0.99), 7.354 (1.74), 7.375 (2.28), 7.395 (1.92), 7.576 (6.94), 7.597 (6.13), 7.840 (1.12), 7.855 (1.12), 8.381 (3.02), 8.403 (2.84), 8.713 (6.16), 11.950 (3.67).

[2147] 실시예 165

[2148] 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2149]

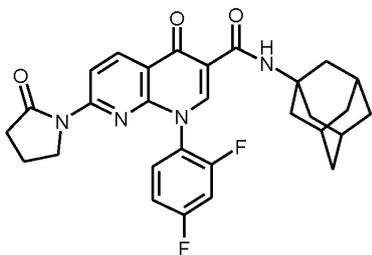
[2150] 탄산세슘 104 mg (0.32 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 5 mg (0.02 mmol) 및 Xantphos 12 mg (0.02 mmol)을 디옥산 5 ml 중에서 아르곤 하에 20℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 실시예 65A로부터의 화합물 100 mg (0.21 mmol) 및 δ-발레로락탐 25 mg (0.26 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 물 30 ml에 첨가하고, 1 M 수성 염산에 의해 pH 1로 만들었다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 물, 석유 에테르 및 아세트니트릴로 세척하였다. 이어서, 잔류물을 DCM 중에 용해시키고, 활성탄을 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 교반하였다. 혼합물을 규조토를 통해 여과한 다음, 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 정제용 박층 크로마토그래피 (용리액: THF; 추출제: 에틸 아세테이트)에 의해 정제 하였다. 생성물-함유 분획을 감압 하에 농축시킨 다음, 잔류물을 1 M 수성 염산과 함께 교반하였다. 이어서, 침전물을 여과하고, 물, 아세트니트릴 및 에틸 아세테이트로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 12 mg (이론치의 10%)을 수득하였다.

[2151] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.35$ 분; $m/z = 533.5$ [M+H]⁺.

[2152] ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 1.265 (0.20), 1.442 (0.16), 1.567 (16.00), 1.730 (0.51), 1.750 (0.51), 1.852 (0.42), 2.129 (0.45), 2.187 (1.47), 3.597 (0.23), 7.040 (0.12), 7.060 (0.35), 7.079 (0.32), 7.394 (0.12), 7.409 (0.12), 8.176 (0.45), 8.198 (0.48), 8.672 (0.49), 8.694 (0.44), 8.807 (0.77), 9.701 (0.22).

[2153] 실시예 166

[2154] 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2155]

[2156] 탄산세슘 208 mg (0.64 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 10 mg (0.04 mmol) 및 Xantphos 25 mg (0.04 mmol)을 디옥산 (아르곤 하에) 5.6 ml 중에서 20℃에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 실시예 65A 및 2-피롤리딘은 36 mg (0.43 mmol)으로부터의 화합물 200 mg (0.43 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110℃에서 22시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 HPLC (용리액: 아세트니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 13 mg (이론치의 6%)을 수득하였다.

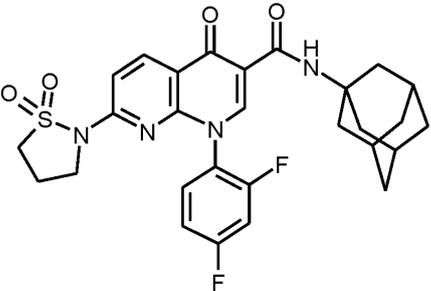
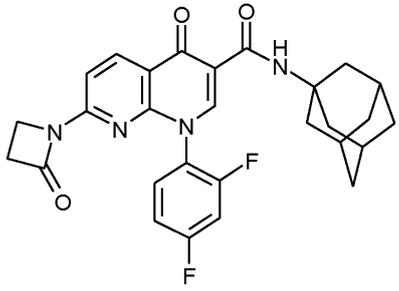
[2157] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.33$ 분; $m/z = 519.2$ [M+H]⁺.

[2158] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.150 (1.78), -0.009 (16.00), 0.008 (15.04), 0.146 (1.89), 1.146

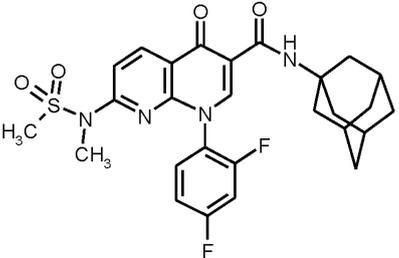
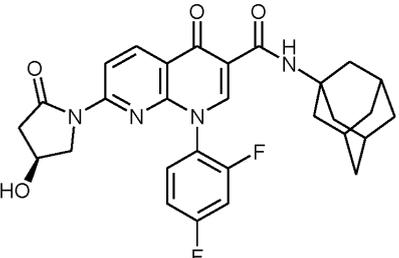
(0.80), 1.235 (0.55), 1.679 (4.33), 1.956 (0.66), 1.976 (0.50), 2.072 (9.96), 2.322 (1.13), 2.327 (1.68), 2.331 (1.16), 2.365 (1.94), 2.523 (4.23), 2.525 (3.79), 2.558 (2.30), 2.575 (1.51), 2.582 (1.43), 2.595 (0.88), 2.665 (1.49), 2.669 (1.89), 2.674 (1.46), 2.709 (2.20), 3.286 (1.67), 3.426 (0.36), 3.549 (0.83), 3.570 (0.83), 3.587 (0.49), 7.354 (0.52), 7.616 (0.53), 7.642 (0.36), 7.845 (0.57), 7.860 (0.58), 8.464 (1.62), 8.486 (1.97), 8.658 (1.94), 8.680 (1.65), 8.705 (2.97), 9.725 (1.56).

[2159] 실시예 166과 유사하게, 표 19에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 65A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

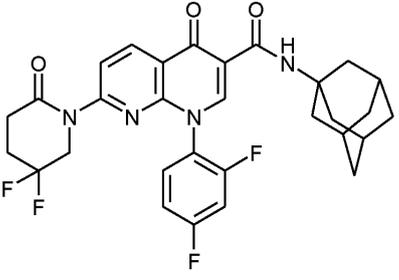
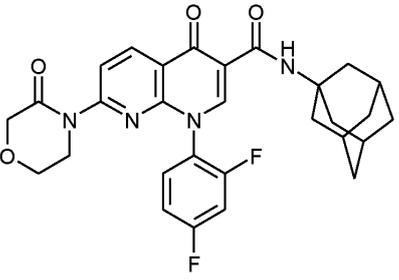
[2160] 표 19:

Ex.		분석 데이터
167	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1,1-디옥시도-1,2-티아졸리딘-2-일)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 52%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.26분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 555.2 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.013 (1.19), 0.003 (1.16), 1.672 (7.13), 2.063 (16.00), 2.067 (13.86), 2.091 (0.91), 2.297 (1.24), 2.315 (1.97), 2.332 (1.36), 3.575 (0.95), 3.594 (2.09), 3.606 (2.00), 3.616 (1.55), 3.634 (0.64), 7.320 (0.73), 7.325 (0.76), 7.340 (2.97), 7.362 (2.60), 7.537 (0.49), 7.555 (0.69), 7.559 (0.70), 7.578 (0.50), 7.813 (0.54), 7.820 (0.91), 7.835 (0.91), 7.842 (0.52), 8.612 (2.64), 8.634 (2.52), 8.653 (4.54), 9.730 (2.56).</p>
168	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소아제티딘-1-일)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 9%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.31분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 505.4 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.156 (0.38), 1.174 (0.71), 1.192 (0.39), 1.234 (0.73), 1.676 (7.37), 1.987 (1.27), 2.067 (16.00), 2.327 (0.39), 2.365 (0.42), 2.669 (0.41), 2.709 (0.40), 3.088 (1.46), 3.100 (1.49), 3.386 (1.28), 4.020 (0.29), 4.038 (0.29), 7.327 (0.44), 7.349 (0.82), 7.366 (0.61), 7.576 (0.50), 7.598 (0.77), 7.618 (0.50), 7.696 (2.27), 7.717 (2.38), 7.810 (0.46), 7.832 (0.88), 7.847 (0.90), 7.869 (0.46), 8.654 (2.35), 8.675 (2.58), 8.681 (4.17), 9.709 (2.41).</p>

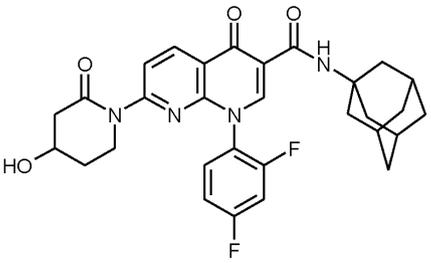
[2161]

Ex.		분석 데이터
169	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7- [메틸(메틸술폰닐)아미노]-4-옥소-N- (트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4- 디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복사미드</p>  <p>(이론치의 45%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.26분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 543.2 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: - 0.154 (0.08), -0.005 (16.00), 0.141 (0.08), 1.674 (2.57), 2.068 (8.74), 3.036 (4.34), 3.226 (4.18), 7.329 (0.13), 7.351 (0.27), 7.372 (0.14), 7.540 (0.80), 7.562 (0.83), 7.576 (0.17), 7.594 (0.25), 7.617 (0.17), 7.624 (0.16), 7.823 (0.15), 7.845 (0.31), 7.860 (0.31), 7.867 (0.18), 7.881 (0.15), 8.630 (0.81), 8.653 (0.77), 8.699 (1.49), 9.689 (0.87).</p>
170	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4- 히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소- N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4- 디히드로-1,8-나프티리딘-3- 카르복사미드</p>  <p>(이론치의 34%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.16분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 535.2 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: - 0.149 (1.21), -0.008 (10.86), 0.008 (9.92), 0.146 (1.23), 1.147 (0.47), 1.676 (8.65), 2.059 (8.89), 2.072 (16.00), 2.327 (1.28), 2.366 (1.28), 2.391 (0.39), 2.524 (2.59), 2.670 (1.06), 2.674 (0.83), 2.710 (1.13), 2.899 (0.30), 2.932 (0.38), 3.288 (1.29), 3.441 (0.36), 3.466 (0.65), 3.499 (0.39), 3.637 (0.32), 3.667 (0.50), 4.284 (0.71), 5.283 (0.52), 5.343 (0.51), 7.368 (0.63), 7.601 (0.62), 7.621 (0.76), 7.649 (0.38), 7.845 (0.52), 7.864 (0.57), 8.365 (0.43), 8.467 (0.57), 8.481 (0.65), 8.503 (0.80), 8.666 (2.59), 8.688 (2.08), 8.704 (4.17), 9.725 (2.21).</p>

[2162]

Ex.		분석 데이터
171	<p>7-(5,5-디플루오로-2-옥소피페리딘-1-일)-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 77%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.31분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 569.3 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.680 (7.72), 2.075 (16.00), 2.366 (1.00), 2.387 (0.85), 2.406 (1.26), 2.424 (0.94), 2.444 (0.66), 2.720 (1.48), 2.738 (2.68), 2.756 (1.18), 3.955 (1.20), 3.987 (2.25), 4.019 (1.16), 7.388 (0.84), 7.641 (0.46), 7.661 (0.78), 7.683 (0.45), 7.857 (0.42), 7.878 (0.82), 7.894 (0.81), 7.915 (0.40), 8.155 (1.85), 8.177 (2.01), 8.670 (2.00), 8.692 (1.84), 8.749 (3.57), 9.679 (2.44).</p>
172	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(3-옥소모르폴린-4-일)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]테스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 17%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.28분</p> <p>MS (ESpos): m/z = 535.2 [M+H]⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.150 (1.50), -0.009 (13.61), 0.007 (12.45), 0.146 (1.55), 1.146 (0.70), 1.590 (0.77), 1.681 (7.53), 2.075 (16.00), 2.322 (1.13), 2.327 (1.57), 2.331 (1.05), 2.366 (1.89), 2.522 (3.55), 2.665 (1.16), 2.669 (1.59), 2.673 (1.17), 2.709 (1.95), 3.544 (1.38), 3.558 (2.29), 3.570 (1.65), 3.898 (1.63), 4.277 (3.49), 4.284 (3.49), 7.355 (0.77), 7.605 (0.85), 7.861 (0.97), 7.876 (0.88), 8.339 (2.75), 8.361 (3.02), 8.681 (3.13), 8.703 (2.70), 8.739 (4.78), 9.687 (2.58).</p>

[2163]

Ex.		분석 데이터
173	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(이론치의 15%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.12$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 549.3 [M+H]^+$</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.150 (1.72), -0.009 (14.59), 0.007 (14.85), 0.083 (0.31), 0.146 (1.85), 1.146 (0.73), 1.156 (0.94), 1.174 (1.95), 1.192 (0.90), 1.237 (0.44), 1.672 (7.27), 1.987 (3.59), 2.059 (16.00), 2.322 (1.28), 2.327 (1.93), 2.365 (2.81), 2.523 (5.04), 2.669 (2.18), 2.673 (1.72), 2.709 (2.92), 3.432 (0.48), 3.682 (0.31), 4.020 (1.01), 4.037 (0.80), 4.056 (0.34), 6.840 (0.42), 7.319 (0.42), 7.337 (0.82), 7.360 (0.57), 7.575 (0.55), 7.606 (0.86), 7.631 (0.52), 7.821 (0.76), 7.837 (0.59), 8.470 (0.46), 8.519 (1.15), 9.805 (0.84), 12.106 (1.28).</p>

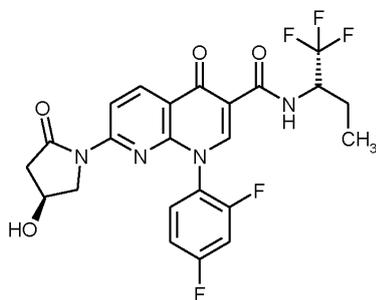
[2164]

[2165]

실시예 174

[2166]

1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2167]

[2168]

탄산세슘 412 mg (1.3 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 34 mg (0.15 mmol) 및 Xantphos 88 mg (0.15 mmol)을 디옥산 (아르곤 분위기 하에) 중에서 20°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 실시예 68A로부터의 화합물 400 mg (0.84 mmol) 및 (4S)-4-히드록시-피롤리딘-2-온 85 mg (0.84 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 40분 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 물에 첨가하고, 1 M 수성 염산에 의해 pH 1로 만들었다. 침전된 고체를 흡인 하에 여과하고, 물 및 석유 에테르로 세척한 다음, 칼럼 크로마토그래피 (실리카 겔 카트리지; 시클로헥산/에틸 아세테이트 구배 (5:1→ 2:1→1:1))에 의해 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 169 mg (이론치의 38%)을 수득하였다.

[2169]

LC-MS (방법 1): $R_t = 1.01$ 분; $m/z = 511.3 [M+H]^+$.

[2170]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.001 (16.00), 0.958 (1.16), 0.976 (2.31), 0.995 (1.20), 1.174 (0.23), 1.234 (0.33), 1.565 (0.20), 1.686 (0.37), 1.894 (0.30), 1.987 (0.32), 2.336 (0.30), 2.379 (0.33), 2.943 (0.26), 3.437 (0.27), 3.469 (0.43), 3.503 (0.26), 3.674 (0.30), 4.288 (0.45), 4.764 (0.26), 5.293 (0.38), 5.343 (0.30), 7.373 (0.37), 7.629 (0.42), 7.877 (0.31), 8.516 (0.39), 8.538 (0.45), 8.698 (1.21), 8.720 (1.05), 8.849 (0.86), 10.208 (0.55), 10.232 (0.57).

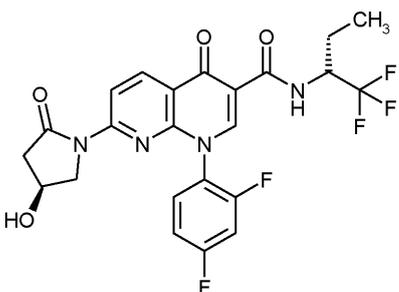
[2171]

실시예 174과 유사하게, 표 20에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 66A-70A로부터의 각각의 화합물을 기재된 반

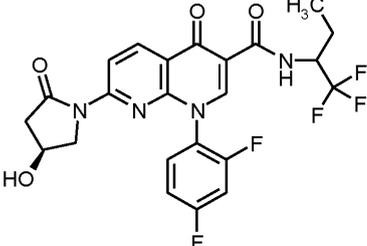
응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

[2172]

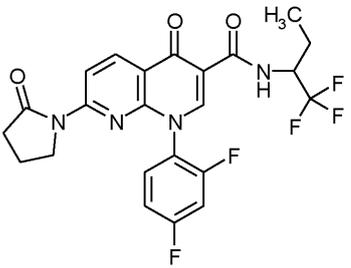
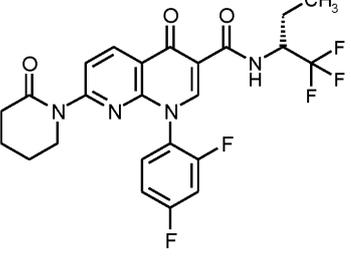
표 20:

Ex.		분석 데이터
175	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>Ex. 67A로부터의 화합물 및 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 (이론치의 48%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 0.99$분; $m/z = 511.4$ [M+H]⁺.</p> <p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.009 (0.77), -0.003 (16.00), 0.004 (0.49), 0.964 (5.50), 0.979 (11.59), 0.994 (5.60), 1.634 (0.80), 1.640 (0.40), 1.649 (1.07), 1.654 (0.94), 1.662 (1.26), 1.669 (1.12), 1.677 (1.07), 1.683 (1.16), 1.697 (0.87), 1.865 (0.40), 1.872 (0.89), 1.879 (1.04), 1.886 (1.06), 1.894 (1.17), 1.899 (1.06), 1.908 (0.94), 1.914 (0.79), 1.922 (0.66), 2.342 (1.02), 2.362 (1.10), 2.376 (1.18), 2.397 (1.08), 2.898 (0.72), 2.910 (0.78), 2.933 (1.41), 2.945 (1.40), 2.967 (0.70), 2.979 (0.64), 3.444 (0.98), 3.468 (1.29), 3.479 (1.06), 3.503 (1.12), 3.632 (0.76), 3.642 (0.89), 3.656 (0.78), 3.667 (1.25), 3.677 (0.91), 3.692 (0.70), 3.701 (0.60), 4.286 (2.23), 4.759 (0.98), 4.765 (1.02), 4.778 (0.96), 4.793 (0.54), 5.294 (0.49), 5.348 (0.44), 5.752 (2.39), 7.354 (0.90), 7.371 (1.72), 7.388 (0.93), 7.608 (1.00), 7.627 (1.78), 7.646 (0.98), 7.869 (1.43), 7.880 (1.22), 7.886 (1.37), 8.503 (1.49), 8.520 (2.77), 8.537 (1.79), 8.700 (8.73), 8.718 (7.10), 8.850 (3.69), 8.857 (3.69), 10.211 (3.77), 10.230 (3.59).</p>

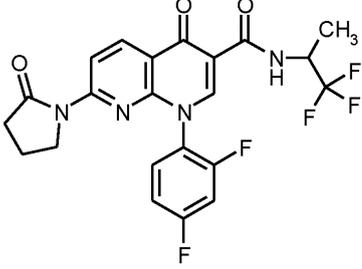
[2173]

Ex.		분석 데이터
176	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)</p>  <p>Ex. 66A로부터의 화합물 및 (4R)-4-히드록시피롤리딘-2-온; 110°C 6h 동안 (이론치의 44%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.01$분; $m/z = 511.1$ $[M+H]^+$. 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: - 0.009 (6.49), 0.007 (6.13), 0.898 (1.89), 0.960 (7.36), 0.978 (15.05), 0.996 (7.39), 1.156 (3.78), 1.174 (7.50), 1.192 (3.75), 1.625 (1.27), 1.643 (1.78), 1.650 (1.47), 1.660 (1.95), 1.669 (1.81), 1.679 (1.62), 1.686 (1.92), 1.704 (1.44), 1.866 (1.43), 1.876 (1.62), 1.885 (1.74), 1.894 (1.69), 1.901 (1.72), 1.908 (1.51), 1.987 (14.10), 2.335 (1.77), 2.357 (1.34), 2.378 (1.74), 2.400 (1.55), 2.906 (1.12), 2.942 (1.40), 3.439 (1.38), 3.470 (2.50), 3.503 (1.70), 3.640 (1.26), 3.664 (1.63), 4.020 (3.12), 4.038 (3.14), 4.280 (2.69), 4.764 (1.63), 4.778 (1.57), 5.287 (2.24), 5.295 (2.18), 5.344 (1.88), 5.354 (1.85), 5.753 (16.00), 7.373 (2.43), 7.607 (1.71), 7.630 (2.72), 7.653 (1.31), 7.870 (1.88), 8.502 (2.22), 8.516 (2.66), 8.524 (2.78), 8.539 (2.90), 8.699 (12.77), 8.721 (10.04), 8.849 (5.98), 8.855 (5.41), 10.209 (4.47), 10.233 (4.26).</p>

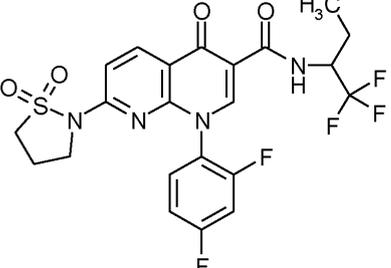
[2174]

Ex.		분석 데이터
177	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>Ex. 66A로부터의 화합물 및 피롤리딘-2-온; 110°C 6h 동안 (이론치의 10%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.15$분; $m/z = 495.3$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.150 (1.83), -0.009 (16.00), 0.007 (15.91), 0.146 (1.93), 0.958 (5.12), 0.977 (11.28), 0.995 (5.59), 1.156 (2.03), 1.174 (3.85), 1.192 (2.09), 1.234 (2.67), 1.642 (1.04), 1.659 (1.22), 1.685 (1.20), 1.703 (0.89), 1.894 (1.21), 1.947 (2.11), 1.962 (2.97), 1.987 (5.90), 2.327 (1.10), 2.366 (1.85), 2.563 (3.59), 2.582 (4.46), 2.590 (4.72), 2.602 (2.58), 2.610 (2.36), 2.669 (1.47), 2.709 (2.18), 3.533 (1.53), 3.550 (2.74), 3.573 (2.86), 3.591 (1.58), 4.020 (1.08), 4.038 (1.03), 4.764 (1.01), 7.339 (0.95), 7.360 (1.97), 7.381 (1.09), 7.598 (1.26), 7.620 (1.88), 7.639 (1.26), 7.646 (1.22), 7.878 (1.35), 8.500 (6.13), 8.522 (7.62), 8.690 (7.51), 8.713 (6.15), 8.850 (3.94), 10.209 (3.35), 10.232 (3.25).</p>
178	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소피페리딘-1-일)-<i>N</i>-[(2<i>R</i>)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>Ex. 67A로부터의 화합물 및 피페리딘-2-온 (이론치의 35%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.15$분; $m/z = 509.4$ [M+H]⁺. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.959 (8.20), 0.978 (16.00), 0.996 (7.69), 1.662 (2.25), 1.755 (15.41), 1.894 (1.98), 3.526 (7.02), 4.765 (1.79), 7.342 (1.95), 7.363 (3.27), 7.602 (2.15), 7.624 (3.24), 7.643 (1.92), 7.869 (2.39), 8.133 (8.33), 8.155 (8.74), 8.624 (8.95), 8.646 (8.06), 8.860 (6.39), 10.191 (4.92), 10.214 (4.57).</p>

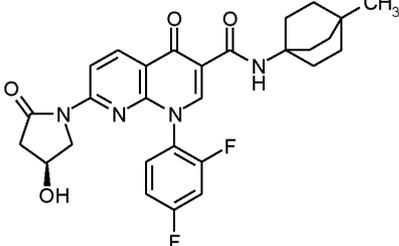
[2175]

Ex.		분석 데이터
179	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>Ex. 69A로부터의 화합물 및 2-피롤리디논; 110°C 6h 동안 (이론치의 15%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.12$분; $m/z = 481.2$ [M+H]⁺.</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.150 (1.18), -0.009 (10.63), 0.007 (10.36), 0.145 (1.32), 1.381 (15.86), 1.399 (16.00), 1.946 (2.60), 1.960 (3.95), 1.981 (3.04), 2.365 (1.72), 2.561 (4.22), 2.580 (5.74), 2.588 (6.01), 2.601 (3.24), 2.608 (2.87), 2.669 (1.28), 2.709 (1.89), 3.531 (2.16), 3.549 (3.95), 3.570 (3.71), 4.912 (1.69), 4.933 (1.69), 7.339 (1.49), 7.361 (2.84), 7.382 (1.99), 7.598 (1.65), 7.620 (2.46), 7.639 (1.69), 7.855 (1.59), 8.496 (8.78), 8.518 (10.67), 8.681 (11.27), 8.703 (9.08), 8.843 (5.97), 10.258 (3.24), 10.281 (3.07).</p>

[2176]

Ex.		분석 데이터
180	<p><i>rac</i>-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1,1-디옥시도-1,2-티아졸리딘-2-일)-4-옥소-<i>N</i>-[1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>Ex. 66A로부터의 화합물 및 1,3-프로판술탐; 110°C 6h 동안 (이론치의 44%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.09$분; $m/z = 531.1$ [M+H]⁺.</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.009 (4.11), 0.007 (2.26), 0.957 (7.72), 0.975 (16.00), 0.993 (7.78), 1.620 (1.16), 1.638 (1.63), 1.646 (1.74), 1.655 (1.95), 1.663 (1.71), 1.673 (1.65), 1.680 (1.79), 1.698 (1.35), 1.862 (1.46), 1.872 (1.66), 1.881 (1.67), 1.890 (1.83), 1.897 (1.61), 1.907 (1.46), 1.915 (1.14), 1.925 (0.98), 1.987 (1.19), 2.290 (1.50), 2.307 (5.22), 2.325 (8.04), 2.342 (5.26), 2.359 (1.49), 3.593 (4.45), 3.603 (8.33), 3.610 (8.78), 3.619 (8.50), 3.629 (6.96), 3.647 (2.73), 4.757 (1.58), 4.774 (1.48), 7.310 (1.63), 7.326 (2.99), 7.331 (3.06), 7.347 (1.80), 7.352 (1.81), 7.374 (8.75), 7.396 (8.90), 7.537 (1.80), 7.543 (1.86), 7.562 (2.84), 7.566 (2.80), 7.585 (1.80), 7.592 (1.66), 7.818 (1.14), 7.838 (2.25), 7.854 (2.25), 7.875 (1.01), 8.647 (8.78), 8.669 (8.39), 8.804 (8.06), 10.221 (5.01), 10.245 (4.79).</p>

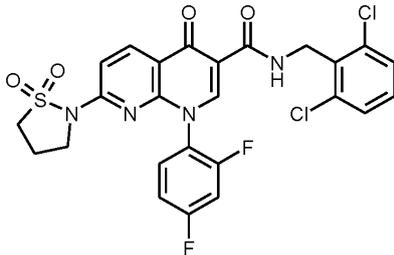
[2177]

Ex.		분석 데이터
181	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-N-(4-메틸비시클로[2.2.2]옥트-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>Ex. 70A로부터의 화합물 및 (4R)-4-히드록시피롤리딘-2-온; 110°C 17h 동안 (이론치의 2%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.15$분; $m/z = 523.4$ [M+H]⁺.</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.8 (s, 3H), 1.43-1.52 (m, 6H), 1.89-1.98 (m, 6H), 3.41-3.52 (m, 1H), 3.59-3.72 (m, 1H), 4.24-4.30 (m, 2H), 5.26-5.30 (m, 0.5H), 5.32-5.35 (m, 0.5H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.54-7.66 (m, 1H), 7.77-7.90 (m, 1H), 8.45-8.51 (m, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.66 (s, 1H).</p>

[2178]

[2179] 실시예 182

[2180] N-(2,6-디클로로벤질)-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(1,1-디옥시도-1,2-티아졸리딘-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2181]

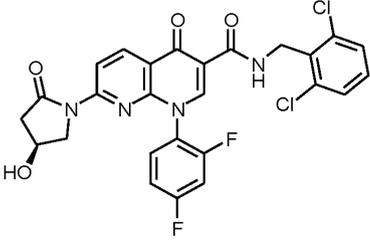
[2182] 아세트산팔라듐 (II) 7 mg (0.03 mmol) 및 Xantphos 18 mg (0.03 mmol)을 디옥산 3.6 ml 중에서 아르곤 분위기 하에 20°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 실시예 72A로부터의 화합물 150 mg (0.3 mmol), 1,3-프로판 술탐 74 mg (0.06 mmol) 및 탄산세슘 148 mg (0.46 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 6시간 동안 교반하였다. 23°C로 냉각시킨 후, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세트니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 95 mg (이론치의 51%)을 수득하였다.

[2183] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.15$ 분; $m/z = 579.2$ [M+H]⁺.

[2184] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.156 (4.54), 1.174 (8.71), 1.192 (4.39), 1.987 (16.00), 2.297 (4.76), 2.314 (6.89), 2.331 (5.14), 3.577 (4.62), 3.590 (8.77), 3.606 (8.06), 3.634 (2.43), 4.020 (4.03), 4.037 (3.96), 4.815 (3.11), 4.827 (3.16), 4.845 (3.08), 4.859 (2.88), 7.325 (3.46), 7.334 (7.37), 7.356 (6.87), 7.380 (2.99), 7.399 (5.75), 7.420 (4.45), 7.526 (13.43), 7.546 (9.83), 7.555 (3.20), 7.811 (2.87), 7.826 (2.86), 8.595 (6.46), 8.617 (6.25), 8.754 (11.28), 10.157 (2.54), 10.171 (4.84).

[2185] 실시예 182과 유사하게, 표 21에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 72A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

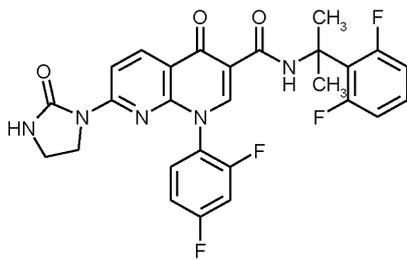
[2186] 표 21:

Ex.		분석 데이터
183	<p><i>N</i>-(2,6-디클로로벤질)-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4<i>S</i>)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(이론치의 4%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.00$분; $m/z = 559.1$ $[M+H]^+$.</p> <p>1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.83-3.00 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.56-3.73 (m, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 4.78-4.90 (m, 2H), 5.25-5.29 (m, 0.5H), 5.31-5.36 (m, 0.5H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.56-7.66 (m, 1H), 8.44-8.52 (m, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 10.13-10.19 (m, 1H).</p>

[2187]

[2188] 실시예 184

[2189] 1-(2,4-디플루오로페닐)-*N*-[2-(2,6-디플루오로페닐)프로판-2-일]-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2190]

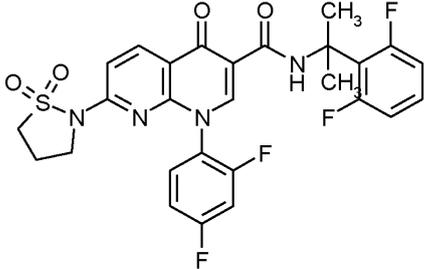
[2191] 아세트산팔라듐 (II) 5 mg (0.02 mmol) 및 Xantphos 13 mg (0.02 mmol)을 디옥산 2.7 ml 중에서 아르곤 분위기 하에 20°C에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 실시예 71A로부터의 화합물 150 mg (0.23 mmol, 75% 순도), 2-이미다졸리딘 40 mg (0.46 mmol) 및 탄산세슘 112 mg (0.35 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110°C에서 6시간 동안 교반하였다. 23°C로 냉각시킨 후, 혼합물을 정제용 HPLC (용리액: 아세트니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 45 mg (이론치의 35%)을 수득하였다.

[2192] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.00$ 분; $m/z = 540.2$ $[M+H]^+$.

[2193] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.839 (16.00), 1.987 (1.18), 3.534 (1.12), 3.555 (1.83), 3.576 (1.84), 6.942 (2.23), 6.963 (3.18), 6.989 (2.62), 7.248 (1.08), 7.269 (1.75), 7.275 (1.24), 7.284 (1.63), 7.289 (1.21), 7.304 (1.85), 7.556 (1.46), 7.607 (3.76), 7.810 (1.62), 7.825 (1.63), 8.387 (3.80), 8.409 (4.82), 8.546 (4.78), 8.568 (4.25), 8.575 (7.71), 10.534 (4.55).

[2194] 실시예 184과 유사하게, 표 22에 제시된 실시예 화합물을, 실시예 71A로부터의 화합물을 기재된 반응 조건 하에 적절한 아민 (또는 그의 염)과 반응시킴으로써 제조하였다. 차이를 각각의 실시예에 명시하였다.

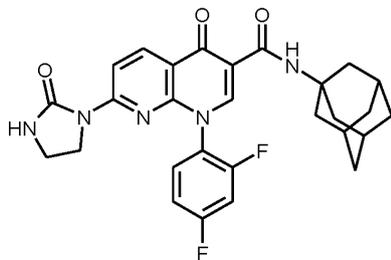
[2195] 표 22:

Ex.		분석 데이터
185	<p>1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[2-(2,6-디플루오로페닐)프로판-2-일]-7-(1,1-디옥시도-1,2-티아졸리딘-2-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>및 1,3-프로판 술탐 (이론치의 68%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.16$분</p> <p>MS (ESpos): $m/z = 575.3 [M+H]^+$</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.157 (4.28), 1.175 (8.38), 1.193 (4.21), 1.842 (10.49), 1.989 (16.00), 2.302 (1.66), 2.319 (2.48), 2.336 (1.72), 3.576 (1.42), 3.595 (2.93), 3.613 (2.62), 3.624 (1.78), 3.642 (0.79), 4.003 (1.40), 4.021 (3.96), 4.039 (3.85), 4.057 (1.24), 6.946 (1.55), 6.967 (2.19), 6.992 (1.69), 7.251 (0.78), 7.256 (0.76), 7.271 (1.60), 7.292 (1.53), 7.309 (0.73), 7.363 (2.74), 7.385 (2.84), 7.507 (0.64), 7.513 (0.65), 7.535 (0.99), 7.555 (0.61), 7.562 (0.57), 7.795 (0.70), 7.801 (1.09), 7.816 (1.08), 7.823 (0.60), 8.597 (5.07), 8.650 (2.78), 8.672 (2.60), 10.470 (2.95).</p>

[2196]

[2197] 실시예 186

[2198] 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2199]

[2200] DMF 5 ml 중 실시예 65A로부터의 화합물 200 mg (0.4 mmol), 2-이미다졸리딘은 147 mg (1.7 mmol), 탄산칼륨 118 mg (0.9 mmol), 아이오딘화구리 (I) 83 mg (0.4 mmol) 및 트랜스-N,N'-디메틸-1,2-시클로헥산디아민 32 mg (0.4 mmol)의 혼합물을 110°C에서 22시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 여과하고, 여과물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 7 mg (이론치의 3%)을 수득하였다.

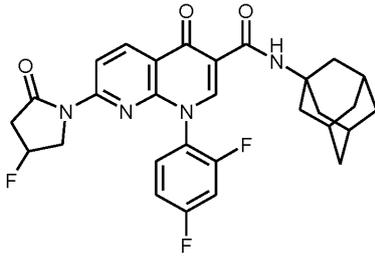
[2201] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.150 (1.07), -0.009 (9.84), 0.007 (8.65), 0.146 (1.15), 1.677 (7.23), 2.068 (16.00), 2.327 (0.71), 2.365 (0.96), 2.669 (0.75), 2.709 (0.97), 3.563 (0.92), 7.341 (0.77), 7.601 (2.15), 7.836 (0.93), 7.851 (0.93), 8.144 (0.84), 8.368 (2.57), 8.391 (3.21), 8.515 (3.29), 8.537 (2.43), 8.638 (4.84), 9.797 (2.58).

[2202] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.21$ 분

[2203] MS (ESpos): $m/z = 520.2 [M+H]^+$

[2204] 실시예 187

[2205] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[4-플루오로-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-(트리시클로[3.3.1.1.3,7]데스-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2206]

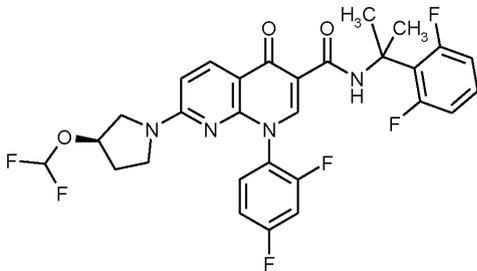
[2207] -78℃에서 DCM 5 ml 중 실시예 170로부터의 화합물 150 mg (0.28 mmol)에 DAST 143 mg (0.84 mmol)을 적가하고, 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 20℃로 가온하고, 포화 수성 염화나트륨 용액을 첨가하였다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산)를 사용하여 직접 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 6 mg (이론치의 4%)을 수득하였다.

[2208] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.31$ 분; $m/z = 537.4$ $[M+H]^+$.

[2209] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.67$ (br. s, 6 H), 2.07 (br.s, 9H), 2.73-2.83 (m), 3.7-3.9 (m), 3.94-4.04 (m), 4.48-4.59 (m, 1H), 5.30-5.36 (m), 5.43-5.48 (m), 7.11 (d, 1H), 7.31-7.42 (m, 1H), 7.57 - 7.73 (m, 1H), 7.83 - 7.91 (m, 1H), 8.44-8.49 (m, 1H), 8.69-8.74 (m, 2H), 9.70 (br. s, 1H).

[2210] 실시예 188

[2211] 7-[(3R)-3-(디플루오로메톡시)피롤리딘-1-일]-1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[2-(2,6-디플루오로페닐)프로판-2-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2212]

[2213] 실시예 21로부터의 화합물 400 mg (0.74 mmol) 및 아이오딘화구리 (I) 71 mg (0.37 mmol)을 아세토니트릴 11 ml 중에 아르곤 분위기 하에 먼저 채웠다. 이 혼합물에 55℃에서 아세토니트릴 6 ml 중 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세트산 264 mg (1.48 mmol)의 용액을 적가한 다음, 혼합물을 55℃에서 20분 동안 교반하였다. 이어서, 추가의 아세토니트릴 29 ml 중 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세트산 528 mg (3 mmol)을 적가한 다음, 혼합물을 55℃에서 6시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (3 부분으로; 용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% 포름산 함유)를 사용하여 정제하였다. 이와 같이 하여 표제 화합물 121 mg (이론치의 28%)을 수득하였다.

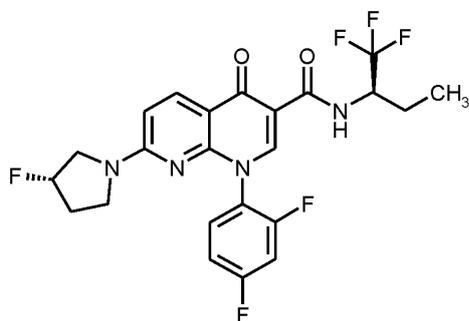
[2214] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.24$ 분; $m/z = 591.4$ $[M+H]^+$.

[2215] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.006 (0.90), 1.156 (1.80), 1.174 (3.60), 1.192 (1.83), 1.826 (16.00), 1.987 (6.86), 2.147 (0.58), 2.365 (0.31), 2.709 (0.28), 3.493 (0.35), 3.590 (0.46), 4.002 (0.54), 4.020 (1.61), 4.037 (1.60), 4.055 (0.52), 4.844 (0.36), 4.933 (0.27), 6.549 (0.46), 6.739 (0.96), 6.771 (1.40), 6.793 (1.37), 6.936 (2.38), 6.958 (3.19), 6.983 (2.59), 6.995 (0.39), 7.227 (0.45), 7.242 (1.03), 7.248 (1.00), 7.263 (2.26), 7.278 (2.13), 7.283 (2.14), 7.299 (1.07), 7.508 (0.75), 7.514 (0.77), 7.536 (1.28), 7.556 (0.76), 7.563 (0.71), 7.739 (0.59), 7.760 (1.20), 7.776

(1.19), 7.797 (0.54), 8.132 (0.39), 8.314 (2.17), 8.336 (2.09), 8.420 (6.84), 10.672 (4.67).

[2216] 실시예 189

[2217] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2218]

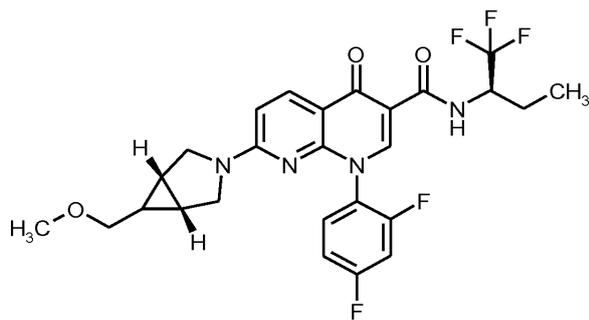
[2219] GP3에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 100 mg (224 μ mol)을 디메틸포름아미드 1 ml 중 (S)-3-플루오로피롤리딘 히드록로라이드 34 mg (0.27 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 0.14 ml (0.79 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 아세토니트릴 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 97.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 86%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2220] 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.49 (d, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.36-7.29 (m, 1H), 6.85-6.77 (m, 1H), 5.55-5.23 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.85-3.05 (m, 4H), 2.33-1.97 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

[2221] LC-MS (방법 1): R_t = 1.22분; 499 [M+H] $^+$.

[2222] 실시예 190

[2223] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(1R,5S)-6-(메톡시메틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2224]

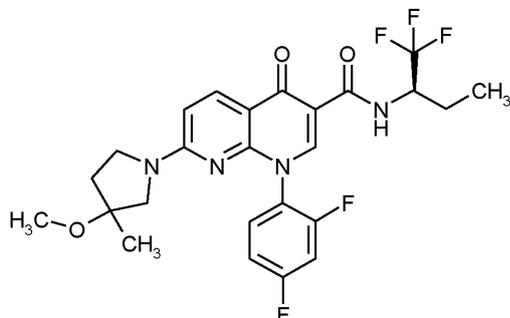
[2225] GP3에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 100 mg (224 μ mol)을 디메틸포름아미드 2.2 ml 중 (1R,5S)-6-(메톡시메틸)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산 히드록로라이드 44 mg (0.27 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 0.14 ml (0.79 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 아세토니트릴로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 107 mg의 표제 화합물 (이론치의 89%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2226] 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.49 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.79-4.66 (m, 1H), 3.73-3.11 (m, 6H), 3.20 (s, 3H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.71-1.50 (m, 3H), 0.96 (t, 3H), 0.85-0.74 (m, 1H).

[2227] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.29$ 분; 537 $[M+H]^+$.

[2228] 실시예 191

[2229] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-메톡시-3-메틸피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2230]

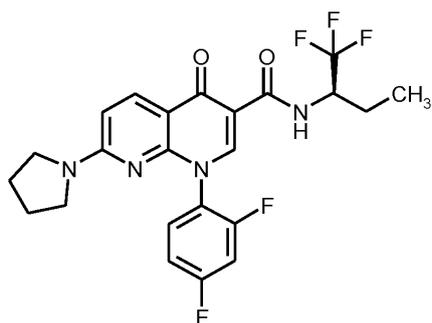
[2231] GP3에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 100 mg (224 μmol)을 디메틸포름아미드 2.2 ml 중 rac-3-메톡시-3-메틸피롤리딘 히드록로라이드 43 mg (0.27 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 0.14 ml (0.79 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 아세토니트릴로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 105 mg의 표제 화합물 (이론치의 89%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2232] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.51 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.64-7.52 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.63-2.83 (m, 7H), 2.24-2.01 (m, 1H), 1.94-1.57 (m, 3H), 1.35-1.20 (2x s, 3H), 0.97 (t, 3H).

[2233] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.30$ 분; 525 $[M+H]^+$.

[2234] 실시예 192

[2235] 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(피롤리딘-1-일)-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2236]

[2237] GP1에 따라서, 실시예 57A로부터의 화합물 100 mg (269 μmol)을 디메틸포름아미드 2.7 ml 중 HATU 102 mg (269 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 153 μl (876 μmol)의 존재 하에 (2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 히드록로라이드 66.1 mg (40.4 μmol)과 반응시켰다. 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제한 후, 24 mg의 표제 화합물 (이론치의 19%, 100% 순도)을 수득하였다.

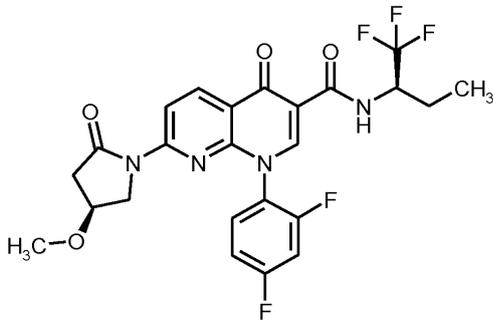
[2238] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.53 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 3.51-3.34 (br. s, 2H), 3.21-

3.02 (br. s, 2H), 1.99-1.74 (m, 5H), 1.70-1.56 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

[2239] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.31$ 분; 481 [M+H]⁺.

[2240] 실시예 193

[2241] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-메톡시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2242]

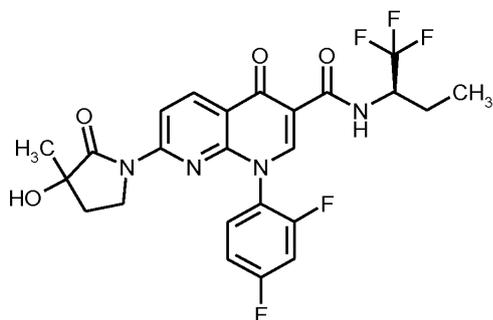
[2243] DCM 1 ml 중 실시예 175로부터의 화합물 50 mg (98 μ mol)의 용액에 메틸 아이오다이드 24 μ l (0.39 mmol, 4 당량) 및 산화은 (I) 270 mg (2.11 mmol, 21.5 당량)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 실온에서 1일 동안 및 환류 하에 3일 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 28.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 55%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2244] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.71-7.59 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.74-3.54 (m, 2H), 3.22/3.17 (2x s, 3H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.64-2.56 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[2245] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.11$ 분; 525 [M+H]⁺.

[2246] 실시예 194

[2247] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



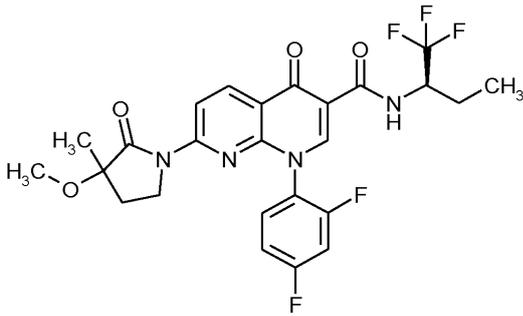
[2248]

[2249] GP2에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 163 mg (366 μ mol)을 디옥산 8.2 ml 중 탄산세슘 179 mg (548 μ mol), 아세트산팔라듐 (II) 15 mg (66 μ mol) 및 Xantphos 38 mg (66 μ mol)의 존재 하에 실시예 2A로부터의 화합물 42.1 mg (366 μ mol)과 반응시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (2회, 에틸 아세테이트/시클로헥산 구배)에 의해 정제한 후, 153.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 75%, 94% 순도)을 수득하였다.

[2250] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.92-

7.84 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.06-1.85 (m, 3H), 1.72-1.62 (m, 1H), 1.29/1.27 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).

- [2251] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.95$ 분; 525 [M+H]⁺.
- [2252] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 130 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀® 키랄팩 AD-H, 5 μ m, 250 x 20 mm; 용리액: 85% CO₂ / 15% 이소프로판올; 유량 80 ml/분; 40°C, 검출: 210 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [2253] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 32.7 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 6.04$ 분 및 37.2 mg (99% de)의 부분입체이성질체 2 $R_t = 7.33$ 분을 수득하였다.
- [2254] [분석용 HPLC: 칼럼: SFC 다이셀® 키랄팩 AD, 3 ml/분; 90% CO₂ / 10% 이소프로판올]
- [2255] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 24.6 mg의 실시예 196으로부터의 표제 화합물 (이론치의 13%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2256] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 및 20.6 mg의 실시예 197로부터의 표제 화합물 (이론치의 11%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2257] 실시예 195
- [2258] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [2259] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.07-1.84 (m, 3H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.29/1.27 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).
- [2260] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.04$ 분; 525 [M+H]⁺.
- [2261] 실시예 196
- [2262] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [2263] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.72 (d, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.45-3.34 (m, 1H), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 1H), 1.29/1.27 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).
- [2264] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.04$ 분; 525 [M+H]⁺.
- [2265] 실시예 197
- [2266] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-메톡시-3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2267]

[2268]

DCM 1 ml 중 실시예 194로부터의 부분입체이성질체 혼합물 30 mg (57 μmol)의 용액에 메틸 아이오다이드 28 μl (0.46 mmol, 8 당량) 및 산화은 (I) 170 mg (1.37 mmol, 24 당량)을 첨가하고, 생성된 현탁액을 환류 하에 3 일 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과하고, 30.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 96%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2269]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.20 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 4.83-4.73 (m, 1H), 3.53-3.39 (m, 2H), 3.21/3.18 (2x s, 3H), 2.29-2.17 (m, 1H), 2.01-2.84 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 1H), 1.33/1.31 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).

[2270]

LC-MS (방법 3): R_t = 2.24분; 539 [M+H] $^+$.

[2271]

표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 30 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 키랄팩-IF 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 100% 메탄올, 0.2% 디에틸아민; 온도: 30°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[2272]

이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 11 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) R_t = 7.26분 및 6 mg의 부분입체이성질체 2 R_t = 8.36분 (97.4% de)을 수득하였다.

[2273]

[분석용 HPLC: 칼럼: 키랄팩 IF 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 100% 메탄올, 0.2% 디에틸아민; 온도: 40°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 235 nm]

[2274]

부분입체이성질체 1을 추가적으로 (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)) 정제하고, 6.4 mg의 실시예 198로부터의 표제 화합물 (이론치의 21%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2275]

부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 3.6 mg의 실시예 199로부터의 표제 화합물 (이론치의 12%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2276]

실시예 198:

[2277]

1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-메톡시-3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 1)

[2278]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.19 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.60-3.38 (m, 2H), 3.20/3.18 (2x s, 3H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.33/1.31 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).

[2279]

LC-MS (방법 3): R_t = 2.26분; 539 [M+H] $^+$.

[2280]

실시예 199:

[2281]

1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-메톡시-3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-

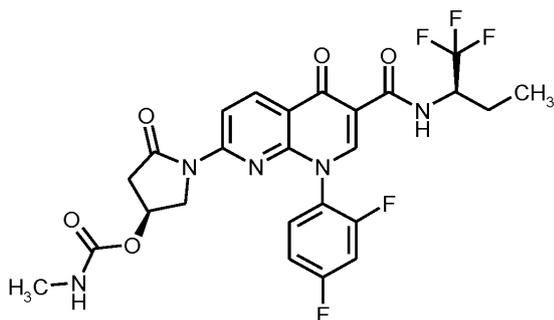
2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[2282] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.19 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 4.83-4.72 (m, 1H), 3.60-3.37 (m, 2H), 3.21/3.18 (2x s, 3H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.33/1.31 (2x s, 3H), 0.98 (t, 3H).

[2283] LC-MS (방법 3): R_t = 2.24분; 539 [M+H] $^+$.

[2284] 실시예 200:

[2285] (3S)-1-[8-(2,4-디플루오로페닐)-5-옥소-6-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]카르바모일]-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]-5-옥소피롤리딘-3-일 메틸 카르바메이트



[2286]

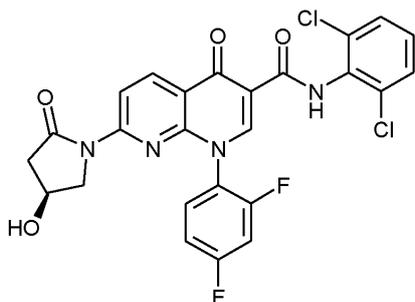
[2287] DCM 4 ml 중 실시예 175로부터의 화합물 100 mg (196 μmol)의 용액에 메틸카르바모일 클로라이드 18.3 mg (196 μmol), 4-디메틸아미노피리딘 4.8 mg (39 μmol) 및 트리에틸아민 30 μl (0.22 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마실 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하였다. 31.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 28%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2288] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.20 (d, 1H), 8.88-8.85 (m, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.51-8.45 (m, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 7.22-7.08 (m, 1H), 5.15-5.09 (m, 1H), 4.84-4.71 (m, 1H), 3.89-3.77 (m, 1H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[2289] LC-MS (방법 4): R_t = 3.27분; 568 [M+H] $^+$.

[2290] 실시예 201:

[2291] N-(2,6-디클로로페닐)-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2292]

[2293] GP2에 따라서, 실시예 81A로부터의 화합물 100 mg (153 μmol , 73.6% 순도)을 디옥산 2 ml 중 탄산세슘 74.8 mg (230 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 6.2 mg (28 μmol) 및 Xantphos 16 mg (28 μmol)의 존재 하에 (4S)-

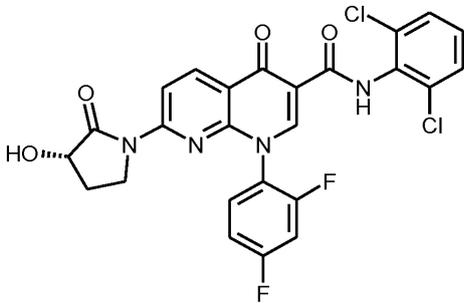
4-히드록시피롤리딘-2-온 15.5 mg (153 μmol)과 반응시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 최종적으로 정제용 박층 크로마토그래피 (디클로로메탄/메탄올 = 95/5, 20 x 20 cm 플레이트, 1 mm)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 UV 검출에 의해 가시화하고, 스크래치 오프하고, 실리카 겔로부터 에틸 아세테이트에 의해 용리시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔류물을 물/아세트니트릴로부터 동결건조시키고, 27.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 33%; 100% 순도)을 수득하였다.

[2294] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.7 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.57-8.52 (m, 1H), 7.96-7.86 (m, 1H), 7.67-7.57 (m, 3H), 7.42-7.33 (m, 2H), 5.33 (dd, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 1H).

[2295] LC-MS (방법 1): R_t = 1.03분; 545 [M+H]⁺.

[2296] 실시예 202:

[2297] N-(2,6-디클로로페닐)-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2298]

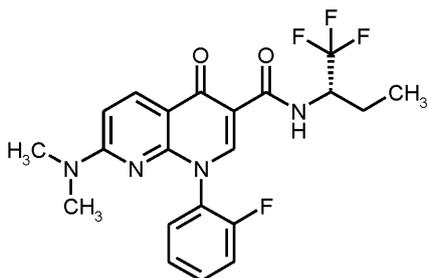
[2299] GP2에 따라서, 실시예 81A로부터의 화합물 150 mg (275 μmol, 88% 순도)을 디옥산 2.8 ml 중 탄산칼륨 56.9 mg (412 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 6.2 mg (27 μmol) 및 Xantphos 32 mg (55 μmol)의 존재 하에 (3S)-3-히드록시피롤리딘-2-온 27.8 mg (275 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배 (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 2회 정제하였다. 49.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 33%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2300] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.69 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.79 (d, 1H), 8.58-8.52 (m, 1H), 7.94-7.85 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 3H), 7.42-7.32 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.64-3.51 (m, 1H), 3.39-3.27 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.86-1.69 (m, 1H).

[2301] LC-MS (방법 3): R_t = 1.83분; 545 [M+H]⁺.

[2302] 실시예 203:

[2303] 7-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2304]

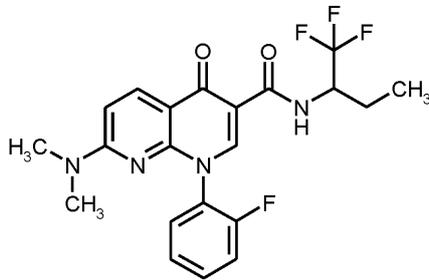
[2305] GP1에 따라서, 실시예 62A로부터의 화합물 100 mg (306 μmol)을 디메틸포름아미드 3.2 ml 중 HATU 116 mg (306 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 160 μl (917 μmol)의 존재 하에 (S)-2-트리플루오로메틸프로필아민 58.3 mg (458 μmol)과 반응시켰다. 반응물을 수성 1 M 염산 및 물 10 ml를 첨가함으로써 종결시키고, 침전물을 흡인 하에 여과하였다. 침전된 고체를 물로 세척하고, 고진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 2 ml에 녹이고, 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 87.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 65%; 99% 순도)을 수득하였다.

[2306] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.51 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 2.93 (br. s, 6H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.71-1.56 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

[2307] LC-MS (방법 3): R_t = 2.18분; 437 [M+H] $^+$.

[2308] 실시예 204:

[2309] rac-7-(디메틸아미노)-1-(2-플루오로페닐)-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2310]

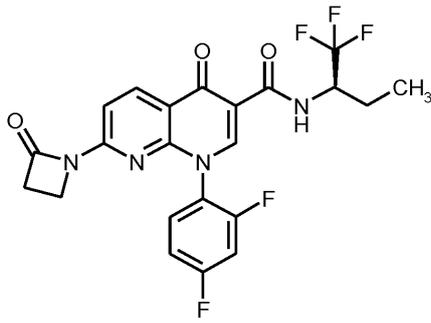
[2311] GP1에 따라서, 실시예 62A로부터의 화합물 100 mg을 디메틸포름아미드 3.2 ml 중 HATU 116 mg (306 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 160 μl (917 μmol)의 존재 하에 rac-2-트리플루오로메틸프로필아민 히드로클로라이드 75.0 mg (458 μmol)과 반응시켰다. 반응물을 수성 1 M 염산 및 물 10 ml를 첨가함으로써 종결시키고, 침전물을 흡인 하에 여과하였다. 침전된 고체를 물로 세척하고, 고진공 하에 밤새 건조시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 2 ml에 녹이고, 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 98.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 73%; 99% 순도)을 수득하였다.

[2312] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.51 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.76-7.69 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 2.93 (br. s, 6H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

[2313] LC-MS (방법 3): R_t = 2.14분; 437 [M+H] $^+$.

[2314] 실시예 205:

[2315] 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소아제티딘-1-일)-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2316]

[2317]

GP2에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 100 mg (224 μmol)을 90°C에서 톨루엔 5 ml 중 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐-클로로포름 착물 11.6 mg (0.011 mmol) 및 Xantphos 19 mg (34 μmol)의 존재 하에 아제티딘논 15.9 mg (224 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배) 및 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 18.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 17%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2318]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.20 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 7.90-7.82 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

[2319]

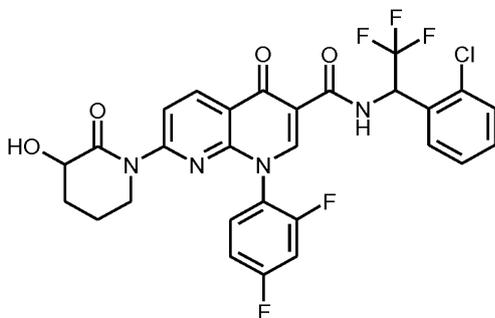
LC-MS (방법 3): R_t = 2.15분; 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2320]

실시예 206:

[2321]

rac-N-[(1R)-1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2322]

[2323]

GP2에 따라서, 실시예 73A로부터의 화합물 150 mg (273 μmol , 96% 순도)을 디옥산 2.7 ml 중 탄산칼륨 56.5 mg (409 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 6.1 mg (27 μmol) 및 Xantphos 32 mg (55 μmol)의 존재 하에 3-히드록시-2-피페리돈 31.4 mg (273 μmol)과 반응시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배) 및 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 69.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 42%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2324]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.29 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.19-8.10 (m, 1H), 7.93-7.77 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.40-7.31 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 1H), 5.53-5.46 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 1H).

[2325]

LC-MS (방법 3): R_t = 2.18분; 607 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2326]

표제 화합물 (라세미 부분입체이성질체 혼합물) 58 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 키랄셀 OZ-H 5 μm 250

x 20 mm; 용리액: 75% 에탄올, 25% 이소헥산; 온도: 40°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 거울상이성질체 부분입체이성질체로 분리하였다.

- [2327] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 14 mg의 부분입체이성질체 1 (거울상이성질체 A) ($R_t = 6.63$ 분, 12 mg (99% de)의 부분입체이성질체 2 (거울상이성질체 A) ($R_t = 7.71$ 분, 11 mg (99% de)의 부분입체이성질체 1 (거울상이성질체 B) ($R_t = 12.9$ 분, 및 18 mg (99%de)의 부분입체이성질체 2 (거울상이성질체 B) ($R_t = 18.3$ 분을 수득하였다.
- [2328] [분석용 HPLC: 칼럼: 키랄셀 OZ-H 5 μ m 250 x 4.6 mm; 용리액: 75% 에탄올, 25% 이소헥산; 온도: 40°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm]
- [2329] 부분입체이성질체 1 (거울상이성질체 A)을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 10.4 mg의 실시예 207로부터의 표제 화합물 (이론치의 6.2%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2330] 부분입체이성질체 2 (거울상이성질체 A)를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 8.4 mg의 실시예 208로부터의 표제 화합물 (이론치의 5%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2331] 부분입체이성질체 1 (거울상이성질체 B)을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 8.7 mg의 실시예 209로부터의 표제 화합물 (이론치의 5%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2332] 부분입체이성질체 2 (거울상이성질체 B)을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 11.4 mg의 실시예 210으로부터의 표제 화합물 (이론치의 6.8%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2333] 실시예 207:
- [2334] N-[(1R)-1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1, 거울상이성질체 A)
- [2335] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.29 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.92-7.77 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.40-7.31 (m, 1H), 6.53-6.43 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 1H).
- [2336] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.21$ 분; 607 [M+H] $^+$.
- [2337] 실시예 208:
- [2338] N-[(1R)-1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2, 거울상이성질체 A)
- [2339] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.29 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.91-7.78 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.40-7.31 (m, 1H), 6.53-6.43 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 1H).
- [2340] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.21$ 분; 607 [M+H] $^+$.
- [2341] 실시예 209:

[2342] N-[(1R)-1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 1, 거울상이성질체 B)

[2343] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.29 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.91-7.78 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.40-7.31 (m, 1H), 6.53-6.43 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 1H).

[2344] LC-MS (방법 3): R_t = 2.20분; 607 [M+H]⁺.

[2345] 실시예 210:

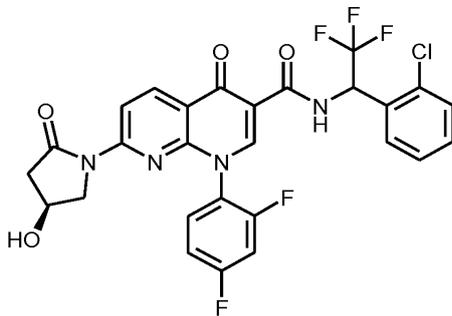
[2346] N-[(1R)-1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 2, 거울상이성질체 B)

[2347] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.29 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.18-8.11 (m, 1H), 7.92-7.77 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.40-7.31 (m, 1H), 6.53-6.43 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 4.26-4.18 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 1H).

[2348] LC-MS (방법 3): R_t = 2.21분; 607 [M+H]⁺.

[2349] 실시예 211:

[2350] N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2351]

[2352] GP2에 따라서, 실시예 73A로부터의 화합물 750 mg (1.36 mmol, 96% 순도)을 디옥산 14 ml 중 탄산칼륨 283 mg (2.04 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 30.6 mg (136 μmol) 및 Xantphos 158 mg (273 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 138 mg (1.36 mmol)과 반응시켰다. 혼합물을 여과하고, 아세토니트릴을 통해 세척하고, 농축시키고, 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 555 mg의 표제 화합물 (이론치의 65%, 95% 순도)을 수득하였다.

[2353] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 7.93-7.76 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.41-7.32 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 1H), 5.37-5.27 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H).

[2354] LC-MS (방법 3): R_t = 2.13분; 593 [M+H]⁺.

[2355] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 550 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 키랄팩 AZ-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 50% 이소프로판올, 50% 이소헥산; 온도: 25°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 210 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[2356] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 229 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) R_t = 0.96분 및 235 mg

(99% de)의 부분입체이성질체 2 R_t = 1.44분을 수득하였다.

[2357] [분석용 HPLC: 칼럼: 키랄셀 AZ-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 50% 이소프로판올, 50% 이소헥산; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[2358] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴))에 의해 정제하고, 151.6 mg의 실시예 212로부터의 표제 화합물 (이론치의 19%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2359] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴))에 의해 정제하고, 151.7 mg의 실시예 213으로부터의 표제 화합물 (이론치의 19%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2360] 실시예 212:

[2361] N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 A)

[2362] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 7.91-7.78 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.41-7.33 (m, 1H), 6.52-6.42 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H).

[2363] LC-MS (방법 3): R_t = 2.07분; 593 [M+H]⁺.

[2364] 실시예 213:

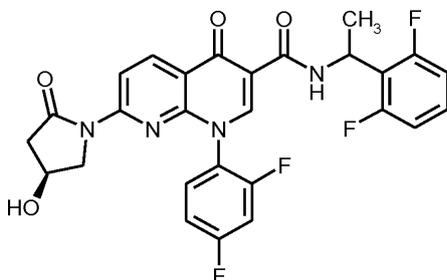
[2365] N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 B)

[2366] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 7.93-7.76 (m, 1H), 7.67-7.48 (m, 5H), 7.42-7.32 (m, 1H), 6.52-6.42 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H).

[2367] LC-MS (방법 3): R_t = 2.07분; 593 [M+H]⁺.

[2368] 실시예 214:

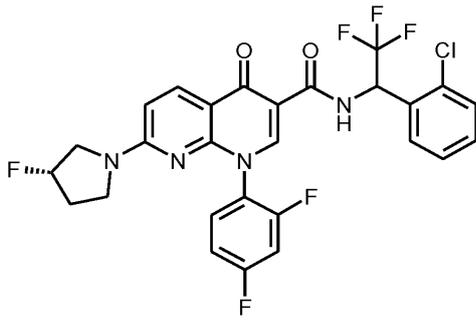
[2369] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2370]

[2371] GP1에 따라서, 실시예 63A로부터의 화합물 90 mg (0.15 mmol, 65% 순도)을 디메틸포름아미드 1.44 ml 중 HATU 55.4 mg (146 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 35.5 μl (204 μmol)의 존재 하에 rac-1-(2,6-디플루오로페닐)에틸아민 34.4 mg (219 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 51.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 65%; 100% 순도)을 수득하였다.

- [2372] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.54-10.48 (m, 1H), 8.75-8.67 (m, 2H), 8.53-8.46 (m, 1H), 7.89-7.75 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H), 7.43-7.30 (m, 2H), 7.16-7.05 (m, 2H), 5.68-5.56 (m, 1H), 5.35-5.26 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.57 (d, 3H).
- [2373] LC-MS (방법 1): R_t = 1.02분; 541 [M+H] $^+$.
- [2374] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 39 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 키랄팩 AZ-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 50% 이소프로판올, 50% 이소헥산; 온도: 25°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 210 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [2375] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 14.9 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) R_t = 1.14분 및 12.9 mg (99% de)의 부분입체이성질체 2 R_t = 1.81분을 수득하였다.
- [2376] [분석용 HPLC: 칼럼: 키랄셀 AZ-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 50% 이소프로판올, 50% 이소헥산; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm].
- [2377] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 14.3 mg의 실시예 215로부터의 화합물 (이론치의 18%; 100% 순도)을 수득하였다.
- [2378] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 9.8 mg의 실시예 216으로부터의 화합물 (이론치의 12%; 100% 순도)을 수득하였다.
- [2379] 실시예 215:
- [2380] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [2381] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.54-10.49 (m, 1H), 8.75-8.69 (m, 2H), 8.52-8.47 (m, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.15-7.07 (m, 2H), 5.68-5.56 (m, 1H), 5.35-5.25 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.57 (d, 3H).
- [2382] LC-MS (방법 1): R_t = 0.99분; 541 [M+H] $^+$.
- [2383] 실시예 216:
- [2384] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [2385] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.54-10.48 (m, 1H), 8.75-8.69 (m, 2H), 8.53-8.47 (m, 1H), 7.90-7.76 (m, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.16-7.07 (m, 2H), 5.68-5.57 (m, 1H), 5.31 (dd, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 1.57 (d, 3H).
- [2386] LC-MS (방법 1): R_t = 0.98분; 541 [M+H] $^+$.
- [2387] 실시예 217:
- [2388] N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2389]

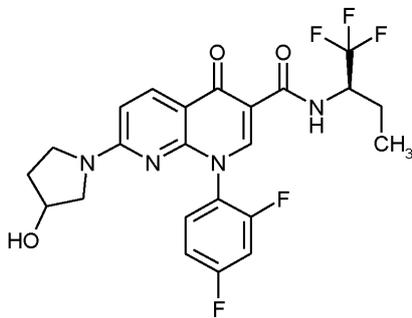
[2390] GP3에 따라서, 실시예 73A로부터의 화합물 150 mg (273 μmol , 96% 순도)을 디메틸포름아미드 2.7 ml 중 (S)-3-플루오로피롤리딘 히드록로라이드 41 mg (0.33 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 0.21 ml (1.2 mmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 아세토니트릴로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 142 mg의 표제 화합물 (이론치의 90%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2391] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.62 (d, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.88-7.70 (m, 1H), 7.65-7.45 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 1H), 6.88-6.77 (m, 1H), 6.50-6.40 (m, 1H), 5.55-5.23 (m, 1H), 3.84-3.06 (m, 4H), 2.34-1.96 (m, 2H).

[2392] LC-MS (방법 3): R_t = 2.40분; 581 [M+H] $^+$.

[2393] 실시예 218:

[2394] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2395]

[2396] GP1에 따라서, 실시예 88A로부터의 화합물 250 mg (626 μmol)을 디메틸포름아미드 6.3 ml 중 HATU 238 mg (626 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 153 μl (876 μmol)의 존재 하에 (2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 히드록로라이드 154 mg (939 μmol)과 반응시켰다. 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제한 후, 204 mg의 표제 화합물 (이론치의 66%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2397] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.53 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.86-7.75 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 5.10-4.87 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.43-4.21 (m, 1H), 3.60-3.01 (m, 4H), 2.09-1.56 (m, 4H), 0.97 (t, 3H).

[2398] LC-MS (방법 1): R_t = 1.05분; 497 [M+H] $^+$.

[2399] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 169.9 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 분리 방법: 칼럼: 키랄셀 OZ-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 25% 이소프로판올, 75% 이소헥산; 온도: 30 $^{\circ}\text{C}$; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 270 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[2400] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 88 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) R_t = 5.35분 및 75 mg

(97% de)의 부분입체이성질체 2 R_t = 5.91분을 수득하였다.

[2401] [분석용 HPLC: 칼럼: 키랄셀 OZ-H 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 30% 이소프로판올, 70% 이소헥산; 온도: 30°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 270 nm]

[2402] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 60 mg의 실시예 219로부터의 표제 화합물 (이론치의 19%; 97% 순도)을 수득하였다.

[2403] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 46 mg의 실시예 220으로부터의 표제 화합물 (이론치의 14%; 98% 순도)을 수득하였다.

[2404] 실시예 219:

[2405] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 1)

[2406] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.52 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.85-7.76 (m, 1H), 7.61-7.51 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 1H), 6.80-6.70 (m, 1H), 5.09-4.88 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.42-4.21 (m, 1H), 3.60-2.98 (m, 4H), 2.08-1.55 (m, 4H), 0.97 (t, 3H).

[2407] LC-MS (방법 1): R_t = 1.01분; 497 [M+H]⁺.

[2408] 실시예 220:

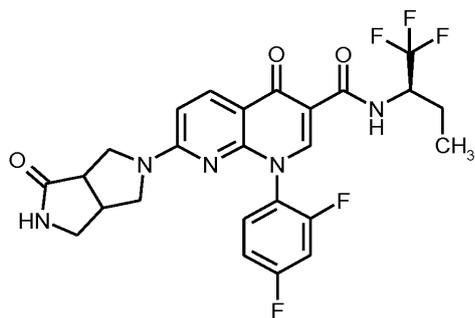
[2409] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 2)

[2410] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.53 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 1H), 7.36-7.28 (m, 1H), 6.80-6.71 (m, 1H), 5.08-4.87 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 4.43-4.22 (m, 1H), 3.58-3.00 (m, 4H), 2.08-1.57 (m, 4H), 0.97 (t, 3H).

[2411] LC-MS (방법 1): R_t = 1.05분; 497 [M+H]⁺.

[2412] 실시예 221:

[2413] 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-[4-옥소헥사히드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



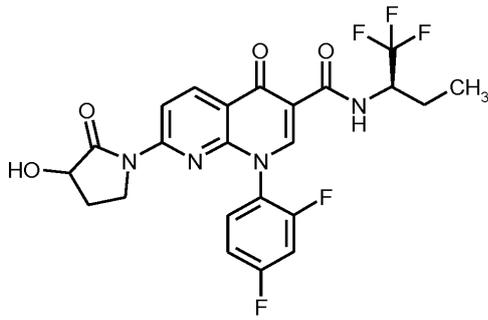
[2414]

[2415] THF 3 ml 중 실시예 83A로부터의 부분입체이성질체 혼합물 242 mg (381 μmol)의 용액에, 0°C에서, 염산 (디옥산 중 4M) 476 μl (1.90 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 30분 동안 및 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세트오니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트오니트릴에서 35분 90% 아세트오니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트오니트릴)에 의해 정제하고, 168 mg의 표제 화합물 (이론치의 83%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2416] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.87-7.70 (m, 2H), 7.63-7.52 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 6.87-6.70 (br. s, 1H), 4.80-4.66 (m, 1H), 3.92-2.88 (br. m, 8H),

1.94-1.81 (m, 1H), 1.70-1.56 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

- [2417] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.74$ 분; 536 [M+H]⁺.
- [2418] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 167 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 키랄팩 AD-H 5 μ m 250 x 20 mm; 용리액: 30% 이소프로판올, 70% 이소헥산; 온도: 25°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 230 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [2419] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 63.6 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 3.46$ 분 및 67.9 mg (99% de)의 부분입체이성질체 2 $R_t = 6.09$ 분을 수득하였다.
- [2420] [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 AD-3 3 μ m 30 x 4.6 mm; 용리액: 70% 이소프로판올, 50% 이소헥산; UV 검출: 220 nm].
- [2421] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 41 mg의 실시예 222로부터의 표제 화합물 (이론치의 20%, 100% 순도)을 수득하였다.
- [2422] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 38 mg의 실시예 223으로부터의 표제 화합물 (이론치의 18%, 100% 순도)을 수득하였다.
- [2423] 실시예 222:
- [2424] 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-[4-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [2425] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.86-7.73 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 6.87-6.71 (br. s, 1H), 4.80-4.68 (m, 1H), 3.93-2.89 (br. m, 8H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).
- [2426] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.97$ 분; 536 [M+H]⁺.
- [2427] 실시예 223:
- [2428] 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-[4-옥소헥사하이드로피롤로[3,4-c]피롤-2(1H)-일]-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [2429] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.86-7.73 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 6.87-6.70 (br. s, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 3.93-2.89 (br. m, 8H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).
- [2430] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.97$ 분; 536 [M+H]⁺.
- [2431] 실시예 224:
- [2432] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2433]

[2434] GP2에 따라서, 실시예 67A (97% 순도)로부터의 화합물 150 mg (326 μmol)을 디옥산 3 ml 중 탄산칼륨 67.7 mg (490 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 7.3 mg (33 μmol) 및 Xantphos 38 mg (65 μmol)의 존재 하에 rac-3-히드록시-2-피롤리딘-2-온 33.0 mg (326 μmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 여과하고, 아세토니트릴로 세척하고, 농축시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 92.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 55%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2435] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.56-8.49 (m, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.67-7.56 (m, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.63-3.49 (m, 1H), 3.37-3.23 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.96-1.59 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

[2436] LC-MS (방법 3): R_t = 1.88분; 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2437] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 90 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 키랄셀 OX-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 40% 에탄올, 60% 이소헥산; 온도: 30°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[2438] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 43 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) R_t = 8.76분 및 46 mg (99% de)의 부분입체이성질체 2 R_t = 10.65분을 수득하였다.

[2439] [분석용 HPLC: 칼럼: 키랄셀 OX-H 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 40% 에탄올, 60% 이소헥산; 온도: 30°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[2440] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 36.6 mg의 실시예 225로부터의 표제 화합물 (이론치의 22%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2441] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 36.7 mg의 실시예 226으로부터의 표제 화합물 (이론치의 22%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2442] 실시예 225:

[2443] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 1)

[2444] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.56-8.50 (m, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 1.96-1.60 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

[2445] LC-MS (방법 3): R_t = 1.86분; 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2446] 실시예 226:

[2447] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-

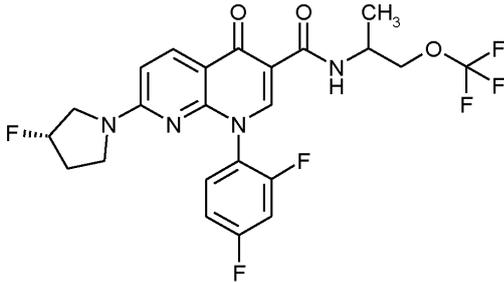
1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 2)

[2448] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.56-8.49 (m, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 1H), 3.38-3.24 (m, 1H), 2.37-2.26 (m, 1H), 1.96-1.60 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

[2449] LC-MS (방법 3): R_t = 1.87분; 511 [M+H] $^+$.

[2450] 실시예 227:

[2451] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2452]

[2453] GP3에 따라서, 실시예 74A로부터의 화합물 150 mg (325 μmol)을 디메틸포름아미드 1.45 ml 중 (S)-3-플루오로피롤리딘 히드로클로라이드 48.9 g (390 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 0.20 ml (1.1 mmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 아세토니트릴로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 141 mg의 표제 화합물 (이론치의 84%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2454] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.15 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.85-7.74 (m, 1H), 7.64-7.51 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 6.84-6.74 (m, 1H), 5.56-5.22 (m, 1H), 4.39-4.28 (m, 1H), 4.21-4.11 (m, 2H), 3.88-3.03 (m, 4H), 2.38-1.92 (m, 2H), 1.25 (d, 3H).

[2455] LC-MS (방법 3): R_t = 2.13분; 515 [M+H] $^+$.

[2456] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 135 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: OZ-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 50% 에탄올 (2% 디에틸아민), 50% 이소헥산; 온도: 25°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 210 nm 포함)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[2457] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 50 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) R_t = 1.02분 및 57 mg (92.3% de)의 부분입체이성질체 2 R_t = 1.33분을 수득하였다.

[2458] [분석용 HPLC: 칼럼: 키랄팩 OZ-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 50% 에탄올 (2% 디에틸아민 포함), 50% 이소헥산; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[2459] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 40.5 mg의 실시예 228로부터의 표제 화합물 (이론치의 24%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2460] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 46.7 mg의 실시예 229로부터의 표제 화합물 (이론치의 28%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2461] 실시예 228:

[2462] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[2463] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.15 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.63-7.52 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 1H), 6.83-6.75 (m, 1H), 5.55-5.24 (m, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.82-3.05 (m, 4H), 2.35-1.99 (m, 2H), 1.25 (d, 3H).

[2464] LC-MS (방법 3): R_t = 2.09분; 515 [M+H]⁺.

[2465] 실시예 229:

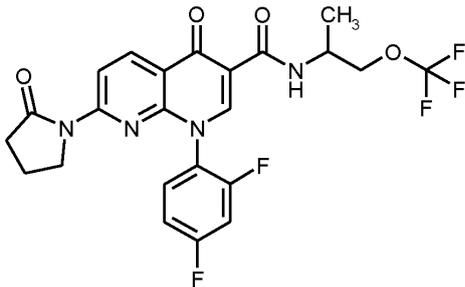
[2466] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[2467] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.15 (d, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.84-7.75 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 6.84-6.74 (m, 1H), 5.57-5.22 (m, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 2H), 3.83-3.03 (m, 4H), 2.36-1.92 (m, 2H), 1.25 (d, 3H).

[2468] LC-MS (방법 3): R_t = 2.08분; 515 [M+H]⁺.

[2469] 실시예 230:

[2470] rac-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-N-[1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2471]

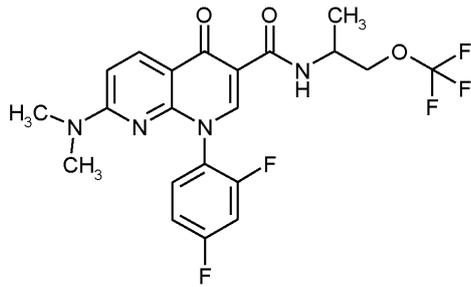
[2472] GP2에 따라서, 실시예 74A로부터의 화합물 150 mg (325 μmol)을 디옥산 4 ml 중 탄산칼륨 67.3 mg (487 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 13 mg (58 μmol) 및 Xantphos 34 mg (58 μmol)의 존재 하에 피롤리딘-2-온 27.6 mg (325 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 아세토니트릴 3 ml 및 물 0.5 ml 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 3.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 2%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2473] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.92 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.89-7.91 (m, 1H), 7.65-7.58 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 4.22-4.14 (m, 2H), 3.61-3.50 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.26 (d, 3H).

[2474] LC-MS (방법 3): R_t = 2.04분; 511 [M+H]⁺.

[2475] 실시예 231:

[2476] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(디메틸아미노)-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2477]

[2478]

GP1에 따라서, 실시예 36A로부터의 화합물 100 mg (290 μmol)을 디메틸포름아미드 3 ml 중 HATU 110 mg (290 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 151 μl (869 μmol)의 존재 하에 (+)-1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-아민 히드록로라이드 (광회전: $+10^\circ$, $c = 0.4000\text{g}/100\text{ml}$, MeOH, 20°C) 78.0 mg (434 μmol)과 반응시켰다. 수성 1M 염산 1 ml 및 물 10 ml를 첨가하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 밤새 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 80 mg의 표제 화합물 (비-라세미 혼합물) (이론치의 58%; 99% 순도)을 수득하였다.

[2479]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.15 (d, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.83-7.75 (m, 1H), 7.61-7.54 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 2.94 (br. s, 6H); 1.25 (d, 3H).

[2480]

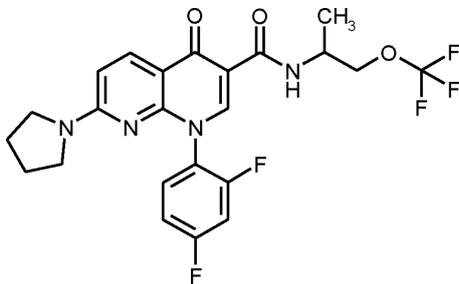
LC-MS (방법 1): $R_t = 1.12$ 분; 471 [M+H] $^+$.

[2481]

실시예 232:

[2482]

1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(피롤리딘-1-일)-N-[1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2483]

[2484]

GP1에 따라서, 실시예 57A로부터의 화합물 100 mg을 디메틸포름아미드 3 ml 중 HATU 102 mg (269 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 141 μl (808 μmol)의 존재 하에 (+)-1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-아민 히드록로라이드 (광회전: $+10^\circ$, $c = 0.4000\text{g}/100\text{ml}$, MeOH, 20°C) 72.5 mg (404 μmol)과 반응시켰다. 수성 1M 염산 1 ml 및 물 10 ml를 첨가하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 밤새 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 97 mg의 표제 화합물 (비-라세미 혼합물) (이론치의 72%; 99% 순도)을 수득하였다.

[2485]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.17 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.82-7.74 (m, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 4.39-4.29 (m, 1H), 4.21-4.12 (m, 2H), 3.50-3.35 (br. s, 2H), 3.23-3.02 (br. s, 2H), 2.01-1.73 (m, 4H), 1.25 (d, 3H).

[2486]

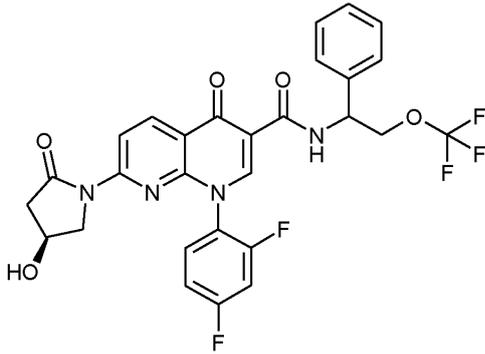
LC-MS (방법 1): $R_t = 1.21$ 분; 497 [M+H] $^+$.

[2487]

실시예 233:

[2488]

1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-페닐-2-(트리플루오로메톡시)에틸]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2489]

[2490]

GP2에 따라서, 실시예 75A (95% 순도)로부터의 화합물 200 mg (363 μmol)을 디옥산 3.6 ml 중 탄산칼륨 75.2 mg (544 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 8.1 mg (36 μmol) 및 Xantphos 42 mg (73 μmol)의 존재 하에 (S)-(-)-4-히드록시-2-피롤리디논 36.7 mg (363 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 2회 정제하고, 37.8 mg의 표제 화합물 (비-라세미 혼합물) (이론치의 18%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2491]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.60 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55-8.48 (m, 1H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.51-7.29 (m, 6H), 5.55-5.48 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.53-4.40 (m, 2H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.42-2.29 (m, 1H).

[2492]

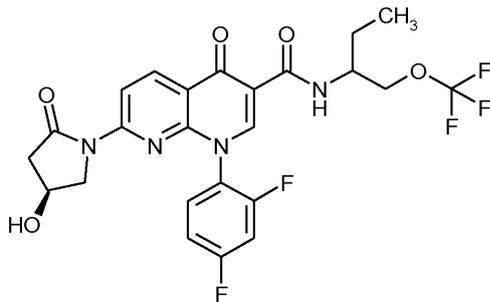
LC-MS (방법 3): R_t = 1.94분; 589 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2493]

실시예 234:

[2494]

1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2495]

[2496]

GP2에 따라서, 실시예 76A로부터의 화합물 100 mg (210 μmol)을 디옥산 2.1 ml 중 탄산세슘 103 mg (315 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 8.5 mg (38 μmol) 및 Xantphos 18 mg (31 μmol)의 존재 하에 (S)-(-)-4-히드록시-2-피롤리디논 21.2 mg (210 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배) 및 정제용 박층 크로마토그래피 (1 mm 실리카 플레이트, 20x20 cm, 시클로헥산/에틸 아세테이트 = 35/65)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 UV 검출에 의해 가시화하고, 스크래치 오프하고, 실리카 겔로부터 에틸 아세테이트에 의해 용리시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물/아세토니트릴로부터 동결건조시키고, 17 mg의 표제 화합물 (이론치의 15%; 100% 순도)을 수득하였다.

[2497]

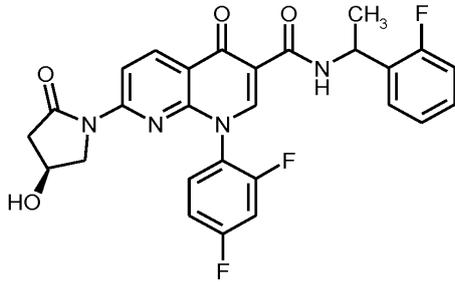
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 9.90 (d, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.53-8.47 (m, 1H), 7.92-7.81 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31-4.13 (m, 4H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.52-3.43 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 1.76-1.53 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

[2498]

LC-MS (방법 1): R_t = 0.99분; 541 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2499] 실시예 235:

[2500] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2-플루오로페닐)에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2501]

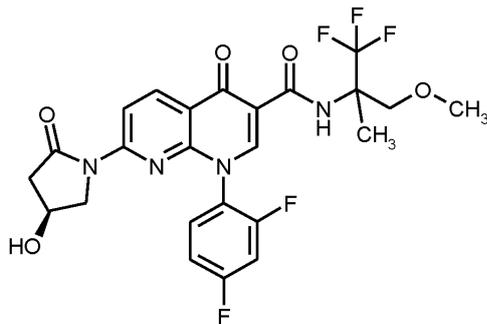
[2502] GP2에 따라서, 실시예 77A로부터의 화합물 97.0 mg (212 μmol)을 디옥산 2 ml 중 탄산세슘 104 mg (318 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 8.6 mg (38 μmol) 및 Xantphos 18 mg (31 μmol)의 존재 하에 (S)-(-)-4-히드록시-2-피롤리딘논 21.4 mg (212 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 아세토니트릴/물로부터 동결건조시켰다. 45.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 41%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2503] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.33 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54-8.48 (m, 1H), 7.90-7.78 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.41-7.29 (m, 2H), 7.24-7.16 (m, 2H), 5.44-5.26 (m, 2H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H), 1.52 (d, 3H).

[2504] LC-MS (방법 1): R_t = 0.97분; 523 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2505] 실시예 236:

[2506] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로-3-메톡시-2-메틸프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2507]

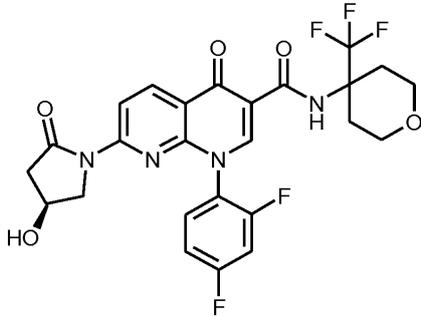
[2508] GP2에 따라서, 실시예 78A로부터의 화합물 110 mg (231 μmol)을 디옥산 2.3 ml 중 탄산세슘 96.9 mg (297 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 8.0 mg (36 μmol) 및 Xantphos 18 mg (31 μmol)의 존재 하에 (S)-(-)-4-히드록시-2-피롤리딘논 23.3 mg (231 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배) 및 정제용 박층 크로마토그래피 (1 mm 실리카 플레이트, 20x20 cm, 디클로로메탄/메탄올 = 95/5)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 UV 검출에 의해 가시화하고, 스크래치 오프하고, 실리카 겔로부터 에틸 아세테이트에 의해 용리시켰다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물/아세토니트릴로부터 동결건조시키고, 49 mg의 표제 화합물 (이론치의 39%; 100% 순도)을 수득하였다.

[2509] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.50 (br. s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54-8.48 (m, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 1H), 3.77-3.61 (m, 2H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 1.64 (s, 3H).

[2510] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.96$ 분; 541 $[M+H]^+$.

[2511] 실시예 237:

[2512] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[4-(트리플루오로메틸)테트라히드로-2H-피란-4-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2513]

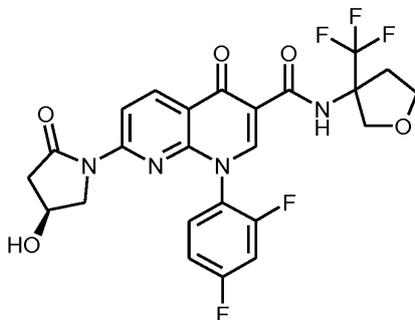
[2514] GP2에 따라서, 실시예 79A로부터의 화합물 106 mg (217 μmol)을 디옥산 2.3 ml 중 탄산세슘 106 mg (326 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 8.8 mg (39 μmol) 및 Xantphos 23 mg (39 μmol)의 존재 하에 (S)-(-)-4-히드록시-2-피롤리딘은 21.9 mg (217 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 및 정제용 박층 크로마토그래피 (1 mm 실리카 플레이트, 20x20 cm, 시클로헥산/에틸 아세테이트 = 1/1에 이어서 디클로로메탄/메탄올 = 90/10)에 의해 2회 정제하였다. 생성물 분획을 UV 검출에 의해 가시화하고, 스크래치 오프하고, 실리카 겔로부터 에틸 아세테이트 또는 디클로로메탄에 의해 용리시켰다. 혼합물을 미세 필터를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 물/아세트니트릴로부터 동결건조시키고, 42.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 35%; 99% 순도)을 수득하였다.

[2515] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.34 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.58-3.42 (m, 3H), 3.00-2.89 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 2H).

[2516] LC-MS (방법 4): $R_t = 2.83$ 분; 553 $[M+H]^+$.

[2517] 실시예 238:

[2518] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2519]

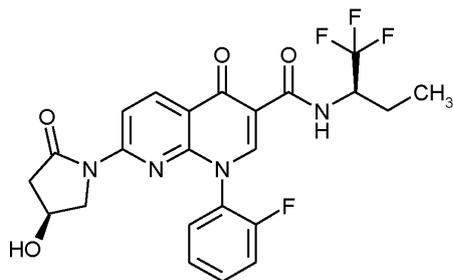
[2520] GP1에 따라서, 실시예 63A로부터의 화합물 82 mg (0.13 mmol, 65% 순도)을 디메틸포름아미드 1.3 ml 중 HATU 50.5 mg (133 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 32.0 μl (186 μmol)의 존재 하에 rac-3-(트리플루오로메틸)테트라히드로푸란-3-아민 30.9 mg (199 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 39.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 56%; 100% 순도)을 수득하였다.

[2521] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.62 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.55-8.50 (m, 1H), 7.91-7.81 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.34-4.25 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.71-3.61 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H).

[2522] LC-MS (방법 1): R_t = 0.90분; 539 [M+H] $^+$.

[2523] 실시예 239:

[2524] 1-(2-플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2525]

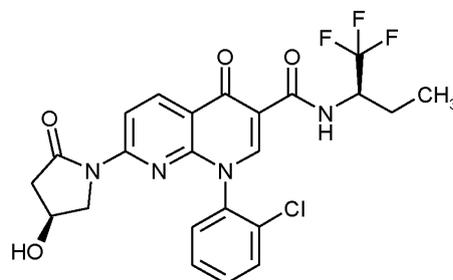
[2526] GP2에 따라서, 실시예 82A로부터의 화합물 130 mg (304 μmol)을 디옥산 6 ml 중 탄산세슘 149 mg (456 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 12 mg (55 μmol) 및 Xantphos 63.3 mg (109 μmol)의 존재 하에 (S)-(-)-4-히드록시-2-피롤리디논 30.7 mg (304 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 아세트오니트릴 3 ml 및 물 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트오니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트오니트릴에서 35분 90% 아세트오니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트오니트릴)에 의해 정제하고, 51.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 35%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2527] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.23 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55-8.49 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.57-7.43 (m, 2H), 5.32 (dd, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.99-2.87 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[2528] LC-MS (방법 1): R_t = 0.96분; 493 [M+H] $^+$.

[2529] 실시예 240:

[2530] 1-(2-클로로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (회전장애이성질체 혼합물)



[2531]

[2532] GP1에 따라서, 실시예 64A로부터의 화합물 30 mg (75 μmol)을 디메틸포름아미드 0.8 ml 중 HATU 29 mg (75 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 39 μl (0.23 mmol)의 존재 하에 (R)-1,1,1-트리플루오로-2-부틸아민 히드로클로라이드 18.4 mg (113 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 아세트오니트릴 1 ml 및 물 0.5 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트오니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트오니트릴에서 35분 90% 아세트오니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트오니트릴)에 의해 정제하고, 23

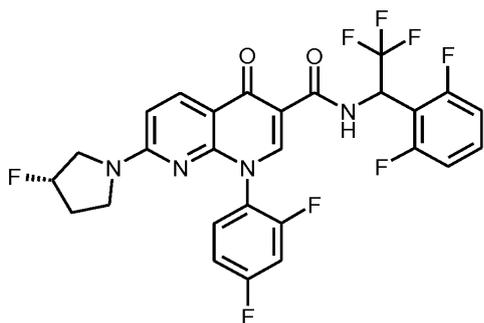
mg의 표제 화합물 (이론치의 60%, 99% 순도)을 수득하였다 (회전장애이성질체 혼합물로서).

[2533] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.25 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.70-7.59 (m, 2H), 5.31 (dd, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 1H), 3.61-3.52 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 3H).

[2534] LC-MS (방법 1): R_t = 1.00분; 509 [M+H] $^+$.

[2535] 실시예 241:

[2536] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2537]

[2538] GP3에 따라서, 실시예 80A로부터의 화합물 150 mg (283 μmol)을 디메틸포름아미드 1.3 ml 중 (S)-3-플루오로피롤리딘 히드로클로라이드 43 mg (0.28 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 0.17 ml (0.99 mmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 40 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 40분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제 하고, 119 mg의 표제 화합물 (이론치의 72%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2539] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 11.61 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.89-7.69 (m, 1H), 7.67-7.51 (m, 2H), 7.38-7.25 (m, 3H), 6.82 (br. d, 1H), 6.49-6.38 (m, 1H), 5.57-5.23 (m, 1H), 3.86-3.44 (m, 3H), 3.25-3.01 (m, 1H), 2.32-2.08 (m, 2H).

[2540] LC-MS (방법 1): R_t = 1.31분; 583 [M+H] $^+$.

[2541] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 131 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IC 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% 디에틸아민; 온도: 40 $^{\circ}\text{C}$; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[2542] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 57 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) R_t = 4.13분 및 58 mg (99% de)의 부분입체이성질체 2 R_t = 5.55분을 수득하였다.

[2543] [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IC 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 50% 이소헥산, 50% 에탄올 + 0.2% 디에틸아민; 온도: 40 $^{\circ}\text{C}$; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 235 nm]

[2544] 실시예 242:

[2545] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[2546] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 11.61 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.89-7.69 (m, 1H), 7.68-7.51 (m, 2H), 7.37-7.23 (m, 3H), 6.88-6.73 (m, 1H), 6.50-6.34 (m, 1H), 5.57-5.21 (m, 1H), 3.87-3.34 (m, 3H), 3.22-3.01 (m, 1H), 2.34-1.94 (m, 2H).

[2547] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.36$ 분; 583 [M+H]⁺.

[2548] 실시예 243:

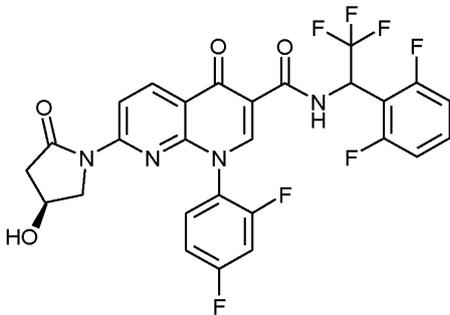
[2549] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 2)

[2550] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 11.61 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.90-7.69 (m, 1H), 7.67-7.49 (m, 2H), 7.38-7.26 (m, 3H), 6.82 (br. d, 1H), 6.49-6.37 (m, 1H), 5.58-5.21 (m, 1H), 3.86-3.34 (m, 3H), 3.24-3.00(m, 1H), 2.34-1.97 (m, 2H).

[2551] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.34$ 분; 583 [M+H]⁺.

[2552] 실시예 244:

[2553] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2554]

[2555] GP2에 따라서, 실시예 80A로부터의 화합물 200 mg (377 μmol)을 디옥산 3.4 ml 중 탄산칼륨 78.3 mg (566 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 17 mg (75 μmol) 및 Xantphos 44 mg (75 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 45.8 mg (453 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 40 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.1% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 40분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 168 mg의 표제 화합물 (이론치의 75%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2556] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 11.37 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.94-7.75 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.42-7.26 (m, 3H), 6.50-6.39 (m, 1H), 5.37-5.26 (m, 1H), 4.28 (br. d, 1H), 3.73-3.60 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.01-2.87 (m, 1H), 2.42-2.31 (m, 1H).

[2557] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.01$ 분; 595 [M+H]⁺.

[2558] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 133 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 ID 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 80% 이소헥산, 20% 에탄올; 온도: 23°C; 유량: 30 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[2559] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 53.9 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 2.12$ 분 및 52.2 mg (99% de)의 부분입체이성질체 2 $R_t = 3.03$ 분을 수득하였다.

[2560] [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 ID-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 80% 이소헥산, 20% 에탄올; 온도: 30°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[2561] 실시예 245:

[2562] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 1)

[2563] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 11.37 (d, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.92-7.76 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 3H), 6.50-6.39 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.28 (br. d, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.46 (t, 1H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.37 (dd, 1H).

[2564] LC-MS (방법 3): R_t = 2.01분; 595 [M+H] $^+$.

[2565] 실시예 246:

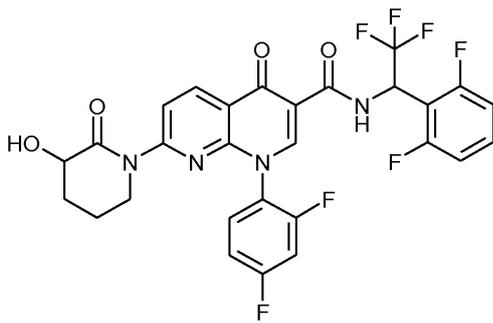
[2566] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 2)

[2567] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 11.37 (dd, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.95-7.75 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 3H), 6.50-6.38 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.31-4.25 (br. d, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.37 (dd, 1H).

[2568] LC-MS (방법 3): R_t = 2.00분; 595 [M+H] $^+$.

[2569] 실시예 247:

[2570] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[3-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2571]

[2572] GP2에 따라서, 실시예 80A로부터의 화합물 150 mg (283 μmol)을 디옥산 2.5 ml 중 탄산칼륨 58.7 mg (425 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 13 mg (57 μmol) 및 Xantphos 33 mg (57 μmol)의 존재 하에 rac-3-히드록시피페리딘-2-온 39.1 mg (340 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 40 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.1% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 40분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 102 mg의 표제 화합물 (이론치의 59%, 100% 순도)을 수득하였다.

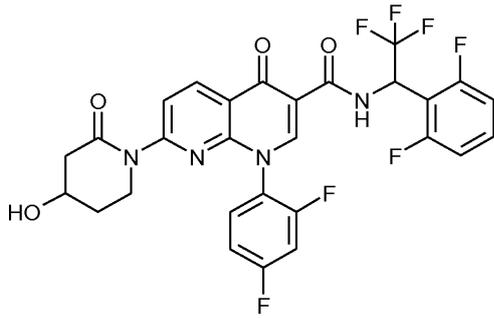
[2573] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 11.34 (br. d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.94-7.75 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.41-7.27 (m, 3H), 6.51-6.39 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 3.71-3.58 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.86-1.71 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 1H).

[2574] LC-MS (방법 3): R_t = 2.11분; 609 [M+H] $^+$.

[2575] 표제 화합물 (라세미 부분입체이성질체 혼합물) 91.2 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5 μm 250 x 30 mm; 용리액: 50% 이소헥산, 20% 에탄올; 온도: 25 $^{\circ}\text{C}$; 유량: 50 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 거울상이성질체 부분입체이성질체로 분리하였다.

[2576] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 17.8 mg의 부분입체이성질체 1 (96.5% de) R_t = 3.19분, 14.5 mg (95% de)의 부분입체이성질체 2 R_t = 4.21분, 17.4 mg (97% de)의 부분입체이성질체 3 R_t = 6.11분, 및 14.5 mg (97%de)의 부분입체이성질체 4 R_t = 10.80분을 수득하였다.

- [2577] [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 AZ-3 3 μ m 50 x 4.6 mm; 용리액: 50% 이소헥산, 50% 에탄올; 온도: 30°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm]
- [2578] 실시예 248:
- [2579] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[3-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [2580] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 11.34 (br. d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.17-8.10 (m, 1H), 7.93-7.76 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 3H), 6.51-6.39 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.71-3.59 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.71-1.58 (m, 1H).
- [2581] LC-MS (방법 3): R_t = 2.12분; 609 [M+H] $^+$.
- [2582] 실시예 249:
- [2583] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[3-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [2584] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 11.37-11.31 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.94-7.75 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 3H), 6.51-6.38 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 4.27-4.16 (m, 1H), 3.72-3.58 (m, 1H), 3.53-3.39 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.72-1.57 (m, 1H).
- [2585] LC-MS (방법 3): R_t = 2.13분; 609 [M+H] $^+$.
- [2586] 실시예 250:
- [2587] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[3-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (제3 부분입체이성질체)
- [2588] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 11.37-11.31 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.13 (dd, 1H), 7.94-7.75 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 3H), 6.51-6.39 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 4.26-4.17 (m, 1H), 3.72-3.59 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 2.12-2.01 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 1H).
- [2589] LC-MS (방법 3): R_t = 2.12분; 609 [M+H] $^+$.
- [2590] 실시예 251:
- [2591] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[3-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (제4 부분입체이성질체)
- [2592] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 11.34 (br. d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.17-8.09 (m, 1H), 7.93-7.76 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 3H), 6.51-6.39 (m, 1H), 5.52-5.46 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.54-3.41 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.70-1.58 (m, 1H).
- [2593] LC-MS (방법 3): R_t = 2.13분; 609 [M+H] $^+$.
- [2594] 실시예 252:
- [2595] rac-1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[4-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2596]

[2597] GP2에 따라서, 실시예 80A로부터의 화합물 150 mg (283 μmol)을 디옥산 2.5 ml 중 탄산칼륨 58.7 mg (425 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 13 mg (57 μmol) 및 Xantphos 33 mg (57 μmol)의 존재 하에 rac-4-히드록시피페리딘-2-온 39.1 mg (340 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 40 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.1% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 40분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 113 mg의 표제 화합물 (이론치의 65%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2598] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11.38-11.31 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.15-8.08 (m, 1H), 7.94-7.76 (m, 1H), 7.68-7.56 (m, 2H), 7.41-7.24 (m, 3H), 6.51-6.38 (m, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.46-2.37 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H).

[2599] LC-MS (방법 3): R_t = 2.12분; 609 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2600] 표제 화합물 (라세미 부분입체이성질체 혼합물) 100 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 ID 5 μm 250 x 50 mm; 용리액: 50% 이소헥산, 20% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 거울상이성질체 부분입체이성질체로 분리하였다.

[2601] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 22 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) R_t = 8.70분, 24 mg (99% de)의 부분입체이성질체 2 R_t = 11.80분, 24 mg (99.5% de)의 부분입체이성질체 3 R_t = 6.47분, 및 24 mg (99.5%de)의 부분입체이성질체 4 R_t = 5.94분을 수득하였다.

[2602] [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OZ-H 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 50% 이소헥산, 50% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[2603] 실시예 253:

[2604] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[4-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[2605] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11.39-11.31 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 7.94-7.76 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.41-7.27 (m, 3H), 6.51-6.39 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 1H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H).

[2606] LC-MS (방법 3): R_t = 1.99분; 609 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2607] 실시예 254:

[2608] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[4-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[2609] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 11.34 (br. d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 7.93-7.76 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.40-7.26 (m, 3H), 6.50-6.39 (m, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.12-

4.01 (m, 1H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.47-2.37-(m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.78-1.66 (m, 1H).

[2610] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.00$ 분; 609 [M+H]⁺.

[2611] 실시예 255:

[2612] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[4-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (제3 부분입체이성질체)

[2613] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 11.38-11.32 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.16-8.07 (m, 1H), 7.95-7.75 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.41-7.26 (m, 3H), 6.51-6.39 (m, 1H), 5.11-5.02 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.69-3.58 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.48-2.37 (m, 1H), 2.00-1.88 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H).

[2614] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.99$ 분; 609 [M+H]⁺.

[2615] 실시예 256:

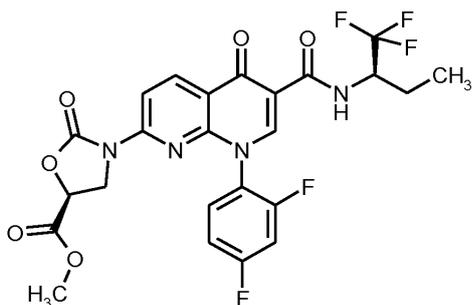
[2616] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[4-히드록시-2-옥소피페리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (제4 부분입체이성질체)

[2617] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 11.35 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.15-8.09 (m, 1H), 7.93-7.77 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 3H), 6.50-6.39 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 4.11-4.02 (m, 1H), 3.68-3.58 (m, 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.78-1.67 (m, 1H).

[2618] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.00$ 분; 609 [M+H]⁺.

[2619] 실시예 257:

[2620] 메틸 (5S)-3-[8-(2,4-디플루오로페닐)-5-옥소-6-((2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일)카르바모일]-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-카르복실레이트



[2621]

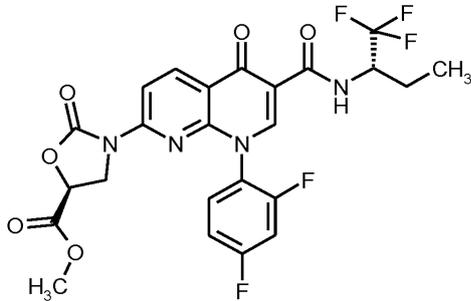
[2622] GP2에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 100 mg (224 μmol)을 1,4-디옥산 2 ml 중 탄산칼륨 46.5 mg (269 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 10 mg (45 μmol) 및 Xantphos 26 mg (45 μmol)의 존재 하에 실시예 96으로부터의 화합물 39.1 mg (269 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 아세트니트릴 및 물로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 40 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 40분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 101 mg의 표제 화합물 (이론치의 81%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2623] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.98 (t, 3H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.84-1.95 (m, 1H), 3.73 (d, 3H), 3.77-3.89 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 1H), 4.70-4.83 (m, 1H), 5.23-5.32 (m, 1H), 7.37 (td, 1H), 7.63 (br. t, 1H), 7.82-7.93 (m, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 10.18 (d, 1H).

[2624] LC-MS (방법 2): $R_t = 2.07$ 분; 555 $[M+H]^+$.

[2625] 실시예 258:

[2626] 메틸 (5S)-3-[8-(2,4-디플루오로페닐)-5-옥소-6-[[[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]카르바모일]-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-카르복실레이트



[2627]

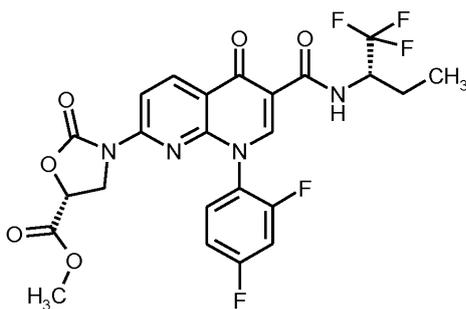
[2628] GP2에 따르면, 실시예 68A로부터의 화합물 500 mg (1.12 mmol, 94% 순도)를 1,4-디옥산 10 ml 중 탄산칼륨 233 mg (1.68 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 50.4 mg (224 μ mol) 및 Xantphos 130 mg (224 μ mol)의 존재 하에 실시예 96으로부터의 화합물 195 mg (1.35 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 아세토니트릴 및 물로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 40 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 40분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 504 mg의 표제 화합물 (이론치의 81%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2629] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.98 (t, 3H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.83-1.97 (m, 1H), 3.73 (d, 3H), 3.77-3.89 (m, 1H), 3.96-4.08 (m, 1H), 4.70-4.85 (m, 1H), 5.22-5.31 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 1H), 7.63 (td, 1H), 7.88 (td, 1H), 8.26 (t, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.18 (d, 1H).

[2630] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.13$ 분; 555 $[M+H]^+$.

[2631] 실시예 259:

[2632] 메틸 (5R)-3-[8-(2,4-디플루오로페닐)-5-옥소-6-[[[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]카르바모일]-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-카르복실레이트



[2633]

[2634] GP2에 따라서, 실시예 68A로부터의 화합물 500 mg (1.12 mmol, 94% 순도)를 1,4-디옥산 10 ml 중 탄산칼륨 233 mg (1.68 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 50.4 mg (224 μ mol) 및 Xantphos 130 mg (224 μ mol)의 존재 하에 실시예 99 195 mg (1.35 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 아세토니트릴 및 물로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 40 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 40분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 497 mg의 표제 화합물 (이론치의 80%, 100% 순도)을 수득하였다.

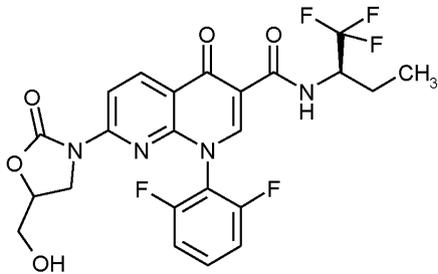
[2635] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.98 (t, 3H), 1.59-1.74 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H), 3.73 (d, 3H), 3.77-3.89 (m, 1H), 3.96-4.09 (m, 1H), 4.70-4.84 (m, 1H), 5.23-5.32 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 1H), 7.57-

7.68 (m, 1H), 7.82-7.94 (m, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.75 (d, 1H), 10.18 (d, 1H), 8.86 (d, 1H).

[2636] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.14$ 분; 555 $[M+H]^+$.

[2637] 실시예 260:

[2638] rac-1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[5-(히드록시메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2639]

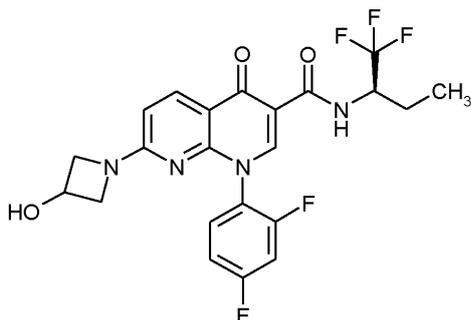
[2640] GP2에 따라서, 실시예 86A로부터의 화합물 40 mg (89.7 μmol , 99% 순도)을 1,4-디옥산 1 ml 중 탄산칼륨 18.6 mg (135 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 4.0 mg (18 μmol) 및 Xantphos 10 mg (18 μmol)의 존재 하에 rac-5-(히드록시메틸)-1,3-옥사졸리딘-2-온 12.6 mg (108 μmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세토니트릴 및 물로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μm , 125 x 40 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 40분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 추가적으로 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 10 mg의 표제 화합물 (이론치의 21%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2641] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.98 (t, 3H), 1.59-1.75 (m, 1H), 1.83-1.96 (m, 1H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.56-3.66 (m, 1H), 3.75 (t, 1H), 4.62-4.71 (m, 1H), 4.72-4.83 (m, 1H), 5.18 (t, 1H), 7.39-7.50 (m, 2H), 7.69-7.80 (m, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 10.12 (d, 1H).

[2642] LC-MS (방법 2): $R_t = 1.88$ 분; 527 $[M+H]^+$.

[2643] 실시예 261:

[2644] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3-히드록시아제티딘-1-일)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2645]

[2646] GP3에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 50.0 mg (112 μmol)을 디메틸포름아미드 0.5 ml 중 3-히드록시아제티딘 히드록로라이드 14.7 mg (135 μmol) 및 N,N-디이소프로필아민 68 μl (0.39 mmol)와 반응시켰다. 반응 용액을 아세토니트릴 및 물 각각 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 40분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 50.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 93%, 99% 순도)을 수득하였다.

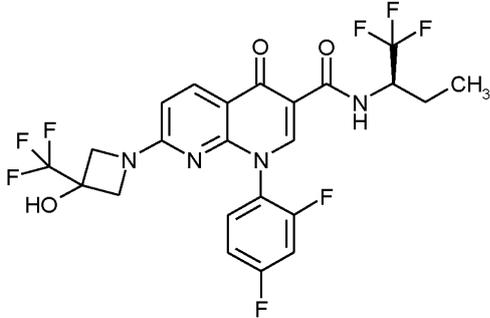
[2647] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.96 (t, 3H), 1.57-1.70 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 3.50-3.81

(br. m, 2H), 3.89-4.32 (br. m, 2H), 4.49-4.57 (m, 1H), 4.67-4.80 (m, 1H), 5.72 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H), 7.75-7.84 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 10.48 (d, 1H).

[2648] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.00$ 분; 483 $[M+H]^+$.

[2649] 실시예 262:

[2650] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2651]

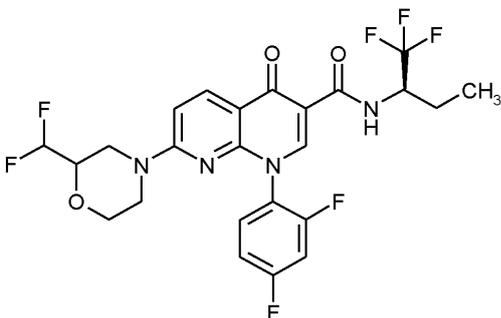
[2652] GP3에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 50.0 mg (112 μmol)을 디메틸포름아미드 0.5 ml 중 3-(트리플루오로메틸)아제티딘-3-올 19.0 mg (135 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 68 μl (0.39 mmol)과 반응시켰다. 반응 용액을 아세트니트릴 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 40분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 51.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 83%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2653] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.57-1.71 (m, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 3.67-4.51 (br. m, 4H), 4.68-4.81 (m, 1H), 6.75 (d, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.66 (s, 1H), 10.42 (d, 1H).

[2654] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.14$ 분; 551 $[M+H]^+$.

[2655] 실시예 263:

[2656] 7-[2-(디플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



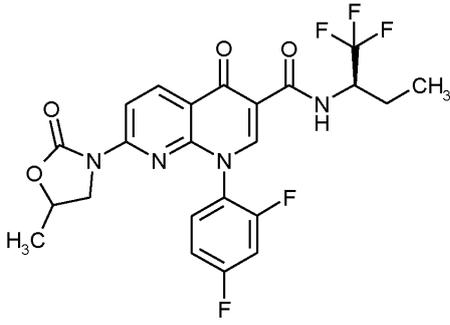
[2657]

[2658] GP3에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 100 mg (224 μmol)을 디메틸포름아미드 1 ml 중 rac-2-(디플루오로메틸)모르폴린 36.9 mg (269 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 137 μl (785 μmol)와 반응시켰다. 반응 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 40분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 103 mg의 표제 화합물 (이론치의 83%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2659] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.57-1.71 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 1H), 2.83-2.96 (m,

1H), 3.05-3.16 (m, 1H), 3.48-3.58 (m, 1H), 3.63-3.74 (m, 1H), 3.91-4.04 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 1H), 4.70-4.79 (m, 1H), 6.02 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.48-7.70 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.66-8.69 (m, 1H), 10.43 (d, 1H).

- [2660] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.19$ 분; 547 [M+H]⁺.
- [2661] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 98 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX-H 5 μ m 250 x 20 mm; 용리액: 25% 에탄올, 75% 이소헥산; 온도: 40°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [2662] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 46 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 6.27$ 분 및 46 mg (99% de)의 부분입체이성질체 2 $R_t = 7.92$ 분을 수득하였다.
- [2663] [분석용 HPLC: 칼럼: 키랄셀 OX-3 5 μ m 50 x 4.6 mm; 용리액: 30% 에탄올, 70% 이소헥산; 온도: 30°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]
- [2664] 부분입체이성질체 1 (실시에 264)을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 38.4 mg의 실시에 264로부터의 표제 화합물 (이론치의 31%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2665] 부분입체이성질체 2 (실시에 265)를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 40.1 mg의 실시에 265로부터의 표제 화합물 (이론치의 32%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2666] 실시에 264:
- [2667] 7-[2-(디플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [2668] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.57-1.71 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 1H), 2.82-2.97 (m, 1H), 3.04-3.17 (m, 1H), 3.47-3.59 (m, 1H), 3.63-3.75 (m, 1H), 3.91-4.04 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 1H), 4.68-4.81 (m, 1H), 6.02 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.27-7.36 (m, 1H), 7.48-7.60 (m, 1H), 7.77-7.85 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 10.43 (d, 1H).
- [2669] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.20$ 분; 547 [M+H]⁺.
- [2670] 실시에 265:
- [2671] 7-[2-(디플루오로메틸)모르폴린-4-일]-1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [2672] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.57-1.71 (m, 1H), 1.81-1.95 (m, 1H), 2.82-2.96 (m, 1H), 3.04-3.16 (m, 1H), 3.46-3.58 (m, 1H), 3.62-3.75 (m, 1H), 3.89-4.04 (m, 2H), 4.07-4.16 (m, 1H), 4.67-4.81 (m, 1H), 6.02 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.26-7.36 (m, 1H), 7.47-7.60 (m, 1H), 7.77-7.86 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.67 (d, 1H), 10.43 (d, 1H).
- [2673] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.20$ 분; 547 [M+H]⁺.
- [2674] 실시에 266:
- [2675] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[5-메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2676]

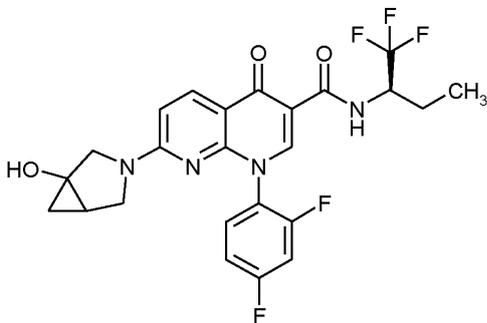
[2677] GP2에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 100 mg (222 μmol)을 1,4-디옥산 2 ml 중 탄산칼륨 36.8 mg (266 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 3.5 mg (16 μmol) 및 Xantphos 26 mg (44 μmol)의 존재 하에 rac-5-메틸-1,3-옥사졸리딘-2-온 26.9 mg (266 μmol)과 반응시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 아세토니트릴 3 ml 및 DMSO 1 ml에 녹였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조시키고, 24.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 21.6%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2678] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.98 (t, 3H). 1.31-1.40 (m, 3H), 1.60-1.72 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 3.83-3.95 (m, 1H), 4.69-4.84 (m, 2H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.55-7.66 (m, 1H), 7.82-7.92 (m, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.21 (d, 1H).

[2679] LC-MS (방법 1): R_t = 1.14분; 511 [M+H] $^+$.

[2680] 실시예 267:

[2681] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2682]

[2683] GP3에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 50.0 mg (112 μmol)을 디메틸포름아미드 0.5 ml 중 rac-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-올 히드록로클라이드 19.2 mg (135 μmol) 및 N,N-디이소프로필아민 68.0 μl (393 μmol)와 반응시켰다. 반응 용액을 아세토니트릴 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 40분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 41.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 72%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2684] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.32-0.50 (m, 1H). 0.89-1.09 (m, 4H), 1.50-1.72 (m, 2H), 1.81-1.94 (m, 1H), 3.04-3.95 (m, 4H), 4.66-4.81 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 6.66-6.82 (m, 1H), 7.27-7.38 (m, 1H), 7.52-7.66 (m, 1H), 7.75-7.86 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 10.48 (d, 1H).

[2685] LC-MS (방법 3): R_t = 1.98분; 509 [M+H] $^+$.

[2686] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 35 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OZ-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 25% 2-프로판올, 75% 이소헥산; 온도: 25°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 210 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[2687] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 15.4 mg의 부분입체이성질체 1 (100% de) $R_t = 1.34$ 분 및 20.1 mg (97% de)의 부분입체이성질체 2 $R_t = 1.59$ 분을 수득하였다.

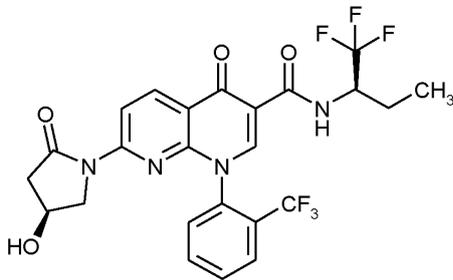
[2688] [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 OZ-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 20% 에탄올, 80% 이소헥산; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm].

[2689] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 8.8 mg의 실시예 314로부터의 표제 화합물 (이론치의 15%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2690] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 8.4 mg의 실시예 315로부터의 표제 화합물 (이론치의 15%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2691] 실시예 268:

[2692] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (회전장애이성질체 혼합물)



[2693]

[2694] A: GP2에 따라서, 실시예 92A로부터의 화합물 55.0 mg (115 μmol)을 1,4-디옥산 2.3 ml 중 탄산세슘 56.3 mg (173 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 4.7 mg (21 μmol) 및 Xantphos 24 mg (41 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 11.6 mg (115 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물을 아세토니트릴 3 ml 및 물 0.5 ml로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 22 mg의 표제 화합물 (이론치의 35%, 99% 순도)을 회전장애이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[2695] B: A에 기재된 실험 절차와 유사하게, 실시예 93A로부터의 화합물 56 mg (117 μmol)을 1,4-디옥산 2.3 ml 중 탄산세슘 57.3 mg (176 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 4.7 mg (21 μmol) 및 Xantphos 24 mg (41 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 11.9 mg (117 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물을 아세토니트릴 3 ml 및 물 0.5 ml로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 27 mg의 표제 화합물 (이론치의 42%, 99% 순도)을 회전장애이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

[2696] C: 회전장애이성질체 A 및 B의 혼합물을 합한 다음, 합한 배치를 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OZ-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 30% 에탄올, 70% 이소헥산; 온도: 25°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 회전장애이성질체로 분리하였다.

[2697] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 22 mg의 회전장애이성질체 1 (90% de) $R_t = 3.99$ 분 및 18 mg (83% de)의 회전장애이성질체 2 $R_t = 4.79$ 분을 수득하였다.

[2698] [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 30% 에탄올, 70% 이소헥산, 0.2% 디에틸아민; 온도: 50°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 270 nm 포함]

[2699] 회전장애이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토

니트릴))에 의해 정제하고, 16.8 mg의 실시예 269로부터의 표제 화합물 (이론치의 26.6%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2700] 회전장애이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세트오니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트오니트릴에서 35분 90% 아세트오니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트오니트릴))에 의해 정제하고, 20.1 mg의 실시예 270으로부터의 표제 화합물 (이론치의 32%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2701] 실시예 269:

[2702] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (회전장애이성질체 1)

[2703] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.59-1.73 (m, 1H), 1.83-1.95 (m, 1H), 2.32 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 3.47 (dd, 1H), 4.17-4.23 (m, 1H), 4.70-4.82 (m, 1H), 5.27 (d, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.95-8.00 (m, 1H), 8.02-8.07 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 10.24 (d, 1H).

[2704] LC-MS (방법 3): R_t = 1.88분; 543 [M+H]⁺.

[2705] 실시예 270:

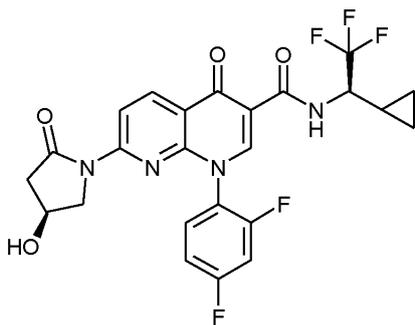
[2706] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (회전장애이성질체 2)

[2707] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.99 (t, 3H), 1.61-1.75 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 1H), 2.34 (d, 1H), 2.89 (dd, 1H), 3.25 (d, 1H), 3.47 (dd, 1H), 4.17-4.24 (m, 1H), 4.69-4.83 (m, 1H), 5.29 (d, 1H), 7.82-7.91 (m, 2H), 7.93-7.99 (m, 1H), 8.02-8.07 (m, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 10.23 (d, 1H).

[2708] LC-MS (방법 3): R_t = 1.87분; 543 [M+H]⁺.

[2709] 실시예 271:

[2710] N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2711]

[2712] GP1에 따라서, 디메틸포름아미드 0.9 ml 중 실시예 63A로부터의 화합물 74.0 mg (167 μmol, 90.8% 순도)을 HATU 63.7 mg (167 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 70 μl (0.40 mmol)의 존재 하에 (R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드록로라이드 (J. Med. Chem. 2011, 54, 7334-7349) 32.3 mg (184 μmol)과 반응시켰다. 1M 수성 염산 1 ml 및 물 10 ml를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 10 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 약간의 DCM에 녹이고, 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 75.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 86%, 100% 순도)을 수득하였다.

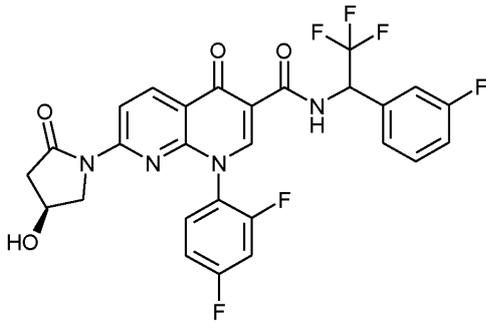
[2713] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0.29-0.38 (m, 1H). 0.51-0.71 (m, 3H), 1.18-1.28 (m, 1H), 2.31-

2.42 (m, 1H), 2.87-3.00 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 4.34-4.49 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.59-7.67 (m, 1H), 7.83-7.92 (m, 1H), 8.49-8.55 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 10.36 (dd, 1H).

[2714] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.89$ 분; 523 [M+H]⁺.

[2715] 실시예 272:

[2716] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에틸]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2717]

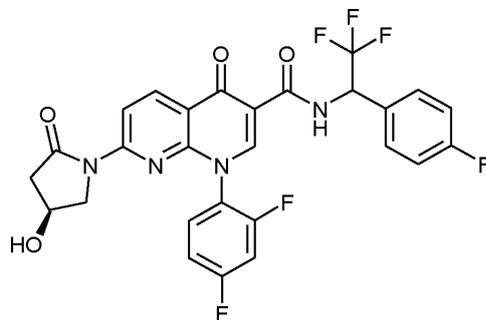
[2718] GP1에 따라서, 실시예 63A로부터의 화합물 170 mg (352 μ mol, 83% 순도)을 디메틸포름아미드 3.5 ml 중 HATU 134 mg (352 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 86 μ l (0.49 mmol)의 존재 하에 rac-2,2,2-트리플루오로-1-(3-플루오로페닐)에탄아민 102 mg (527 μ mol)과 반응시켰다. 1M 수성 염산 1 ml 및 물 10 ml를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 10 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 약간의 DCM에 녹이고, 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 107 mg의 표제 화합물 (이론치의 53%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2719] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 2.31-2.42, 2.88-3.00 (m, 1H), 3.41-3.52 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 6.15-6.25 (m, 1H), 7.27-7.49 (m, 4H), 7.52-7.68 (m, 2H), 7.76-7.94 (m, 1H), 8.51-8.57 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 11.21 (d, 1H).

[2720] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.04$ 분; 577 [M+H]⁺.

[2721] 실시예 273:

[2722] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에틸]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2723]

[2724] GP1에 따라서, 실시예 63A로부터의 화합물 170 mg (352 μ mol, 83% 순도)을 디메틸포름아미드 3.5 ml 중 HATU 134 mg (352 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 86 μ l (0.49 mmol)의 존재 하에 rac-2,2,2-트리플루오로-1-(4-플루오로페닐)에탄아민 81.5 mg (422 μ mol)과 반응시켰다. 1M 수성 염산 1 ml 및 물 10 ml를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 10 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 약간의 디클로로메탄에

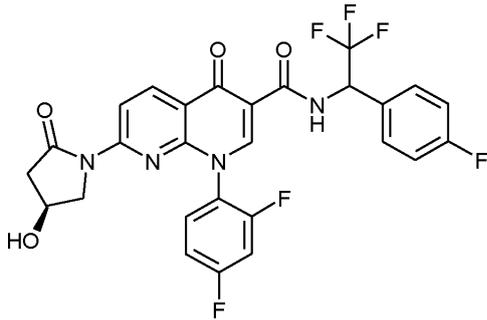
녹이고, 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 98 mg의 표제 화합물 (이론치의 48%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2725] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.32-2.42 (m, 1H), 2.88-3.00 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.61-3.72 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 6.09-6.21 (m, 1H), 7.30-7.42 (m, 3H), 7.58-7.68 (m, 3H), 7.77-7.93 (m, 1H), 8.51-8.57 (m, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 11.20 (d, 1H).

[2726] LC-MS (방법 3): R_t = 2.03분; 577 [M+H] $^+$.

[2727] 실시예 274:

[2728] N-[1-(3-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2729]

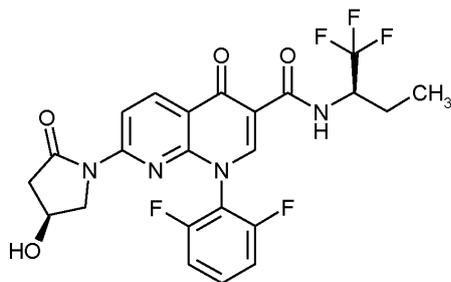
[2730] GP1에 따라서, 실시예 63A로부터의 화합물 170 mg (352 μmol , 83% 순도)을 디메틸포름아미드 3.5 ml 중 HATU 134 mg (352 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 86 μl (0.49 mmol)의 존재 하에 rac-1-(3-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄아민 88.4 mg (422 μmol)과 반응시켰다. 1 M 수성 염산 1 ml 및 물 10 ml를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 10 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 약간의 디클로로메탄에 녹이고, 플래쉬 크로마토그래피 (시클로헥산/에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 127 mg의 표제 화합물 (이론치의 61%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2731] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 2.31-2.42 (m, 1H), 2.87-3.01 (m, 1H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.60-3.73 (m, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 6.15-6.25 (m, 1H), 7.31-7.41 (m, 1H), 7.51-7.71 (m, 5H), 7.77-7.94 (m, 1H), 8.51-8.57 (m, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.86 (s, 1H), 11.22 (d, 1H).

[2732] LC-MS (방법 3): R_t = 2.15분; 593 [M+H] $^+$.

[2733] 실시예 275:

[2734] 1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2735]

[2736] GP2에 따라서, 실시예 86A로부터의 화합물 100 mg (224 μmol)을 1,4-디옥산 5 ml 중 탄산세슘 109 mg (336 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 9.1 mg (40 μmol) 및 Xantphos 47 mg (81 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피

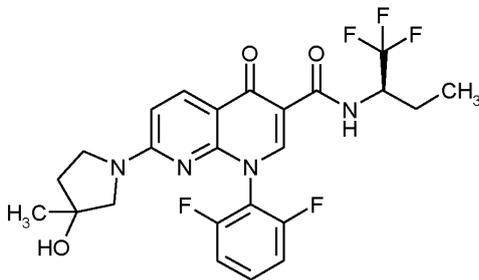
롤리딘-2-온 22.7 mg (224 μmol)과 반응시켰다. 이어서, 아세트니트릴 2 ml 및 물 0.5 ml로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 33.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 29%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2737] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.99 (t, 3H), 1.60-1.74 (m, 1H), 1.84-1.96 (m, 1H), 2.37 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.64 (dd, 1H), 4.21-4.30 (m, 1H), 4.70-4.83 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.72-7.81 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 10.13 (d, 1H).

[2738] LC-MS (방법 3): R_t = 1.86분; 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2739] 실시예 276:

[2740] 1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2741]

[2742] GP3에 따라서, 실시예 86A로부터의 화합물 100 mg (224 μmol)을 디메틸포름아미드 1 ml 중 rac-3-메틸피롤리딘-3-올 히드록로라이드 41.2 mg (269 μmol , 90% 순도) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 137 μl (785 μmol)와 반응시켰다. 혼합물을 아세트니트릴 0.5 ml로 희석하고, 조 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 40분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 96.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 83%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2743] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.22/1.31 (2x s, 3H), 1.57-1.72 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.90/3.09 (2x d, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 3.23-3.40 (m, 1H, 부분적으로 under DMSO 피크), 3.49-3.59 (m, 1H), 4.67-4.79 (m, 1H), 4.84 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.65-7.76 (m, 1H), 8.24-8.31 (m, 1H), 8.73 (d, 1H), 10.45 (d, 1H).

[2744] LC-MS (방법 3): R_t = 2.00분; 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2745] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 90 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IE-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 20% 에탄올, 80% 이소헥산; 온도: 25°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[2746] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 43 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) R_t = 6.98분 및 45 mg (94% de)의 부분입체이성질체 2 R_t = 7.36분을 수득하였다.

[2747] [분석용 HPLC: 칼럼: 키랄팩 IE-3 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 25% 에탄올, 75% 이소헥산; 온도: 30°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[2748] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 35.8 mg의 실시예 276으로부터의 표제 화합물 (이론치의 31%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2749] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니

트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴))에 의해 정제하고, 36.0 mg의 실시예 277로부터의 표제 화합물 (이론치의 31%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2750] 실시예 277:

[2751] 1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 1)

[2752] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.22/1.31 (2x s, 3H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.83-1.94 (m, 2H), 2.91/3.09 (2x d, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 3.27-3.39 (m, 1H, 부분적으로 under DMSO 피크), 3.51-3.58 (m, 1H), 4.67-4.78 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.37-7.45 (m, 2H), 7.65-7.76 (m, 1H), 8.24-8.31 (m, 1H), 8.74 (d, 1H), 10.45 (d, 1H).

[2753] LC-MS (방법 3): R_t = 2.01분; 511 [M+H] $^+$.

[2754] 실시예 278:

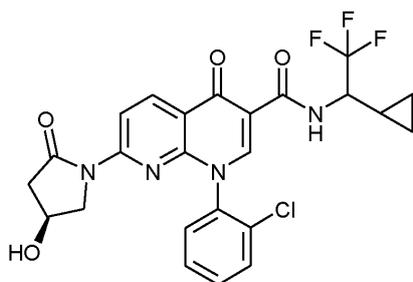
[2755] 1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 2)

[2756] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.97 (t, 3H), 1.22/1.31 (2x s, 3H), 1.57-1.71 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.82-1.95 (m, 2H), 2.91/3.09 (2x d, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 3.26-3.39 (m, 1H, 부분적으로 under DMSO 피크), 3.50-3.57 (m, 1H), 4.67-4.79 (m, 1H), 4.85 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 7.65-7.76 (m, 1H), 8.24-8.32 (m, 1H), 8.74 (d, 1H), 10.45 (d, 1H),

[2757] LC-MS (방법 3): R_t = 2.01분; 511 [M+H] $^+$.

[2758] 실시예 279:

[2759] 1-(2-클로로페닐)-N-[1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2760]

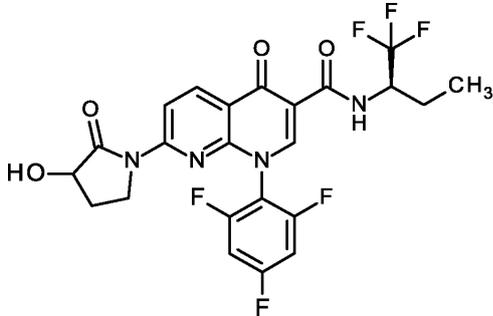
[2761] GP1에 따라서, 실시예 64A로부터의 화합물 30 mg (75 μmol)을 디메틸포름아미드 0.77 ml 중 HATU 29 mg (75 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 39 μl (0.23 mmol)의 존재 하에 rac-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드록로라이드 19.8 mg (11.3 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 아세트니트릴 1 ml 및 물 0.5 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 25.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 65%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2762] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0.30-0.40 (m, 1H), 0.50-0.71 (m, 3H), 1.18-1.29 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 1H), 2.86-2.97 (m, 1H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.52-3.61 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.35-4.47 (m, 1H), 5.31 (dd, 1H), 7.58-7.70 (m, 2H), 7.76-7.83 (m, 2H), 8.51 (dd, 1H), 8.70-8.75 (m, 2H), 10.38 (dd, 1H).

[2763] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.02$ 분; 521 $[M+H]^+$.

[2764] 실시예 280:

[2765] 7-[3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2766]

[2767] GP2에 따라서, 실시예 100C로부터의 화합물 150 mg (323 μmol)을 1,4-디옥산 2.97 ml 중 탄산칼륨 67.1 mg (485 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 13 mg (58 μmol) 및 Xantphos 67.4 mg (116 μmol)의 존재 하에 3-히드록시피롤리딘-2-온 (CAS: 15166-68-4) 32.7 mg (323 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물의 부피를 감압 하에 감소시키고, 이것을 아세트니트릴 3 ml 및 수성 염산 1 ml로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 118.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 69%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2768] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.11 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.95-1.60 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

[2769] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.00$ 분; 529 $[M+H]^+$.

[2770] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 110 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OZ-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 20% 에탄올, 80% 이소헥산; 온도: 23°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[2771] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 41.4 mg의 부분입체이성질체 1 (100% de) $R_t = 2.27$ 분 및 44.8 mg (93% de)의 부분입체이성질체 2 $R_t = 2.67$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 키랄셀 OZ-3 3 μm ; 용리액: 20% 에탄올, 80% 이소헥산; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm].

[2772] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 37.0 mg의 실시예 281로부터의 표제 화합물 (이론치의 22%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2773] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 39.8 mg의 실시예 282로부터의 표제 화합물 (이론치의 23%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2774] 실시예 281:

[2775] 7-[3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[2776] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.11 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.64-

7.56 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.82-4.72 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.97-1.61 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

[2777] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.89$ 분; 529 [M+H]⁺.

[2778] 실시예 282:

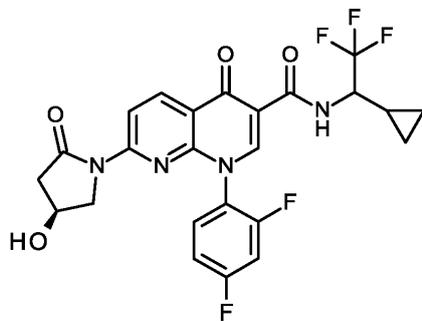
[2779] 7-[3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[2780] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.11 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.96-1.60 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

[2781] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.89$ 분; 529 [M+H]⁺.

[2782] 실시예 283:

[2783] N-[(1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸)-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2784]

[2785] GP2에 따라서, 실시예 101A로부터의 화합물 560 mg (1.22 mmol)을 1,4-디옥산 11.2 ml 중 탄산칼륨 254 mg (1.84 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 49.4 mg (220 μmol) 및 Xantphos 255 mg (440 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 (CAS: 68108-18-9) 124 mg (1.22 mmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물의 부피를 감압 하에 감소시키고, 잔류물을 1N 수성 염산 및 디클로로메탄으로 산성화시켰다. 조 생성물을 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 316 mg의 표제 화합물 (이론치의 49%; 99% 순도)을 수득하였다.

[2786] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.36 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 4.31-4.26 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.71-0.50 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

[2787] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.06$ 분; 523 [M+H]⁺.

[2788] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 310 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IE 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 50% 에탄올, 50% 이소헥산; 온도: 25°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 210 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[2789] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 145 mg의 부분입체이성질체 1 (100% de) $R_t = 2.95$ 분 및 128 mg (100% de)의 부분입체이성질체 2 $R_t = 5.61$ 분을 수득하였다.

[2790] [분석용 HPLC: 칼럼: 키랄팩 IE-3 3 μm; 용리액: 50% 에탄올, 50% 이소헥산; UV 검출: 220 nm].

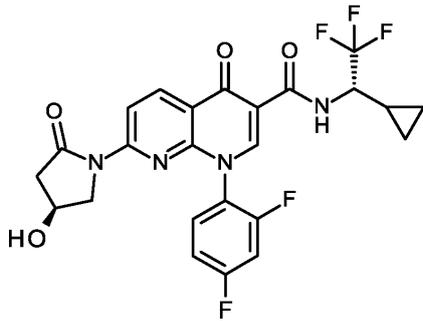
[2791] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니

트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 129.7 mg의 실시예 284로부터의 표제 화합물 (이론치의 20%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2792] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 112 mg의 실시예 271로부터의 표제 화합물 (이론치의 17%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2793] 실시예 284:

[2794] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 1)



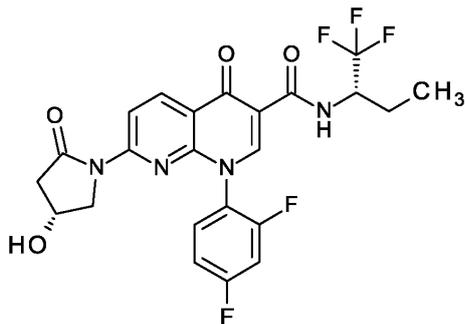
[2795]

[2796] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.11 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.62-3.53 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.96-1.60 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

[2797] LC-MS (방법 3): R_t = 1.89분; 529 [M+H]⁺.

[2798] 실시예 285:

[2799] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4R)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[2800]

[2801] GP2에 따라서, 실시예 68A로부터의 화합물 140 mg (314 μmol)을 1,4-디옥산 3.1 ml 중 탄산칼륨 65.1 mg (471 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 7.1 mg (31 μmol) 및 Xantphos 18 mg (31 μmol)의 존재 하에 (4R)-4-히드록시피롤리딘-2-온 (CAS: 22677-21-0) 38.1 mg (377 μmol)과 반응시켰다. 80°C에서 밤새 반응 후, 또 다른 0.1 당량의 아세트산팔라듐 (II) 및 0.1 당량의 Xantphos를 첨가하고, 혼합물을 추가로 3시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물의 부피를 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 물 0.5 ml 및 아세토니트릴 3 ml로 녹이고, 여과하고, 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용리액: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분에서 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴))에 의해 분리하였다. 63.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 39%, 100% 순도)을 수득하였다.

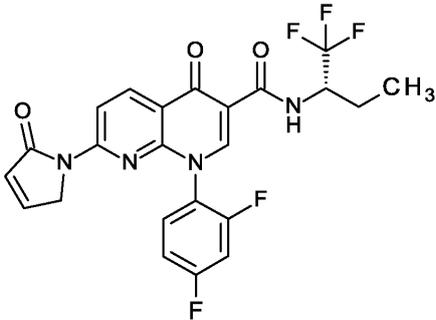
[2802] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.87-8.83 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.67-7.58 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 5.32 (dd, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.32-4.24

(m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.41-2.31 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[2803] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.83$ 분; 511 [M+H]⁺.

[2804] 실시예 286:

[2805] 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소-2,5-디히드로-1H-피롤-1-일)-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2806]

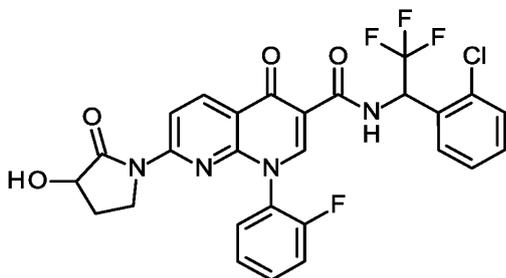
[2807] 톨루엔 737 μ l 중 실시예 285로부터의 화합물 47 mg (92 μ mol)의 용액에 테트라부틸암모늄 트리페닐디플루오로실리케이트 40 mg (74 μ mol) 및 디이소프로필에틸아민 40.0 μ l (230 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 5분 동안 교반한 다음, 피플루오로부탄-1-술포닐 플루오라이드 61.2 mg (203 μ mol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 20분 동안 교반한 다음, 모든 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세트니트릴 4 ml 및 물 2 ml와 함께 교반하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 19.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 37%, 85% 순도)을 수득하였다.

[2808] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41-7.31 (m, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.82-4.71 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[2809] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.13$ 분; 493 [M+H]⁺.

[2810] 실시예 287:

[2811] N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2-플루오로페닐)-7-[3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (라세미 부분입체이성질체 혼합물)



[2812]

[2813] GPI에 따라서, 실시예 33B로부터의 화합물 75.0 mg (196 μ mol)을 디메틸포름아미드 2 ml 중 HATU 74.4 mg (196 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 102 μ l (587 μ mol)의 존재 하에 rac-1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄아민 61.5 mg (293 μ mol)과 반응시켰다. 혼합물을 아세트니트릴 1 ml 및 물 0.5 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 94.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 83%, 99% 순도)을 수득하였다.

- [2814] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58-8.52 (m, 1H), 7.82-7.41 (m, 8H), 6.53-6.43 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 1H), 3.36-3.20 (m, 1H 물 신호 하에 부분적임), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.83-1.66 (m, 1H).
- [2815] LC-MS (방법 3): R_t = 2.11분; 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [2816] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 90 mg을 2 키랄 HPLC 작업 (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX-H 5 μm 250x20 mm; 용리액: 100% 에탄올, 온도: 45°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm, 및 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5 μm 250x20 mm; 용리액: 35% 에탄올, 65% 이소헥산, 온도: 45°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [2817] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 12 mg (거울상이성질체 1의 부분입체이성질체 1, (93% de) R_t = 6.29분, 15 mg (거울상이성질체 1의 부분입체이성질체 2, 100% de) R_t = 6.93분, 15 mg (거울상이성질체 2의 부분입체이성질체 2, 80% de) R_t = 10.88분, 및 19 mg (거울상이성질체 2의 부분입체이성질체 1, 100% de) R_t = 13.11분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 키랄셀 OX-H 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 100% 에탄올; 유량: 1 ml/분; 온도: 45°C; UV 검출: 220 nm]
- [2818] 부분입체이성질체 1의 거울상이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴))에 의해 정제하고, 11.3 mg의 실시예 288로부터의 표제 화합물 (이론치의 10%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2819] 부분입체이성질체 2의 거울상이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴))에 의해 정제하고, 12.8 mg의 실시예 289로부터의 표제 화합물 (이론치의 11%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2820] 부분입체이성질체 2의 거울상이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴))에 의해 정제하고, 14.2 mg의 실시예 290로부터의 표제 화합물 (이론치의 13%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2821] 부분입체이성질체 1의 거울상이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴))에 의해 정제하고, 15.7 mg의 실시예 291로부터의 표제 화합물 (이론치의 14%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2822] 실시예 288:
- [2823] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.57-8.57 (m, 1H), 7.82-7.40 (m, 8H), 6.52-6.42 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.43-4.32 (m, 1H), 3.60-3.46 (m, 1H), 3.34-3.20 (m, 1H 물 신호 하에 부분적임), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.83-1.66 (m, 1H).
- [2824] LC-MS (방법 3): R_t = 2.11분; 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [2825] 실시예 289:
- [2826] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 7.81-7.42 (m, 8H), 6.53-6.42 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.44-4.31 (m, 1H), 3.59-3.45 (m, 1H), 3.36-3.19 (m, 1H 물 신호 하에 부분적임), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.83-1.65 (m, 1H).
- [2827] LC-MS (방법 3): R_t = 2.14분; 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- [2828] 실시예 290:

[2829] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.57-8.51 (m, 1H), 7.81-7.41 (m, 8H), 6.53-6.42 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.44-4.31 (m, 1H), 3.58-3.46 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.82-1.66 (m, 1H). 1 양성자 공명 under 물 신호.

[2830] LC-MS (방법 3): R_t = 2.11분; 575 [M+H] $^+$.

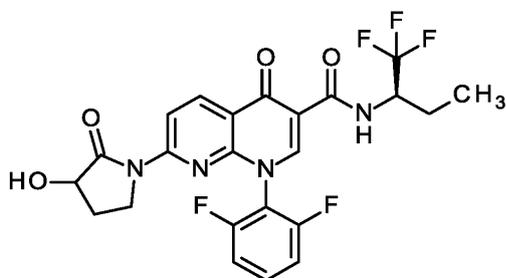
[2831] 실시예 291:

[2832] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 11.33 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58-8.52 (m, 1H), 7.82-7.40 (m, 8H), 6.53-6.42 (m, 1H), 5.90 (d, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 1H), 3.35-3.19 (m, 1H 물 신호 하에 부분적임), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.82-1.67 (m, 1H).

[2833] LC-MS (방법 3): R_t = 2.11분; 575 [M+H] $^+$.

[2834] 실시예 292:

[2835] 1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2836]

[2837] GP2에 따라서, 실시예 86A로부터의 화합물 150 mg (336 μmol)을 1,4-디옥산 3.09 ml 중 탄산칼륨 69.8 mg (505 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 14 mg (61 μmol) 및 Xantphos 70.1 mg (121 μmol)의 존재 하에 3-히드록시피롤리딘-2-온 (CAS: 15166-68-4) 34.0 mg (336 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물의 부피를 감압 하에 감소시키고, 이것을 아세토니트릴 3 ml로 희석하고, 물 1 ml로 산성화시키고, 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 127.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 73%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2838] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.12 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 5.90 (d, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.33-3.23 (m, 1H 물 신호 하에 부분적임), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.95-1.61 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

[2839] LC-MS (방법 3): R_t = 1.87분; 511 [M+H] $^+$.

[2840] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 120 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX-H 5 μm 250 x 45 mm; 용리액: 20% 에탄올, 55% 이소헥산; 온도: 23°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[2841] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 52.5 mg의 부분입체이성질체 1 (100% de) R_t = 1.13분 및 45.5 mg (94% de)의 부분입체이성질체 2 R_t = 1.25분을 수득하였다.

[2842] [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 OX-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 50% 에탄올, 50% 이소헥산; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm].

[2843] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토

니트릴))에 의해 정제하고, 40.7 mg의 실시예 293으로부터의 표제 화합물 (이론치의 23%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2844] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세트오니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트오니트릴에서 35분 90% 아세트오니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트오니트릴))에 의해 정제하고, 41.1 mg의 실시예 294로부터의 표제 화합물 (이론치의 24%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2845] 실시예 293:

[2846] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.12 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 5.90 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 1H 물 신호 하에 부분적임), 2.33-2.23 (m, 1H), 1.96-1.61 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

[2847] LC-MS (방법 1): R_t = 0.98분; 511 [M+H]⁺.

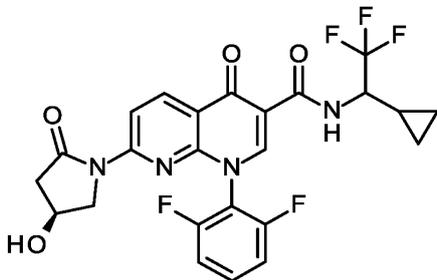
[2848] 실시예 294:

[2849] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.79-7.70 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.33-3.24 (m, 1H 물 신호 하에 부분적임), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.96-1.60 (m, 3H), 0.99 (t, 3H).

[2850] LC-MS (방법 1): R_t = 0.98분; 511 [M+H]⁺.

[2851] 실시예 295:

[2852] N-[1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2853]

[2854] GP2에 따라서, 실시예 102A로부터의 화합물 100 mg (218 μmol)을 1,4-디옥산 2 ml 중 탄산칼륨 45.3 mg (328 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 8.8 mg (39 μmol) 및 Xantphos 46 mg (79 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시 피롤리딘-2-온 (CAS: 68108-18-9) 22.1 mg (218 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물의 부피를 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 1N 수성 염산을 사용하여 산성화시키고, 아세트오니트릴 5 ml로 희석하고, 여과하고, 조 생성물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세트오니트릴/0.05% 포름산 구배 (0에서 3분 10% 아세트오니트릴에서 35분에서 90% 아세트오니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트오니트릴))에 의해 정제하였다. 68.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 60%, 99% 순도)을 수득하였다.

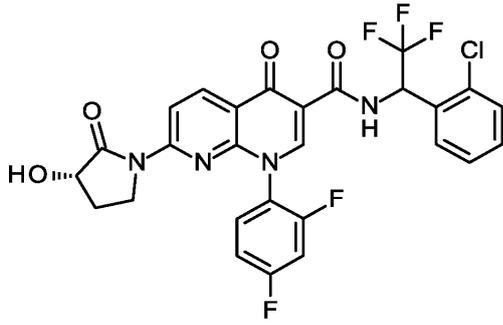
[2855] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.28 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.81-7.72 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.47-4.34 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.29-1.18 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.40-0.31 (m, 1H).

[2856] LC-MS (방법 1): R_t = 1.05분; 523 [M+H]⁺.

[2857] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 65 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX-H 250 x 20 mm; 용리액: 30% 에탄올, 70% 이소헥산; 온도: 23°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성

질체로 분리하였다.

- [2858] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 17.3 mg의 부분입체이성질체 1 (100% de) $R_t = 2.16$ 분 및 17.9 mg (100% de)의 부분입체이성질체 2 $R_t = 3.39$ 분을 수득하였다.
- [2859] [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 OX-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 20% 에탄올, 80% 이소헥산; 유량: 1 ml/분; 온도: 30°C; UV 검출: 220 nm].
- [2860] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴))에 의해 정제하고, 16.9 mg의 실시예 296으로부터의 표제 화합물 (이론치의 15%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2861] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴))에 의해 정제하고, 17.7 mg의 실시예 297로부터의 표제 화합물 (이론치의 15%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2862] 실시예 296:
- [2863] N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [2864] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.27 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.80-7.71 (m, 1H), 7.50-7.42 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.29-4.23 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.28-1.19 (m, 1H), 0.71-0.52 (m, 3H), 0.40-0.31 (m, 1H).
- [2865] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.84$ 분; 523 [M+H] $^+$.
- [2866] 대안적으로, 표제 화합물을 또한 GP2에 따라서 실시예 103A로부터의 화합물을 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 (CAS: 68108-18-9)과 반응시킴으로써 수득하였다.
- [2867] 실시예 297:
- [2868] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [2869] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.28 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.81-7.71 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.47-4.34 (m, 1H), 4.29-4.22 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.30-1.18 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).
- [2870] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.84$ 분; 523 [M+H] $^+$.
- [2871] 대안적으로, 표제 화합물을 또한 GP2에 따라서 실시예 104A로부터의 화합물을 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 (CAS: 68108-18-9)과 반응시킴으로써 수득하였다.
- [2872] 실시예 298:
- [2873] N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3S)-3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2874]

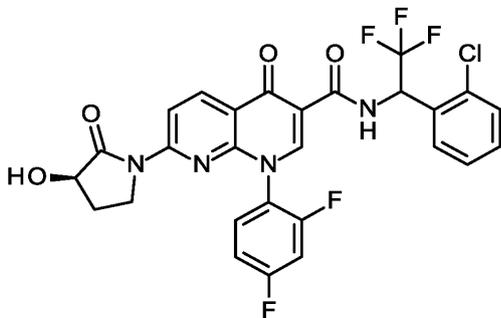
[2875] GP2에 따라서, 실시예 73A로부터의 화합물 439 mg (798 μmol , 96% 순도)을 1,4-디옥산 79 ml 중 탄산칼륨 132 mg (957 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 18 mg (80 μmol) 및 Xantphos 92.3 mg (160 μmol)의 존재 하에 (3S)-3-히드록시피롤리딘-2-온 (CAS: 34368-52-0) 99.8 mg (957 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물을 물 50 ml와 혼합하고, 에틸 아세테이트 30 ml로 3회 추출하였다. 수성 상을 1N 수성 염산을 사용하여 산성화시키고, 에틸 아세테이트를 사용하여 다시 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 280 mg의 표제 화합물 (이론치의 59%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2876] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.32 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 7.92-7.77 (m, 1H), 7.68-7.48 (m, 5H), 7.40-7.31 (m, 1H), 6.53-6.42 (m, 1H), 5.91 (d, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 3.63-3.50 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 1H).

[2877] LC-MS (방법 1): R_t = 1.20분; 593 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2878] 실시예 299:

[2879] N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3R)-3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2880]

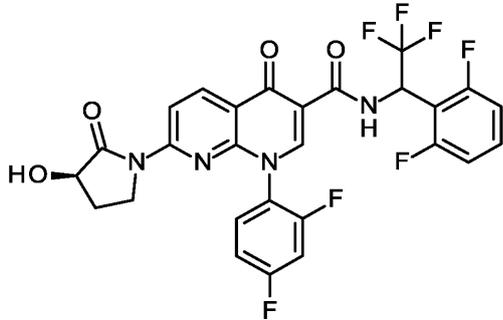
[2881] GP2에 따라서, 실시예 73A로부터의 화합물 606 mg (987 μmol , 86% 순도)을 1,4-디옥산 99 ml 중 탄산칼륨 164 mg (1.18 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 22 mg (99 μmol) 및 Xantphos 114 mg (197 μmol)의 존재 하에 (3R)-3-히드록시피롤리딘-2-온 (CAS: 77510-50-0) 123 mg (1.18 mmol)과 반응시켰다. 밤새 반응 후, 추가의 0.1 당량의 아세트산팔라듐 (II) 및 0.2 당량의 Xantphos를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 물 50 ml와 혼합하고, 1N 수성 염산으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 30 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 284 mg의 표제 화합물 (이론치의 49%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2882] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 11.32 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 7.92-7.76 (m, 1H), 7.67-7.47 (m, 5H), 7.40-7.30 (m, 1H), 6.53-6.41 (m, 1H), 5.91 (d, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.62-3.49 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 1H), 1.84-1.68 (m, 1H).

[2883] LC-MS (방법 4): $R_t = 3.69$ 분; 593 $[M+H]^+$.

[2884] 실시예 300:

[2885] 1-(2,4-디플루오로페닐)-N-[1-(2,6-디플루오로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3R)-3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2886]

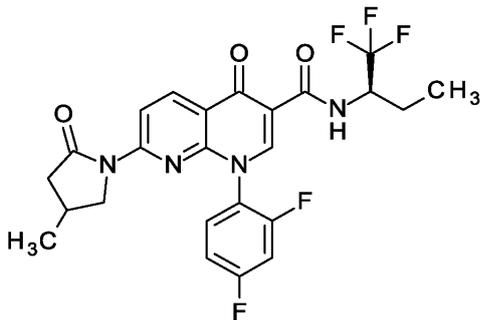
[2887] GP2에 따라서, 실시예 80A로부터의 화합물 428 mg (719 μmol , 89% 순도)을 1,4-디옥산 72 ml 중 탄산칼륨 123 mg (863 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 16 mg (72 μmol) 및 Xantphos 83.2 mg (144 μmol)의 존재 하에 (3R)-3-히드록시피롤리딘-2-온 (CAS: 77510-50-0) 89.9 mg (863 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물을 물 50 ml와 혼합하고, 1N 수성 염산으로 산성화시키고, 에틸 아세테이트 30 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 266 mg의 표제 화합물 (이론치의 62%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2888] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ [ppm] = 11.36 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.56-8.50 (m, 1H), 7.93-7.74 (m, 1H), 7.68-7.57 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 3H), 6.50-6.39 (m, 1H), 5.91 (d, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.62-3.50 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H).

[2889] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.08$ 분; 595 $[M+H]^+$.

[2890] 실시예 301:

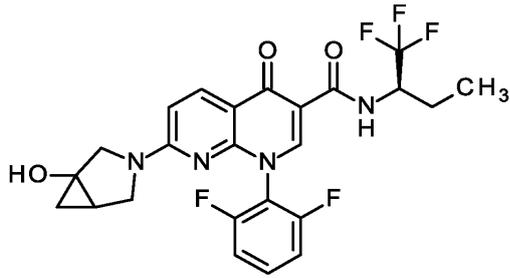
[2891] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[4-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2892]

[2893] GP2에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 200 mg (449 μmol)을 1,4-디옥산 4 ml 중 탄산칼륨 93.0 mg (673 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 18 mg (81 μmol) 및 Xantphos 93.5 mg (162 μmol)의 존재 하에 4-메틸-2-피롤리디논 (라세미체) 49.2 mg (471 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물의 부피를 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 1N 수성 염산 2 ml 및 아세트니트릴 8 ml에 녹이고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 92.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 40%, 99% 순도)을 수득하였다.

- [2894] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.79-2.65 (m, 1H), 2.46-2.23 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.06-0.94 (m, 6H).
- [2895] LC-MS (방법 1): R_t = 1.19분; 509 [M+H] $^+$.
- [2896] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 89 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 25% 에탄올, 75% 이소헥산; 온도: 25°C; 유량: 20.2 ml/분; UV 검출: 265 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [2897] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 45.4 mg의 부분입체이성질체 1 (100% de) R_t = 3.42분 및 37.1 mg (100% de)의 부분입체이성질체 2 R_t = 3.93분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 20% 에탄올, 80% 이소헥산; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm].
- [2898] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 33.6 mg의 실시예 302로부터의 표제 화합물 (이론치의 15%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2899] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 26.9 mg의 실시예 303으로부터의 표제 화합물 (이론치의 12%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2900] 실시예 302:
- [2901] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[4-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [2902] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.18-3.06 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.46-2.23 (m, 2H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 1H), 1.07-0.94 (m, 6H).
- [2903] LC-MS (방법 3): R_t = 2.27분; 509 [M+H] $^+$.
- [2904] 실시예 303:
- [2905] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[4-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [2906] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.92-7.82 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.46-2.22 (m, 2H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.06-0.93 (m, 6H).
- [2907] LC-MS (방법 3): R_t = 2.27분; 509 [M+H] $^+$.
- [2908] 실시예 304:
- [2909] 1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



- [2910]
- [2911] GP3에 따라서, 실시예 86A로부터의 화합물 240 mg (538 μmol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 3-아자비시클로 [3.1.0]헥산-1-올 히드록로라이드 (라세미체, 95% 순도) 80.7 mg (565 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 328 μl (1.88 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 아세트니트릴 0.5 ml 및 1N 수성 염산 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 158.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 57%, 98.7% 순도)을 수득하였다.
- [2912] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.41 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 3.94-3.83 (m, 0.5H), 3.72-3.60 (m, 0.5H), 3.56-3.39 (m, 1.5H), 3.27-3.18 (m, 0.5H), 3.17-3.02 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.71-1.47 (m, 2H), 1.07-0.92 (m, 4H), 0.48-0.37 (m, 1H).
- [2913] LC-MS (방법 3): R_t = 1.99분; 509 [M+H] $^+$.
- [2914] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 150 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OZ-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 20% 에탄올, 80% 이소헥산; 온도: 23°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [2915] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 69.0 mg의 부분입체이성질체 1 (100% de) R_t = 1.74분 및 50.9 mg (98% de)의 부분입체이성질체 2 R_t = 2.48분을 수득하였다.
- [2916] [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 OX-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 20% 2-프로판올, 80% 이소헥산; 유량: 1 ml/분; 온도: 30°C; UV 검출: 220 nm].
- [2917] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴))에 의해 정제하고, 48.6 mg의 실시예 305로부터의 표제 화합물 (이론치의 18%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2918] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴))에 의해 정제하고, 41.5 mg의 실시예 306으로부터의 표제 화합물 (이론치의 15%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [2919] 실시예 305:
- [2920] 1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [2921] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.41 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 6.84-6.69 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 0.5H), 3.69-3.60 (m, 0.5H), 3.56-3.39 (m, 1.5H), 3.16-3.02 (m, 1H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.71-1.48 (m, 2H), 1.05-0.90 (m, 4H), 0.47-0.36 (m, 1H).
- [2922] LC-MS (방법 3): R_t = 1.96분; 509 [M+H] $^+$.

[2923] 실시예 306:

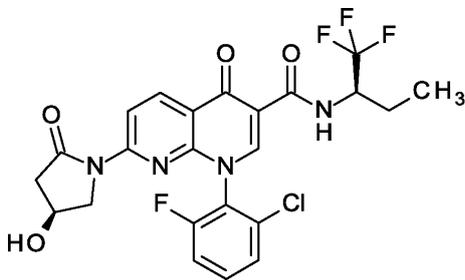
[2924] 1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[2925] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.41 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 0.5H), 3.69-3.59 (m, 0.5H), 3.54-3.39 (m, 1.5H), 3.16-3.02 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.71-1.47 (m, 2H), 1.05-0.90 (m, 4H), 0.46-0.38 (m, 1H).

[2926] LC-MS (방법 3): R_t = 1.96분; 509 [M+H]⁺.

[2927] 실시예 307:

[2928] 1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2929]

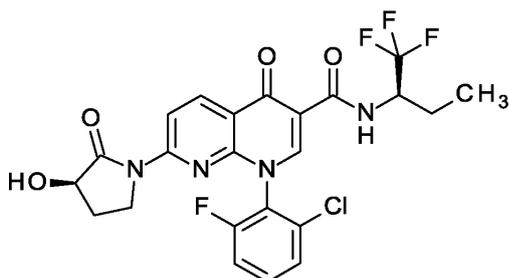
[2930] GP2에 따라서, 실시예 105C로부터의 화합물 100 mg (216 μmol)을 1,4-디옥산 1.98 ml 중 탄산칼륨 44.8 mg (325 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 8.7 mg (39 μmol) 및 Xantphos 45 mg (78 μmol)의 존재 하에 (S)-4-히드록시피롤리디논 21.9 mg (216 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물의 부피를 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 1N 수성 염산으로 산성화시키고, 아세토니트릴 3 ml에 녹이고, 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분에서 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 57.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 50%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2931] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.15 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.78-7.56 (m, 3H), 5.32 (d, 1H), 4.82-4.71 (m, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.40-2.31 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 3H).

[2932] LC-MS (방법 1): R_t = 1.01분; 527 [M+H]⁺.

[2933] 실시예 308:

[2934] 1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-7-[(3R)-3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2935]

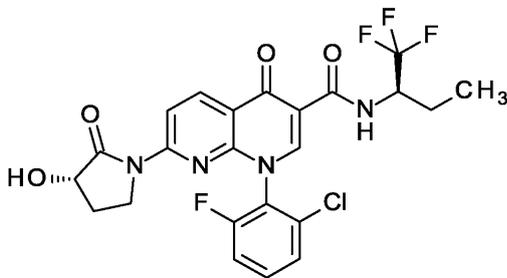
[2936] GP2에 따라서, 실시예 105C로부터의 화합물 100 mg (216 μmol)을 1,4-디옥산 1.98 ml 중 탄산칼륨 44.8 mg (325 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 8.7 mg (39 μmol) 및 Xantphos 45 mg (78 μmol)의 존재 하에 (R)-3-히드록시피롤리딘 21.9 mg (216 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물의 부피를 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 1N 수성 염산으로 산성화시키고, 아세토니트릴 5 ml에 녹이고, 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분에서 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 57.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 58%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2937] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.17-10.11 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.76-7.55 (m, 3H), 5.90 (d, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.41-4.33 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.03-0.94 (m, 1H).

[2938] LC-MS (방법 3): R_t = 1.91분; 527 [M+H] $^+$.

[2939] 실시예 309:

[2940] 1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-7-[(3S)-3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[2941]

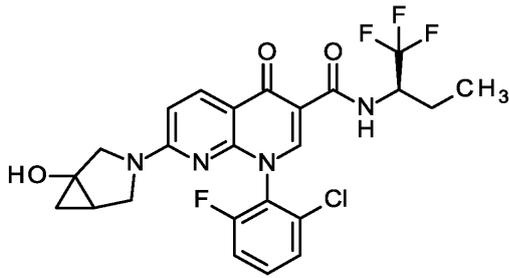
[2942] GP2에 따라서, 실시예 105C로부터의 화합물 100 mg (216 μmol)을 1,4-디옥산 1.98 ml 중 탄산칼륨 44.8 mg (325 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 8.7 mg (39 μmol) 및 Xantphos 45 mg (78 μmol)의 존재 하에 (S)-3-히드록시피롤리딘 21.9 mg (216 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물의 부피를 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 1N 수성 염산으로 산성화시키고, 아세토니트릴 3 ml에 녹이고, 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분에서 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 63.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 55%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2943] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.14 (d, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.76-7.54 (m, 3H), 5.90 (d, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.42-4.33 (m, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.02-0.94 (m, 1H).

[2944] LC-MS (방법 3): R_t = 1.91분; 527 [M+H] $^+$.

[2945] 실시예 310:

[2946] 1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2947]

[2948]

GP3에 따라서, 실시예 105C로부터의 화합물 100 mg (216 μmol)을 디메틸포름아미드 2 ml 중 3-아자비시클로 [3.1.0]헥산-1-올 히드록로라이드 (라세미체, 91% 순도) 35.5 mg (238 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 132 μl (757 μmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 아세토니트릴 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 74.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 66%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2949]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.43 (d, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.75-7.50 (m, 3H), 6.83-6.69 (m, 1H), 5.99 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 0.5H), 3.69-3.60 (m, 0.5H), 3.54-3.37 (m, 1.5H), 3.24-2.97 (m, 1.5H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.72-1.46 (m, 2H), 1.05-0.92 (m, 4H), 0.48-0.35 (m, 1H).

[2950]

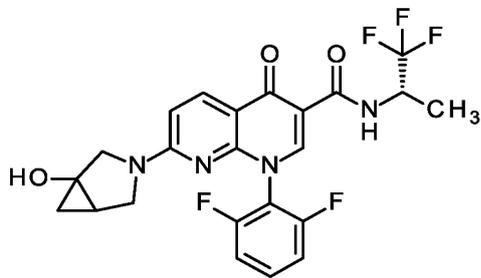
LC-MS (방법 3): R_t = 2.04분; 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2951]

실시예 311:

[2952]

1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2953]

[2954]

GP3에 따라서, 실시예 106A로부터의 화합물 100 mg (232 μmol)을 디메틸포름아미드 1 ml 중 3-아자비시클로 [3.1.0]헥산-1-올 히드록로라이드 (라세미체, 91% 순도) 37.9 mg (255 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 141 μl (811 μmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 아세토니트릴 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 72.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 63%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2955]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.46 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.83-6.69 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.95-4.81 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 0.5H), 3.69-3.60 (m, 0.5H), 3.55-3.38 (m, 1.5H), 3.26-3.02 (m, 1.5H), 1.69-1.47 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.05-0.98 (m, 1H), 0.46-0.39 (m, 1H).

[2956]

LC-MS (방법 3): R_t = 1.89분; 495 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[2957]

표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 70 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 15% 에탄올, 85% 이소헥산; 온도: 25 $^\circ\text{C}$; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 265 nm)에 의해 부분입체

이성질체로 분리하였다.

- [2958] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 34.4 mg의 부분입체이성질체 1 (100% de) $R_t = 2.29$ 분 및 37.5 mg (100% de)의 부분입체이성질체 2 $R_t = 2.48$ 분을 수득하였다
- [2959] [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 10% 에탄올, 90% 이소헥산; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm].
- [2960] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴))에 의해 정제하고, 17.3 mg의 실시예 312로부터의 표제 화합물 (이론치의 15%, 100% 순도)을 수득하였다.
- [2961] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴))에 의해 정제하고, 16.7 mg의 실시예 313으로부터의 표제 화합물 (이론치의 15%, 100% 순도)을 수득하였다.
- [2962] 실시예 312:
- [2963] 1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [2964] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.46 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 2H), 6.83-6.69 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.93-4.83 (m, 1H), 3.91-3.83 (m, 0.5H), 3.69-3.60 (m, 0.5H), 3.54-3.41 (m, 1.5H), 3.25-3.02 (m, 1.5H), 1.68-1.48 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.04-0.98 (m, 1H), 0.46-0.39 (m, 1H).
- [2965] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.96$ 분; 495 [M+H] $^+$.
- [2966] 실시예 313:
- [2967] 1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [2968] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.46 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.76-7.65 (m, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 6.81-6.69 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.93-4.83 (m, 1H), 3.91-3.84 (m, 0.5H), 3.68-3.60 (m, 0.5H), 3.53-3.41 (m, 1.5H), 3.25-3.04 (m, 1.5H), 1.68-1.48 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.04-0.99 (m, 1H), 0.47-0.38 (m, 1H).
- [2969] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.88$ 분; 495 [M+H] $^+$.
- [2970] 실시예 314:
- [2971] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [2972] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.65-7.53 (m, 1H), 7.38-7.28 (m, 1H), 6.81-6.66 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.94-3.04 (m, 4H 물 신호 하에 부분적임), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.07-0.92 (m, 4H), 0.48-0.35 (m, 1H).
- [2973] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.99$ 분; 509 [M+H] $^+$.
- [2974] 실시예 315:
- [2975] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로

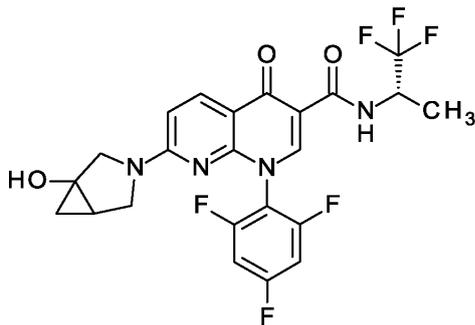
부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[2976] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.48 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.86-7.74 (m, 1H), 7.66-7.52 (m, 1H), 7.38-7.27 (m, 1H), 6.81-6.67 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.93-3.06 (m, 4H 물 신호 하에 부분적임), 1.93-1.81 (m, 1H), 1.71-1.50 (m, 2H), 1.06-0.91 (m, 4H), 0.47-0.35 (m, 1H).

[2977] LC-MS (방법 3): R_t = 1.99분; 509 [M+H] $^+$.

[2978] 실시예 316:

[2979] 7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2980]

[2981] GP3에 따라서, 실시예 107A로부터의 화합물 150 mg (334 μmol)을 디메틸포름아미드 1.5 ml 중 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-올 히드록로라이드 (라세미체, 91% 순도) 54.7 mg (367 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 203 μl (1.17 mmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 아세트니트릴 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 123.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 72%, 99% 순도)을 수득하였다.

[2982] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.45 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.64-7.50 (m, 2H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.95-4.82 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 0.5H), 3.69-3.39 (m, 2H), 3.19-3.08 (m, 1H), 1.69-1.50 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.06-0.98 (m, 1H), 0.48-0.39 (m, 1H).

[2983] LC-MS (방법 1): R_t = 1.01분; 513 [M+H] $^+$.

[2984] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 120 mg을 키랄 SFC (정제용 SFC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IA 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 7% 에탄올, 93% 이산화탄소; 온도: 40°C; 유량: 100 ml/분; UV 검출: 210 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[2985] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 용리 순서로) 부분입체이성질체 1 R_t = 1.48분 42.0 mg (100% de) 및 부분입체이성질체 2 R_t = 1.57분 47.2 mg (87% de)을 수득하였다.

[2986] [분석용 SFC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IA; 용리액: 10% 에탄올, 90% 이산화탄소; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 220 nm].

[2987] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 26.9 mg의 실시예 317로부터의 표제 화합물 (이론치의 16%, 100% 순도)을 수득하였다.

[2988] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 38.8 mg의 실시예 318로부터의 표제 화합물 (이론치의 22%, 100% 순도)을 수득하였

다.

[2989] 실시예 317:

[2990] 7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[2991] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.45 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.63-7.51 (m, 2H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.01 (d, 1H), 4.95-4.81 (m, 1H), 3.92-3.84 (m, 0.5H), 3.70-3.40 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 1H), 1.69-1.51 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.06-0.98 (m, 1H), 0.46-0.39 (m, 1H).

[2992] LC-MS (방법 3): R_t = 1.92분; 513 [M+H]⁺.

[2993] 실시예 318:

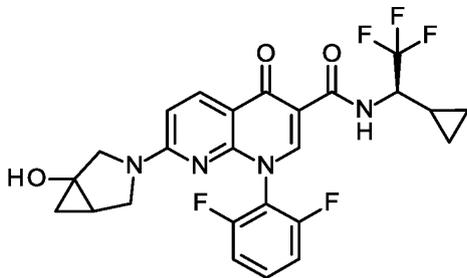
[2994] 7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[2995] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.45 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.64-7.50 (m, 2H), 6.82-6.69 (m, 1H), 6.02 (d, 1H), 4.94-4.83 (m, 1H), 3.92-3.83 (m, 0.5H), 3.69-3.40 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 1H), 1.69-1.50 (m, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.06-0.99 (m, 1H), 0.49-0.39 (m, 1H).

[2996] LC-MS (방법 3): R_t = 1.92분; 513 [M+H]⁺.

[2997] 실시예 319:

[2998] N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[2999]

[3000] GP3에 따라서, 실시예 103A로부터의 화합물 150 mg (328 μmol)을 디메틸포름아미드 1.5 ml 중 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-올 히드로클로라이드 (라세미체, 91% 순도) 53.7 mg (360 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 200 μl (1.15 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 아세트니트릴 5 ml 및 1N 수성 염산 0.5 ml로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 119.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 69%, 98.4% 순도)을 수득하였다.

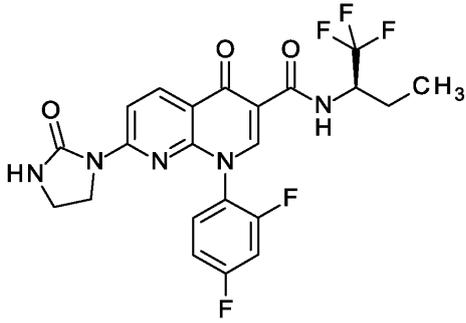
[3001] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.54 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.47-7.35 (m, 2H), 6.83-6.69 (m, 1H), 6.00 (d, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 3.92-3.82 (m, 0.5H), 3.70-3.59 (m, 0.5H), 3.55-3.39 (m, 1.5H), 3.27-3.18 (m, 0.5H), 3.16-3.03 (m, 1H), 1.69-1.48 (m, 1H), 1.26-1.14 (m, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.70-0.48 (m, 3H), 0.47-0.39 (m, 1H), 0.37-0.30 (m, 1H).

[3002] LC-MS (방법 3): R_t = 2.01분; 521 [M+H]⁺.

[3003] 실시예 320:

[3004] 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디

히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3005]

[3006]

GP2에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 300 mg (673 μmol)을 1,4-디옥산 6 ml 중 탄산칼륨 140 mg (1.01 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 27.2 mg (121 μmol) 및 Xantphos 140 mg (242 μmol)의 존재 하에 이미다졸리딘 64.0 mg (707 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물을 에틸 아세테이트 10 ml와 혼합하고, 1N 수성 염산으로 세척하고, 회전 증발기에 의해 농축 건조시켰다. 잔류물을 THF 10 ml에 녹이고, N-아세틸시스테인 250 mg을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 30 ml로 희석하고, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세토니트릴 6 ml 및 물 1 ml 중에서 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 모액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 20.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 5.9%, 97.1% 순도)을 수득하였다.

[3007]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.31 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.66-7.55 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 4.80-4.72 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 2H), 3.39-3.33 (m, 2H 물 신호 하에 부분적임), 1.95-1.82 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[3008]

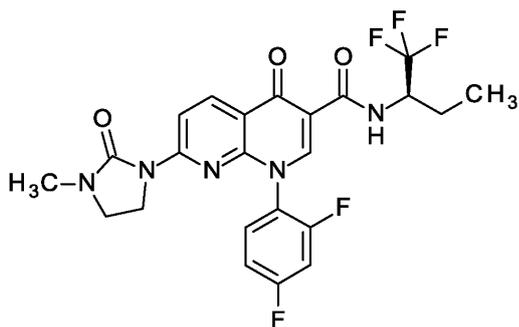
LC-MS (방법 3): R_t = 1.89분; 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3009]

실시예 321:

[3010]

1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3011]

[3012]

1,2-디메톡시에탄 1 ml 중 실시예 320으로부터의 화합물 20 mg (40 μmol)의 용액에, 빙조로 냉각시키면서, 수소화나트륨 2.4 mg (61 μmol , 미네랄 중 60%)을 첨가하고, 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 가온하고, 아이오도메탄 5.0 μl (81 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 후속적으로, 혼합물의 부피를 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 아세토니트릴 3 ml, 물 0.5 ml 및 DMSO 1 ml에 녹이고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 5.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 26%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3013]

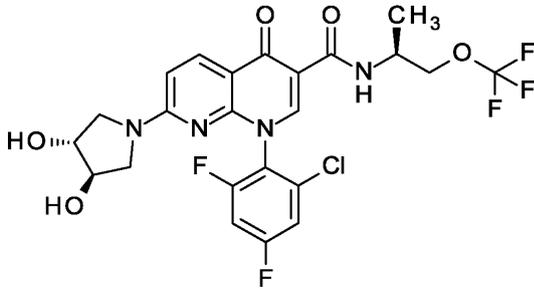
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.31 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.91-

7.81 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 3.57-3.36 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[3014] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.16$ 분; 510 $[M+H]^+$.

[3015] 실시예 322:

[3016] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3017]

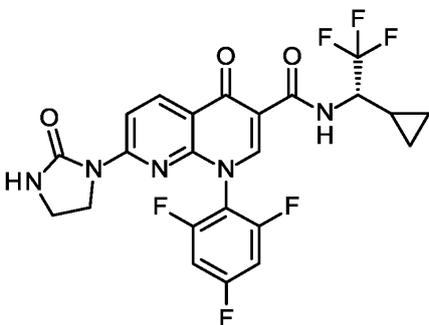
[3018] GP3에 따라서, 실시예 112A로부터의 화합물 51.7 mg (104 μ mol)을 디메틸포름아미드 1 ml 중 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 히드록로라이드 16.0 mg (115 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 63.5 μ l (365 μ mol)와 반응시켰다. 조 생성물을 아세트니트릴 및 1N 수성 염산 2 ml를 사용하여 산성화시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 48 mg의 표제 화합물 (이론치의 82%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3019] 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.14-10.09 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.75-7.65 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.21-4.13 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.93-3.88 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.24-3.16 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 3H).

[3020] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.68$ 분; $m/z = 563$ $[M+H]^+$.

[3021] 실시예 323:

[3022] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3023]

[3024] GP1에 따라서, 실시예 113A로부터의 화합물 15.0 g (37.1 mmol)을 디메틸포름아미드 400 ml 중 HATU 16.9 g (44.5 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 16.2 ml (92.8 mmol)의 존재 하에 (1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸아민 히드록로라이드 7.82 g (44.5 mmol)과 반응시켰다. 전환의 완결 시, 반응 용액을 물에 교반하고, pH 3으로 조정하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 상을 분리하였다. 유기 상을 물로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 중에 교반하고, 1시간 후에 흡인 하에 여과하고, 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 9.3 g의 표제 화합물 (이론치의 48%, 99% 순도)을 수

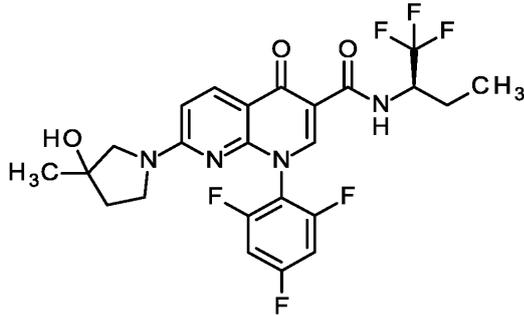
특하였다.

[3025] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.36 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 4.47-4.34 (m, 1H), 3.64-3.56 (m, 2H), 3.39-3.32 (m, 2H), 1.28-1.17 (m, 1H), 0.71-0.50 (m, 3H), 0.39-0.31 (m, 1H).

[3026] LC-MS (방법 3): R_t = 1.94분; m/z = 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3027] 실시예 324:

[3028] 7-[3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3029]

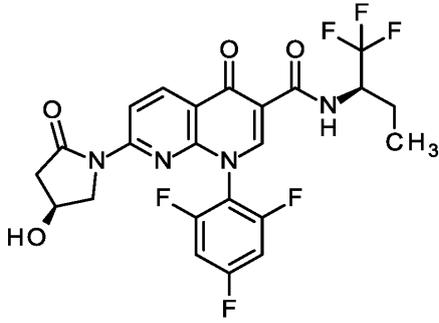
[3030] GP3에 따라서, 실시예 100C로부터의 화합물 100 mg (216 μmol) 및 3-메틸피롤리딘-3-올 히드록로라이드 39.6 mg (90% 순도, 259 μmol)을 DMF 1.0 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 130 μl (750 μmol)의 존재 하에 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세토니트릴 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 93.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 81%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3031] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.44), 0.008 (1.51), 0.952 (7.58), 0.970 (16.00), 0.988 (7.79), 1.249 (9.47), 1.323 (10.19), 1.602 (1.14), 1.621 (1.57), 1.627 (1.40), 1.637 (1.85), 1.646 (1.66), 1.655 (1.60), 1.663 (1.71), 1.681 (1.29), 1.795 (2.67), 1.814 (1.90), 1.832 (0.86), 1.850 (1.62), 1.859 (1.90), 1.868 (1.90), 1.878 (2.33), 1.885 (2.43), 1.895 (2.50), 1.904 (2.87), 1.913 (3.39), 1.929 (1.83), 2.941 (1.33), 2.971 (1.75), 3.119 (1.67), 3.150 (1.26), 3.223 (2.27), 3.239 (1.69), 3.288 (2.21), 3.341 (2.64), 3.364 (2.32), 3.391 (0.81), 3.548 (2.35), 3.566 (1.53), 4.732 (1.56), 4.752 (1.44), 4.820 (3.48), 4.893 (3.76), 6.703 (2.03), 6.725 (2.13), 6.762 (1.95), 6.785 (1.84), 7.533 (1.97), 7.554 (3.99), 7.574 (3.36), 8.247 (2.36), 8.270 (4.17), 8.293 (1.97), 8.792 (5.29), 8.799 (5.47), 10.424 (5.03), 10.448 (4.79).

[3032] LC-MS 방법 3): R_t = 2.06분; MS (ESIpos): m/z = 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3033] 실시예 325:

[3034] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3035]

[3036]

GP2에 따라서, 실시예 100C로부터의 화합물 100 mg (216 μmol)을 1,4-디옥산 2.0 ml 중 탄산칼륨 44.7 mg (323 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 8.71 mg (38.8 μmol) 및 Xantphos 44.9 mg (77.6 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 26.2 mg (259 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 반응 혼합물을 농축시켰다. 이를 1N 수성 염산으로 산성화시키고, 아세토니트릴 3 ml와 혼합하고, 여과하였다. 여과물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 87.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 76%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3037]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (3.32), 0.008 (3.18), 0.965 (7.20), 0.984 (16.00), 1.002 (7.81), 1.632 (1.07), 1.649 (1.52), 1.666 (1.70), 1.675 (1.50), 1.692 (1.78), 1.710 (1.36), 1.866 (1.31), 1.877 (1.46), 1.884 (1.48), 1.895 (1.68), 2.355 (3.56), 2.399 (4.11), 2.711 (0.71), 2.916 (3.44), 2.931 (3.68), 2.959 (3.12), 2.974 (3.03), 3.287 (4.13), 3.463 (3.72), 3.493 (4.43), 3.673 (3.24), 3.686 (3.90), 3.703 (2.95), 3.715 (2.59), 4.290 (2.79), 4.763 (1.42), 5.331 (7.89), 5.340 (7.81), 7.595 (2.27), 7.602 (2.65), 7.617 (4.31), 7.625 (4.51), 7.639 (2.65), 7.645 (2.27), 8.532 (10.26), 8.554 (12.42), 8.707 (12.88), 8.729 (9.97), 9.072 (15.90), 10.103 (5.12), 10.127 (4.94).

[3038]

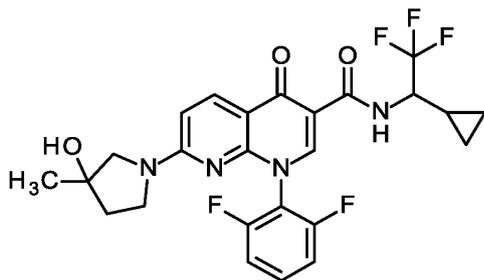
LC-MS (방법 3): R_t = 1.90분; MS (ESIpos): m/z = 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3039]

실시예 326:

[3040]

N-[1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (라세미 부분입체이성질체 혼합물)



[3041]

[3042]

GP3에 따라서, 실시예 102A로부터의 화합물 150 mg (328 μmol) 및 3-메틸피롤리딘-3-올 히드록로라이드 60.1 mg (90% 순도, 393 μmol)을 DMF 1.5 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 200 μl (1.15 mmol)와 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세토니트릴 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 147 mg의 표제 화합물 (이론치의 85%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3043]

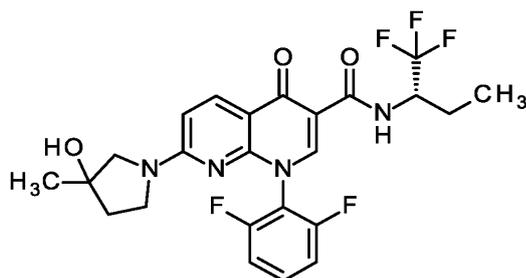
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.22), 0.008 (2.01), 0.325 (2.15), 0.336 (3.45), 0.349 (3.49), 0.361 (2.61), 0.373 (1.29), 0.509 (2.38), 0.520 (3.47), 0.532 (3.03), 0.547 (2.85), 0.556 (2.52), 0.568 (3.35), 0.578 (2.96), 0.589 (2.71), 0.599 (2.27), 0.612 (1.41), 0.626 (1.71), 0.637 (1.90), 0.648 (3.05), 0.658 (2.82), 0.663 (2.80), 0.671 (2.75), 0.683 (1.22), 0.693 (0.88), 1.166 (0.72), 1.179 (1.48), 1.187 (2.19), 1.199 (3.96), 1.220 (16.00), 1.240 (2.11), 1.314 (13.09), 1.769

(3.67), 1.786 (2.27), 1.900 (3.26), 1.917 (2.19), 2.891 (1.81), 2.922 (2.43), 3.079 (2.24), 3.107 (1.74), 3.169 (3.01), 3.186 (2.19), 3.289 (3.10), 3.335 (3.65), 3.357 (3.14), 3.385 (1.15), 3.542 (3.08), 4.353 (1.85), 4.374 (3.17), 4.396 (3.12), 4.416 (1.64), 4.806 (4.85), 4.886 (4.93), 6.703 (2.56), 6.724 (2.64), 6.760 (2.57), 6.783 (2.48), 7.386 (4.04), 7.408 (8.42), 7.431 (4.69), 7.694 (2.63), 7.714 (2.48), 7.729 (1.34), 8.258 (2.85), 8.280 (5.59), 8.303 (2.71), 8.724 (5.94), 8.736 (6.08), 10.574 (7.24), 10.598 (6.96).

[3044] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.14$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 523$ [M+H]⁺

[3045] 실시예 327:

[3046] 1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-3-메틸피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3047]

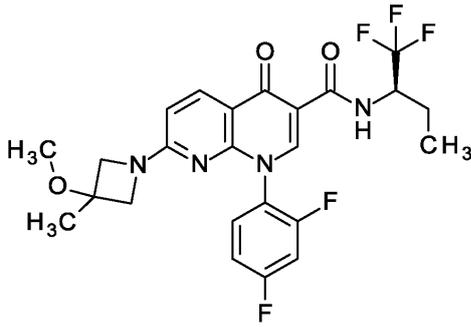
[3048] GP3에 따라서, 실시예 114A로부터의 화합물 150 mg (336 μ mol) 및 3-메틸피롤리딘-3-올 히드록로라이드 61.7 mg (90% 순도, 404 μ mol)을 DMF 1.6 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 205 μ l (1.18 mmol)의 존재 하에 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세트니트릴 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 148 mg의 표제 화합물 (이론치의 85%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3049] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (1.74), 0.008 (1.59), 0.953 (7.22), 0.972 (16.00), 0.990 (7.86), 1.221 (9.41), 1.314 (9.55), 1.604 (1.11), 1.622 (1.51), 1.629 (1.32), 1.639 (1.80), 1.647 (1.62), 1.657 (1.53), 1.664 (1.74), 1.683 (1.31), 1.752 (1.35), 1.769 (2.70), 1.786 (1.71), 1.842 (0.74), 1.851 (1.53), 1.861 (1.80), 1.870 (2.02), 1.879 (2.75), 1.886 (2.65), 1.897 (3.47), 1.904 (3.28), 1.915 (2.43), 2.074 (2.15), 2.892 (1.28), 2.922 (1.76), 3.078 (1.63), 3.108 (1.27), 3.171 (2.19), 3.187 (1.57), 3.289 (2.34), 3.335 (2.76), 3.357 (2.27), 3.384 (0.79), 3.541 (2.31), 3.559 (1.53), 4.706 (0.81), 4.730 (1.48), 4.750 (1.39), 4.765 (0.81), 4.806 (3.46), 4.885 (3.51), 6.701 (1.85), 6.723 (1.98), 6.759 (1.91), 6.782 (1.87), 7.389 (2.83), 7.411 (5.95), 7.433 (3.33), 7.680 (1.06), 7.697 (1.88), 7.714 (1.77), 7.734 (0.89), 8.254 (1.99), 8.276 (3.83), 8.299 (1.88), 8.733 (3.67), 8.745 (3.76), 10.440 (4.71), 10.464 (4.56).

[3050] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.12$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 511$ [M+H]⁺

[3051] 실시예 328:

[3052] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3053]

[3054]

GP3에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 80.0 mg (179 μmol) 및 3-메톡시-3-메틸아제티딘 히드로클로라이드 29.6 mg (215 μmol)을 DMF 0.83 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 110 μl (628 μmol)의 존재 하에 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세토니트릴 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 74.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 80%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3055]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.945 (1.92), 0.964 (4.32), 0.982 (2.11), 1.408 (8.86), 3.155 (16.00), 6.612 (2.62), 6.634 (2.63), 8.293 (2.95), 8.315 (2.81), 8.610 (3.06), 10.461 (1.38), 10.484 (1.33).

[3056]

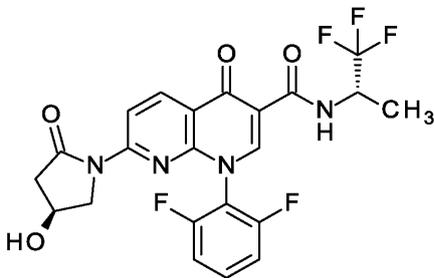
LC-MS (방법 3): R_t = 2.29분; MS (ESIpos): m/z = 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3057]

실시예 329:

[3058]

1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3059]

[3060]

GP2에 따라서, 실시예 106A로부터의 화합물 100 mg (232 μmol)을 1,4-디옥산 3.0 ml 중 탄산칼륨 48.0 mg (347 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 5.2 mg (23 μmol) 및 Xantphos 26.6 mg (46.3 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 25.8 mg (255 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 물 0.5 ml 및 아세토니트릴 3 ml로 용해시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 77.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 68%, 100% 순도)을 수득하였다.

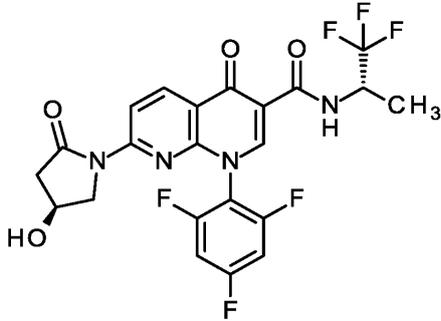
[3061]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (4.64), 0.008 (4.39), 0.146 (0.56), 1.388 (15.95), 1.405 (16.00), 2.074 (1.46), 2.346 (3.39), 2.367 (0.65), 2.389 (3.97), 2.711 (0.60), 2.901 (3.40), 2.916 (3.51), 2.944 (3.10), 2.959 (3.05), 3.288 (3.83), 3.415 (3.37), 3.445 (4.29), 3.615 (3.18), 3.627 (3.85), 3.644 (2.88), 3.656 (2.54), 4.241 (1.11), 4.254 (2.54), 4.262 (2.49), 4.277 (1.01), 4.890 (1.13), 4.913 (1.59), 4.931 (1.71), 4.950 (1.13), 5.322 (7.78), 5.332 (7.60), 7.433 (2.03), 7.445 (2.54), 7.456 (4.16), 7.467 (4.37), 7.478 (2.84), 7.490 (2.29), 7.724 (0.88), 7.740 (1.87), 7.746 (1.94), 7.756 (1.31), 7.762 (3.37), 7.768 (1.31), 7.778 (1.82), 7.783 (1.82), 7.800 (0.83), 8.527 (10.07), 8.549 (12.17), 8.704 (12.31), 8.726 (9.65), 9.018 (12.68), 10.169 (4.80), 10.192 (4.62).

[3062] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.73$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 497$ $[M+H]^+$

[3063] 실시예 330

[3064] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3065]

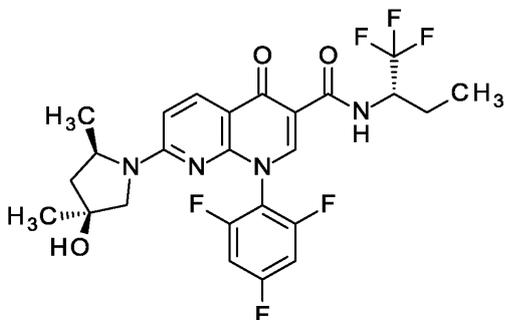
[3066] GP2에 따라서, 실시예 107A로부터의 화합물 300 mg (667 μ mol)을 1,4-디옥산 8.6 ml 중 탄산칼륨 138 mg (1.00 mmol), 아세트산팔라듐 (II) 15 mg (67 μ mol) 및 Xantphos 27 mg (46 μ mol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 74.2 mg (734 μ mol)과 반응시켰다. 후속적으로, 반응 혼합물을 농축시켰다. 후속적으로, 혼합물을 1N 수성 염산 5 ml를 사용하여 산성화시키고, pH를 모니터링하였다. N-아세틸시스테인 140 mg을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 분리 깔때기에 도입하고, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액 15 ml 및 에틸 아세테이트 20 ml로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세토니트릴 9 ml 및 DMSO 3 ml 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분, 15% 아세토니트릴에서 35분 85% 아세토니트릴 및 추가로 3분 85% 아세토니트릴)에 의해 4회 실행하여 정제하고, 208.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 60%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3067] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.17 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.34 (d, 1H), 4.99-4.86 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.39 (d, 3H).

[3068] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.74$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 515$ $[M+H]^+$

[3069] 실시예 331

[3070] 7-[(2R,4S)-4-히드록시-2,4-디메틸피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3071]

[3072] GP3에 따라서, 실시예 115A로부터의 화합물 30.8 mg (66.4 μ mol) 및 실시예 116A로부터의 화합물 24.0 mg (95% 순도, 99.6 μ mol)을 DMF 640 μ l 중 N,N-디-이소-프로필에틸아민 40.0 μ l (232 μ mol)의 존재 하에 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세토니트릴 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μ m,

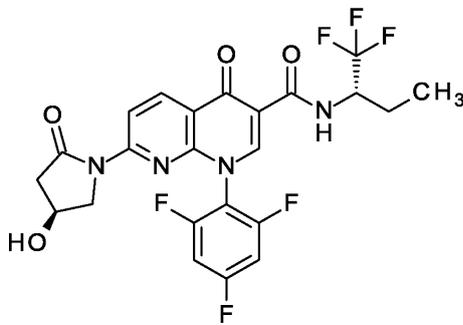
125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 15% 아세토니트릴에서 35분 85% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 85% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 30.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 83%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3073] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.150 (0.64), -0.008 (5.62), 0.008 (5.53), 0.146 (0.72), 0.951 (7.19), 0.970 (16.00), 0.988 (8.00), 1.046 (4.51), 1.147 (0.98), 1.271 (7.87), 1.603 (1.19), 1.620 (2.00), 1.628 (2.26), 1.637 (2.64), 1.646 (2.21), 1.655 (2.51), 1.663 (3.02), 1.681 (1.74), 1.850 (1.28), 1.860 (1.57), 1.869 (1.53), 1.879 (1.87), 1.884 (1.57), 1.895 (1.40), 1.904 (1.23), 1.913 (0.98), 2.019 (1.02), 2.328 (0.60), 2.367 (1.02), 2.670 (0.72), 2.710 (1.15), 3.288 (6.51), 3.337 (2.51), 3.483 (1.49), 3.794 (1.11), 4.722 (1.36), 4.877 (2.94), 6.711 (1.53), 7.546 (3.40), 7.569 (6.00), 7.589 (3.23), 8.251 (4.38), 8.273 (4.30), 8.817 (5.11), 10.416 (5.45), 10.440 (5.32).

[3074] LC-MS (방법 3): R_t = 2.13분; MS (ESIpos): m/z = 543 [M+H] $^+$

[3075] 실시예 332

[3076] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3077]

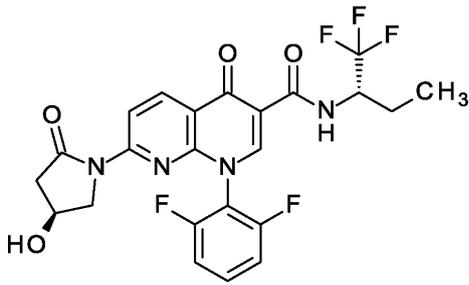
[3078] GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 20.0 g (47.7 mmol)을 디메틸포름아미드 250 ml 중 HATU 27.2 g (71.5 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 20.8 ml (119 mmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 히드록로라이드 9.36 g (57.2 mmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 빙수 및 약간의 수성 염산 중에 교반함으로써 추출하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하였다. 조 생성물을 유사한 작업 모드에서 실시예 117A로부터의 화합물 2.00 g으로부터 진행된 제2 배치와 합하였다. 합한 잔류물을 정상 크로마토그래피 (디클로로메탄-메탄올 95:5 v/v 및 석유 에테르-에틸 아세테이트 1:1, v/v에서 디클로로메탄-메탄올 9:1, v/v)에 의해 2회 정제하였다. 최종적으로, 생성물을 tert-부틸 메틸 에테르와 함께 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, tert-부틸 메틸 에테르로 세척하였다. 20.3 g의 표제 화합물 (이론치의 81%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3079] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.11 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 5.35-5.31 (m, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[3080] LC-MS (방법 3): R_t = 1.86분; 529 [M+H] $^+$.

[3081] 실시예 333

[3082] 1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3083]

[3084]

GP2에 따라서, 실시예 114A로부터의 화합물 150 mg (336 μmol)을 1,4-디옥산 3.1 ml 중 탄산칼륨 69.8 mg (505 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 13.6 mg (60.6 μmol) 및 Xantphos 70.1 mg (121 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 34.0 mg (336 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 15% 아세트니트릴에서 35분 85% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 85% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 91.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 52%, 98% 순도)을 수득하였다.

[3085]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.150 (0.56), -0.008 (4.35), 0.008 (4.37), 0.965 (7.27), 0.983 (16.00), 1.002 (7.82), 1.147 (0.70), 1.633 (1.04), 1.651 (1.43), 1.658 (1.32), 1.668 (1.70), 1.677 (1.64), 1.694 (1.72), 1.712 (1.37), 1.868 (1.33), 1.877 (1.66), 1.886 (1.59), 1.896 (1.80), 1.902 (1.61), 1.921 (1.18), 1.931 (1.03), 2.074 (2.86), 2.347 (3.58), 2.390 (4.26), 2.712 (0.60), 2.905 (3.75), 2.920 (3.83), 2.948 (3.25), 2.963 (3.15), 3.288 (4.57), 3.414 (3.64), 3.444 (4.51), 3.619 (3.35), 3.631 (3.95), 3.649 (3.06), 3.661 (2.75), 4.255 (2.75), 4.783 (1.37), 5.322 (7.99), 5.331 (7.85), 7.434 (2.17), 7.447 (2.84), 7.455 (4.53), 7.469 (4.89), 7.479 (3.23), 7.492 (2.57), 7.725 (0.91), 7.741 (2.07), 7.747 (2.07), 7.763 (3.68), 7.779 (1.86), 7.784 (1.95), 7.800 (0.99), 8.530 (10.39), 8.553 (12.44), 8.712 (12.73), 8.734 (9.89), 9.023 (14.97), 10.118 (4.99), 10.142 (4.86).

[3086]

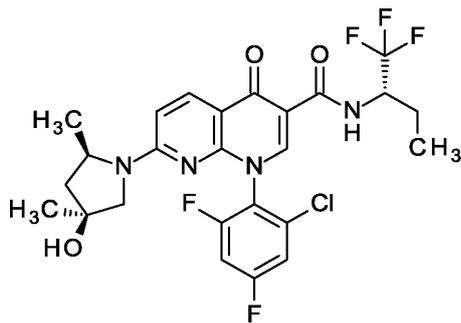
LC-MS (방법 3): R_t = 1.85분; MS (ESIpos): m/z = 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3087]

실시예 334

[3088]

1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(2R,4S)-4-히드록시-2,4-디메틸피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3089]

[3090]

GP3에 따라서, 실시예 108C로부터의 화합물 19.0 mg (39.7 μmol) 및 실시예 116A로부터의 화합물 10.5 mg (95% 순도, 43.6 μmol)을 DMF 1.5 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 24.0 μl (140 μmol)의 존재 하에 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세트니트릴 4 ml 및 물 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마실 C18, 10 μm , 250 x 20 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 15.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 67%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3091]

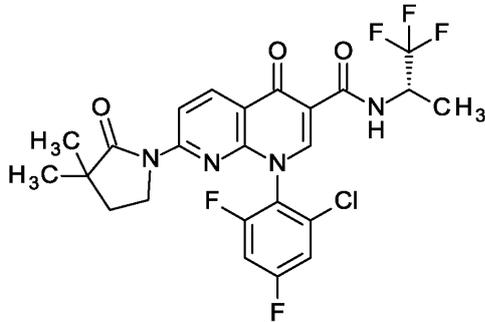
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.94), -0.008 (16.00), 0.008 (6.41), 0.146 (0.76), 0.949 (3.46), 0.968 (7.24), 0.978 (8.76), 0.996 (5.30), 1.266 (6.27), 1.648 (2.13), 1.886 (1.12), 2.000 (0.86), 2.710 (0.76), 3.288 (13.91), 3.334 (2.74), 3.740 (1.05), 4.733 (1.23), 4.869 (2.34), 6.682

(1.26), 7.712 (2.74), 7.734 (2.92), 8.253 (2.81), 8.275 (2.63), 8.768 (2.70), 10.438 (3.53), 10.462 (3.28).

[3092] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.16$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 559$ [M+H]⁺

[3093] 실시예 335

[3094] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-(3,3-디메틸-2-옥소피롤리딘-1-일)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3095]

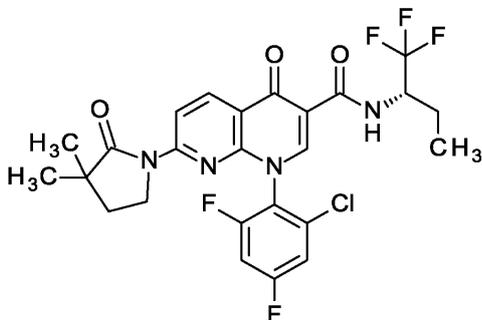
[3096] GP2에 따라서, 실시예 111A로부터의 화합물 50.0 mg (107 μ mol)을 1,4-디옥산 980 μ l 중 탄산칼륨 22.2 mg (161 μ mol), 아세트산팔라듐 (II) 4.3 mg (19 μ mol) 및 Xantphos 22.3 mg (38.6 μ mol)의 존재 하에 3,3-디메틸피롤리딘-2-온 12.1 mg (107 μ mol)과 반응시켰다. 후속적으로, 반응 혼합물을 1N 수성 염산 0.5 ml를 사용하여 산성화시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 34.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 58%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3097] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (1.16), 0.008 (0.85), 1.136 (16.00), 1.385 (2.51), 1.391 (2.58), 1.403 (2.55), 1.409 (2.44), 1.861 (1.36), 1.879 (2.82), 1.896 (1.41), 3.288 (1.97), 3.469 (0.75), 3.487 (1.42), 3.499 (1.18), 7.738 (0.64), 7.745 (0.94), 7.760 (0.98), 7.769 (0.99), 7.781 (0.72), 8.548 (2.50), 8.570 (3.07), 8.704 (3.06), 8.726 (2.32), 9.033 (2.57), 9.037 (2.49), 10.166 (1.26), 10.189 (1.19).

[3098] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.26$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 543$ [M+H]⁺

[3099] 실시예 336

[3100] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-(3,3-디메틸-2-옥소피롤리딘-1-일)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3101]

[3102] GP2에 따라서, 실시예 108C로부터의 화합물 50.0 mg (104 μ mol)을 1,4-디옥산 950 μ l 중 탄산칼륨 21.6 mg (156 μ mol), 아세트산팔라듐 (II) 4.2 mg (19 μ mol) 및 Xantphos 21.7 mg (37.5 μ mol)의 존재 하에 3,3-디메틸피롤리딘-2-온 11.8 mg (104 μ mol)과 반응시켰다. 후속적으로, 반응 혼합물을 수성 1N 염산 0.5 ml를 사용하여 산성화시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 8 ml 중에 용해시키고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 33.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 58%, 99% 순도)을 수득하

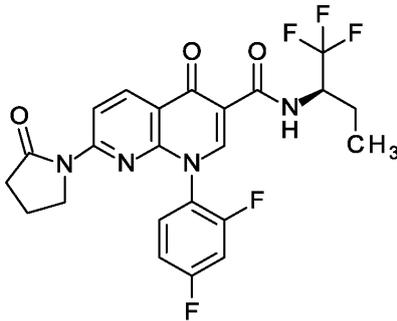
였다.

[3103] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.66), 0.008 (0.63), 0.961 (0.88), 0.971 (1.05), 0.980 (2.05), 0.990 (2.04), 0.998 (1.10), 1.008 (0.96), 1.138 (16.00), 1.863 (1.33), 1.880 (2.84), 1.898 (1.63), 3.288 (1.03), 3.482 (0.71), 3.490 (1.11), 3.500 (1.33), 3.518 (0.64), 7.747 (0.84), 7.763 (0.85), 7.770 (0.93), 8.551 (2.23), 8.574 (2.77), 8.711 (2.67), 8.734 (2.08), 9.040 (3.76), 10.112 (0.77), 10.116 (0.79), 10.136 (0.76), 10.140 (0.74).

[3104] LC-MS (방법 1): R_t = 1.31분; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H] $^+$

[3105] 실시예 337

[3106] 1-(2,4-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소피롤리딘-1-일)-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3107]

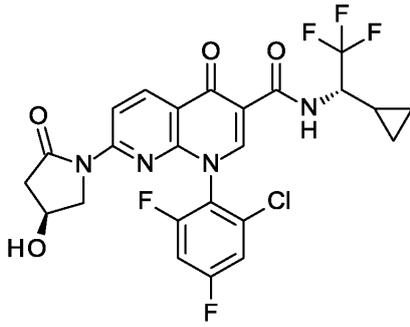
[3108] GP2에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 100 mg (224 μmol)을 1,4-디옥산 2.0 μl 중 탄산칼륨 46.5 mg (336 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 2.5 mg (11 μmol) 및 Xantphos 13.0 mg (22.4 μmol)의 존재 하에 피롤리딘-2-온 21.0 mg (224 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 반응 혼합물을 수성 1N 염산 0.5 ml를 사용하여 산성 화시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 8 ml 중에 용해시키고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 최종적으로, 잔류물을 아세토니트릴 4 ml, 물 3 ml 및 DMSO 2 ml와 함께 교반하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하고, 고진공 하에 건조시켰다. 60.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 52%, 95% 순도)을 수득하였다.

[3109] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.63), -0.008 (4.86), 0.008 (4.78), 0.146 (0.63), 0.959 (7.14), 0.978 (16.00), 0.996 (7.84), 1.148 (0.86), 1.175 (0.71), 1.233 (0.86), 1.398 (1.41), 1.625 (1.10), 1.643 (1.41), 1.651 (1.25), 1.660 (1.73), 1.669 (1.57), 1.678 (1.49), 1.686 (1.73), 1.704 (1.33), 1.867 (1.33), 1.876 (1.49), 1.885 (1.57), 1.895 (1.73), 1.901 (1.49), 1.911 (1.41), 1.920 (1.49), 1.930 (1.80), 1.948 (3.06), 1.962 (4.24), 1.988 (3.53), 2.001 (1.18), 2.328 (0.71), 2.366 (1.18), 2.564 (3.69), 2.569 (3.76), 2.582 (5.65), 2.591 (6.12), 2.603 (3.14), 2.610 (2.82), 2.670 (0.71), 2.710 (1.25), 3.289 (7.69), 3.533 (2.04), 3.551 (3.76), 3.574 (3.84), 3.591 (2.04), 4.765 (1.41), 7.343 (1.33), 7.362 (2.75), 7.383 (1.49), 7.591 (1.80), 7.598 (1.88), 7.614 (2.43), 7.617 (2.59), 7.621 (2.67), 7.624 (2.35), 7.640 (1.88), 7.647 (1.80), 7.860 (1.88), 7.880 (1.80), 8.500 (9.25), 8.522 (11.22), 8.690 (11.37), 8.713 (9.18), 8.850 (5.65), 10.209 (4.78), 10.233 (4.63).

[3110] LC-MS (방법 1): R_t = 1.13분; MS (ESIpos): m/z = 495 [M+H] $^+$

[3111] 실시예 338

[3112] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3113]

[3114]

GP2에 따라서, 실시예 110A로부터의 화합물 100 mg (203 μmol)을 1,4-디옥산 1.8 μl 중 탄산칼륨 42.1 mg (305 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 2.3 mg (10 μmol) 및 Xantphos 11.8 mg (20.3 μmol)의 존재 하에 피롤리딘-2-온 22.6 mg (223 μmol)과 반응시켰다. 전환의 완결 시, N-아세틸시스테인을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 20 ml로 희석하고, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 추출하였다. 유기 상을 농축하고 아세토니트릴 4 ml 및 물 3 ml에서 교반하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 모액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마실 C18, 10 μm , 250 x 20 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 생성물 분획을 침전물과 합하였다. 최종적으로, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해, 43.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 36%; 95% 순도)을 수득하였다.

[3115]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10.27 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.28-1.19 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

[3116]

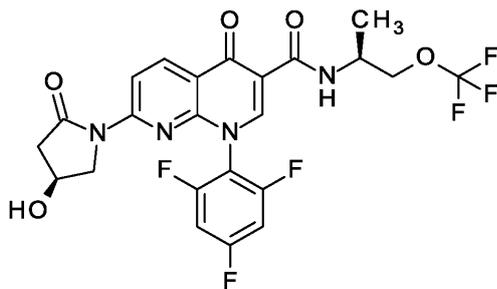
LC-MS (방법 3): R_t = 1.94분; MS (ESIpos): m/z = 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3117]

실시예 339

[3118]

7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3119]

[3120]

GP2에 따라서, 실시예 118A로부터의 화합물 80 mg (167 μmol)을 1,4-디옥산 1.7 ml 중 탄산칼륨 34.6 mg (250 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 1.9 mg (8.3 μmol) 및 Xantphos 9.65 mg (16.7 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 18.5 mg (183 μmol)과 반응시켰다. N-아세틸시스테인 80 mg을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 30 ml와 혼합하고, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 12.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 14%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3121]

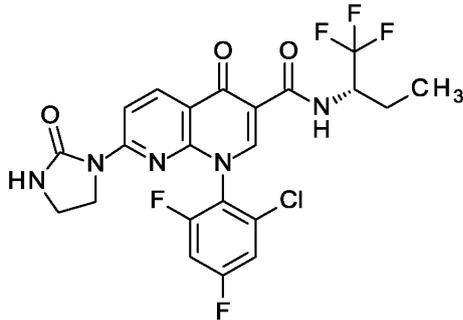
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.63), -0.008 (5.28), 0.008 (5.09), 0.146 (0.59), 1.258 (15.87), 1.275 (16.00), 2.053 (0.86), 2.353 (2.84), 2.396 (3.32), 2.912 (2.80), 2.926 (2.94), 2.955 (2.59), 2.970 (2.52), 3.291 (2.86), 3.462 (2.92), 3.492 (3.55), 3.670 (2.57), 3.682 (3.15), 3.700

(2.40), 3.712 (2.10), 4.158 (0.69), 4.169 (1.05), 4.183 (4.77), 4.189 (5.49), 4.194 (5.66), 4.201 (5.45), 4.214 (0.90), 4.226 (0.95), 4.296 (2.19), 4.351 (1.26), 4.369 (1.77), 4.386 (1.24), 5.329 (4.44), 5.338 (4.42), 7.588 (1.96), 7.595 (2.23), 7.608 (3.28), 7.618 (3.36), 7.625 (1.89), 7.631 (2.21), 7.638 (1.77), 8.511 (7.76), 8.533 (9.40), 8.693 (9.48), 8.716 (7.55), 8.990 (11.46), 9.825 (4.04), 9.845 (3.93).

[3122] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.97$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 545 [M+H]^+$

[3123] 실시예 340

[3124] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3125]

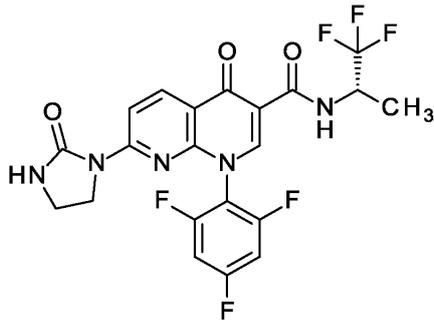
[3126] GP2에 따라서, 실시예 108C로부터의 화합물 100 mg (208 μ mol)을 1,4-디옥산 6.0 ml 중 탄산칼륨 43.2 mg (312 μ mol), 아세트산팔라듐 (II) 2.3 mg (10 μ mol) 및 Xantphos 12.0 mg (20.8 μ mol)의 존재 하에 이미다졸리딘-2-온 89.6 mg (1.04 mmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 반응 혼합물을 1N 수성 염산 0.5 ml를 사용하여 산성화시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 8 ml 중에 용해시키고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 50.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 43%, 95% 순도)을 수득하였다.

[3127] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.90), -0.008 (7.68), 0.008 (7.59), 0.146 (0.93), 0.958 (3.13), 0.968 (3.74), 0.977 (7.30), 0.986 (7.36), 0.995 (3.94), 1.005 (3.45), 1.234 (0.99), 1.398 (0.81), 1.657 (1.22), 1.668 (1.10), 1.676 (1.22), 1.685 (0.93), 1.693 (0.96), 1.872 (1.01), 1.891 (1.16), 2.074 (1.80), 2.367 (0.67), 2.711 (0.70), 3.288 (4.46), 3.340 (6.90), 3.360 (4.38), 3.514 (0.93), 3.523 (2.41), 3.534 (2.67), 3.542 (4.14), 3.553 (3.10), 3.574 (1.74), 4.757 (1.10), 7.663 (6.00), 7.691 (1.28), 7.698 (1.80), 7.713 (1.97), 7.721 (3.16), 7.738 (3.16), 7.744 (3.77), 7.759 (2.26), 8.427 (8.20), 8.449 (10.75), 8.554 (10.61), 8.577 (7.65), 8.959 (16.00), 10.215 (2.72), 10.219 (2.78), 10.239 (2.72), 10.244 (2.64).

[3128] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.98$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 530 [M+H]^+$

[3129] 실시예 341

[3130] 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3131]

[3132]

GP2에 따라서, 실시예 107A로부터의 화합물 51.0 mg (113 μmol)을 1,4-디옥산 1.1 ml 중 탄산칼륨 23.5 mg (170 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 2.6 mg (11 μmol) 및 Xantphos 13.1 mg (22.7 μmol)의 존재 하에 이미다졸리딘-2-온 97.6 mg (1.13 mmol)과 반응시켰다. N-아세틸시스테인 50 mg을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 30 ml와 혼합하고, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 18.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 32%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3133]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (3.27), 0.008 (2.98), 1.381 (15.90), 1.398 (16.00), 2.074 (0.99), 2.367 (1.03), 2.711 (1.03), 3.288 (4.49), 3.329 (4.49), 3.348 (6.38), 3.368 (4.68), 3.576 (5.10), 3.592 (4.33), 3.598 (6.22), 3.616 (3.43), 4.881 (1.12), 4.900 (1.64), 4.923 (1.67), 4.941 (1.06), 7.546 (1.22), 7.554 (4.33), 7.569 (1.92), 7.576 (8.05), 7.584 (1.92), 7.598 (4.42), 7.607 (1.31), 7.667 (6.64), 8.426 (9.14), 8.449 (12.60), 8.541 (12.86), 8.557 (0.90), 8.563 (8.88), 8.993 (12.99), 10.250 (4.75), 10.273 (4.52).

[3134]

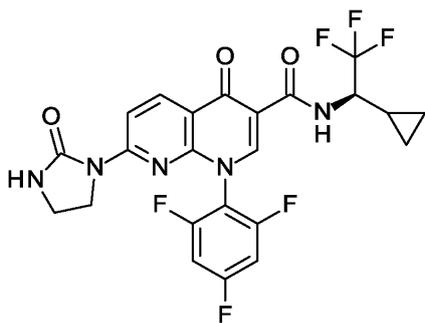
LC-MS (방법 1): R_t = 1.00분; MS (ESIpos): m/z = 500 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3135]

실시예 342

[3136]

N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3137]

[3138]

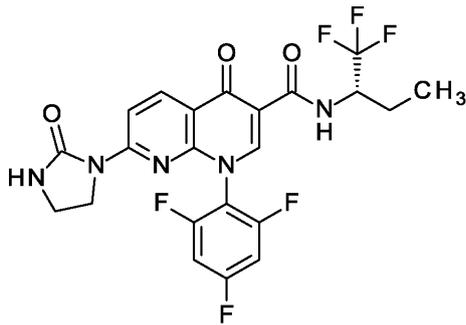
GP1에 따라서, 실시예 113A로부터의 화합물 150 mg (371 μmol)을 디메틸포름아미드 5.0 ml 중 HATU 169 mg (445 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 160 μl (930 μmol)의 존재 하에 (1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드록로라이드 78.2 mg (445 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1N 수성 염산 1 ml 및 디메틸 술폭시드 1 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 최종적으로, 조 생성물을 아세토니트릴 20 ml 중에 현탁시키고, 물 100 ml로 희석하였다. 아세토니트릴을 감압 하에 제거하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 85.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 44%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3139] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.341 (2.94), 0.354 (2.82), 0.576 (3.29), 0.657 (2.82), 1.217 (2.63), 1.238 (2.90), 2.327 (2.08), 2.670 (2.20), 2.710 (1.65), 3.349 (6.98), 3.370 (5.25), 3.578 (5.57), 3.599 (7.10), 3.617 (3.76), 4.395 (2.39), 4.414 (2.55), 7.553 (5.18), 7.575 (9.37), 7.597 (5.22), 7.669 (7.69), 8.430 (8.67), 8.453 (11.45), 8.552 (11.92), 8.575 (8.04), 8.988 (16.00), 10.340 (5.33), 10.363 (5.37).

[3140] LC-MS (방법 1): R_t = 1.03분; MS (ESIpos): m/z = 526 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3141] 실시예 343

[3142] 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3143]

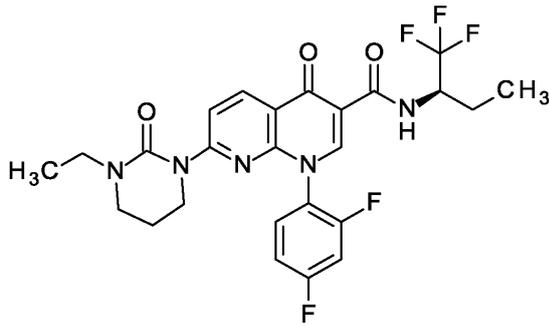
[3144] GP2에 따라서, 실시예 115A로부터의 화합물 100 mg (216 μmol)을 1,4-디옥산 2.2 ml 중 탄산칼륨 44.7 mg (323 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 4.8 mg (22 μmol) 및 Xantphos 25.0 mg (43.1 μmol)의 존재 하에 이미다졸리딘-2-온 186 mg (2.16 mmol)과 반응시켰다. N-아세틸시스테인 100 mg을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 30 ml와 혼합하고, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 여전히 오염된 생성물 분획을 농축시키고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 재정제하였다. 2중 분리물로부터의 생성물 분획을 합하고, 46.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 42%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3145] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.95), 0.008 (2.68), 0.960 (7.15), 0.978 (16.00), 0.997 (7.87), 1.148 (0.85), 1.623 (1.07), 1.641 (1.56), 1.648 (1.70), 1.658 (1.74), 1.666 (1.61), 1.676 (1.56), 1.683 (1.70), 1.701 (1.30), 1.862 (1.25), 1.872 (1.52), 1.881 (1.43), 1.890 (1.74), 1.897 (1.52), 1.906 (1.21), 1.915 (1.16), 2.367 (1.39), 2.670 (0.76), 2.710 (1.39), 3.287 (7.51), 3.330 (4.83), 3.350 (6.53), 3.370 (5.05), 3.578 (5.27), 3.600 (6.75), 3.618 (3.80), 4.746 (1.39), 7.556 (4.74), 7.578 (8.45), 7.600 (4.69), 7.668 (7.28), 8.429 (9.97), 8.452 (13.27), 8.549 (13.77), 8.571 (9.34), 8.996 (15.28), 10.199 (5.14), 10.223 (4.87).

[3146] LC-MS (방법 1): R_t = 1.02분; MS (ESIpos): m/z = 514 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3147] 실시예 344

[3148] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-(3-에틸-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3149]

[3150]

GP2에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 200 mg (449 μmol)을 1,4-디옥산 4.0 ml 중 탄산칼륨 93.0 mg (673 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 5.0 mg (22 μmol) 및 Xantphos 26.0 mg (44.9 μmol)의 존재 하에 1-에틸테트라히드로피리미딘-2(1H)-온 63.3 mg (494 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 반응 혼합물을 수성 1N 염산을 사용하여 산성화시키고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 10 ml 중에 용해시키고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 191.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 76%, 96% 순도)을 수득하였다.

[3151]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10.29 (d, 1H), 8.81-8.78 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.65-7.57 (m, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 3.58-3.43 (m, 2H), 3.30-3.27 (m, 4H, 부분적으로 물 공명 하에 있음), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.07 (t, 3H), 0.98 (t, 3H).

[3152]

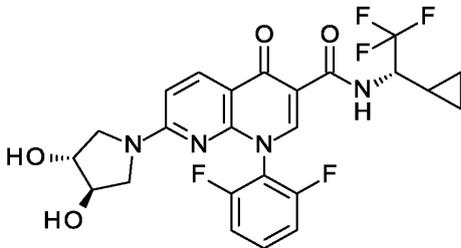
LC-MS (방법 3): R_t = 2.22분; MS (ESIpos): m/z = 538 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3153]

실시예 345

[3154]

N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3155]

[3156]

GP3에 따라서, 실시예 104A로부터의 화합물 50.0 mg (109 μmol)을 디메틸포름아미드 2.0 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 67.0 μl (380 μmol)의 존재 하에 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 히드록로라이드 16.8 mg (120 μmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 수성 1 M 염산을 사용하여 pH 1로 조정하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배 (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 분리하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시켰다. 50.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 89%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3157]

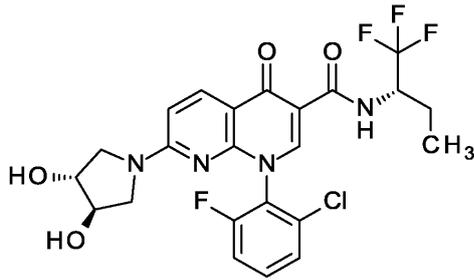
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.90), -0.011 (4.62), -0.008 (11.14), 0.008 (6.98), 0.146 (0.94), 0.316 (0.83), 0.327 (1.80), 0.338 (2.71), 0.350 (2.71), 0.362 (2.01), 0.373 (1.04), 0.498 (0.83), 0.510 (1.94), 0.522 (2.81), 0.534 (2.50), 0.549 (2.22), 0.557 (2.12), 0.569 (2.85), 0.579 (2.36), 0.589 (2.15), 0.600 (1.77), 0.614 (1.15), 0.627 (1.46), 0.637 (1.77), 0.648 (2.46), 0.652 (2.05), 0.658 (2.29), 0.663 (2.22), 0.672 (2.15), 0.680 (1.01), 0.684 (0.94), 0.693 (0.69), 1.179 (1.28), 1.188 (1.77), 1.200 (2.98), 1.208 (2.12), 1.212 (1.84), 1.220 (2.85), 1.232 (1.49), 1.241 (1.04), 2.367 (1.11), 2.710 (1.11), 3.010 (3.12), 3.042 (4.13), 3.174 (2.53), 3.184 (2.81), 3.206 (2.05), 3.216 (1.77), 3.288 (7.05), 3.347 (3.85), 3.592 (2.29), 3.602 (2.53), 3.620 (2.08), 3.630

(1.84), 3.893 (3.68), 4.039 (3.71), 4.356 (1.49), 4.376 (2.39), 4.399 (2.33), 4.419 (1.28), 5.125 (5.48), 5.134 (5.34), 5.219 (5.55), 5.228 (5.24), 6.769 (9.65), 6.792 (9.75), 7.395 (5.17), 7.415 (10.72), 7.437 (5.83), 7.672 (1.15), 7.687 (2.33), 7.693 (2.19), 7.703 (1.70), 7.709 (3.99), 7.714 (1.53), 7.725 (1.98), 7.731 (2.05), 7.746 (0.94), 8.278 (12.08), 8.300 (11.04), 8.742 (16.00), 10.573 (5.93), 10.596 (5.55).

[3158] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.67$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 525 [M+H]^+$

[3159] 실시예 346

[3160] 1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3161]

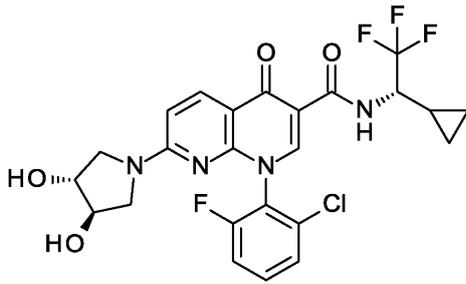
[3162] GP3에 따라서, 실시예 119A로부터의 화합물 50.0 mg (108 μ mol) 및 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 히드로클로라이드 16.6 mg (119 μ mol)을 DMF 1.0 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 53.0 μ l (380 μ mol)의 존재 하에 반응시켰다. 반응 혼합물을 수성 1M 염산을 사용하여 pH 1로 조정하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배 (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 분리하였다. 46.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 80%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3163] 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.98), 0.008 (1.84), 0.952 (3.72), 0.963 (4.56), 0.971 (8.66), 0.981 (8.89), 0.989 (4.80), 1.000 (4.09), 1.622 (0.99), 1.633 (1.04), 1.639 (1.46), 1.649 (1.32), 1.657 (1.46), 1.668 (1.08), 1.674 (1.13), 1.854 (1.08), 1.864 (1.27), 1.871 (1.32), 1.883 (1.46), 1.899 (1.18), 1.907 (0.94), 2.367 (1.08), 2.711 (1.08), 2.950 (1.51), 2.980 (2.54), 3.007 (1.98), 3.124 (1.18), 3.133 (1.46), 3.143 (1.32), 3.154 (1.98), 3.165 (1.04), 3.174 (1.04), 3.291 (4.24), 3.339 (4.42), 3.585 (2.02), 3.595 (2.26), 3.612 (1.93), 3.623 (1.69), 3.883 (3.34), 4.034 (3.34), 4.733 (1.36), 4.752 (1.27), 5.126 (3.48), 5.130 (3.91), 5.135 (3.95), 5.222 (3.95), 5.227 (3.86), 6.762 (8.52), 6.784 (8.75), 7.522 (1.08), 7.527 (1.79), 7.531 (1.27), 7.543 (1.79), 7.547 (3.34), 7.551 (2.78), 7.566 (1.51), 7.570 (2.26), 7.575 (1.60), 7.620 (2.26), 7.623 (2.35), 7.627 (1.27), 7.641 (4.80), 7.643 (5.08), 7.647 (2.21), 7.665 (3.01), 7.680 (3.01), 7.686 (3.72), 7.700 (3.76), 7.706 (1.46), 7.721 (1.36), 8.275 (9.88), 8.297 (9.27), 8.695 (16.00), 10.458 (3.29), 10.462 (3.34), 10.482 (3.25), 10.486 (3.20).

[3164] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.68$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 529 [M+H]^+$

[3165] 실시예 347

[3166] 1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3167]

[3168]

GP3에 따라서, 실시예 120A로부터의 화합물 50.0 mg (105 μ mol) 및 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 히드로클로라이드 16.2 mg (116 μ mol)을 DMF 1.0 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 52.0 μ l (370 μ mol)의 존재 하에 반응시켰다. 반응 혼합물을 수성 1N 염산을 사용하여 pH 1로 조정하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배 (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 48.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 84%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3169]

1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.61 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.73-7.51 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 5.14-5.11 (m, 1H), 4.43-4.32 (m, 1H), 4.03 (br. s, 1H), 3.88 (br. s, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 1.26-1.16 (m, 1H), 0.71-0.47 (m, 3H), 0.39-0.29 (m, 1H).

[3170]

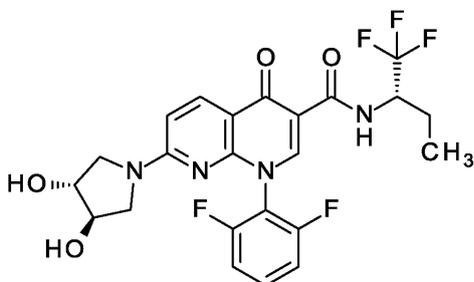
LC-MS (방법 3): R_t = 1.72분; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H] $^+$

[3171]

실시예 348

[3172]

1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3173]

[3174]

GP3에 따라서, 실시예 114A로부터의 화합물 50.0 mg (111 μ mol)을 디메틸포름아미드 1.1 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 68.0 μ l (390 μ mol)의 존재 하에 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 히드로클로라이드 17.0 mg (122 μ mol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세토니트릴 2 ml로 희석하고, 1N 수성 염산으로 산성화시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 50.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 89%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3175]

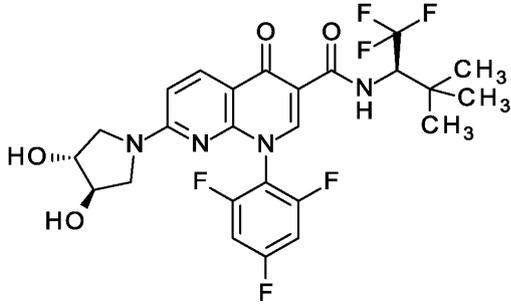
1 H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.960 (7.49), 0.974 (16.00), 0.989 (7.72), 1.614 (1.16), 1.629 (1.43), 1.634 (1.34), 1.642 (1.76), 1.649 (1.57), 1.657 (1.48), 1.662 (1.62), 1.677 (1.25), 1.859 (1.29), 1.867 (1.48), 1.874 (1.48), 1.882 (1.66), 1.887 (1.48), 1.894 (1.29), 1.902 (1.16), 1.909 (0.97), 3.017 (2.82), 3.043 (3.61), 3.180 (2.13), 3.188 (2.36), 3.205 (1.76), 3.213 (1.57), 3.344 (3.75), 3.596 (1.99), 3.603 (2.22), 3.618 (1.90), 3.626 (1.66), 3.895 (3.24), 4.043 (3.24), 4.735 (1.29), 4.743 (1.20), 5.130 (4.21), 5.137 (4.21), 5.226 (4.16), 5.233 (3.93), 6.771 (8.92), 6.789 (9.02), 7.402 (3.47), 7.419 (6.94), 7.437 (3.61), 7.682 (0.88), 7.694 (1.85), 7.699 (1.90), 7.707 (1.43), 7.712 (3.28), 7.716 (1.29), 7.724 (1.76), 7.729 (1.71), 7.741 (0.79), 8.278 (11.05), 8.296

(10.27), 8.751 (15.72), 10.442 (5.18), 10.462 (4.90).

[3176] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.63$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 513$ [M+H]⁺

[3177] 실시예 349

[3178] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3179]

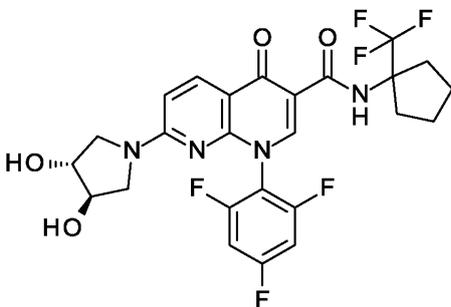
[3180] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 55.0 mg (131 μ mol)을 디메틸포름아미드 2.0 ml 중 HATU 74.5 mg (196 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 57.0 μ l (330 μ mol)의 존재 하에 (2R)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-아민 24.3 mg (157 μ mol)과 반응시켰다. 혼합물을 물 1 ml 및 아세트니트릴 2 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 55.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 77%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3181] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (0.77), 0.008 (0.71), 1.090 (16.00), 3.057 (0.73), 3.089 (0.96), 3.241 (0.64), 3.289 (0.78), 3.331 (0.87), 3.360 (0.89), 3.611 (0.58), 3.931 (0.86), 4.050 (0.86), 4.622 (0.74), 5.145 (1.36), 5.154 (1.36), 5.229 (1.36), 5.238 (1.34), 6.771 (2.11), 6.793 (2.16), 7.544 (0.97), 7.567 (1.61), 7.587 (0.93), 8.297 (2.61), 8.319 (2.43), 8.816 (4.01), 10.765 (1.26), 10.790 (1.19).

[3182] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.86$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 559$ [M+H]⁺

[3183] 실시예 350

[3184] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메틸)시클로펜탄]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3185]

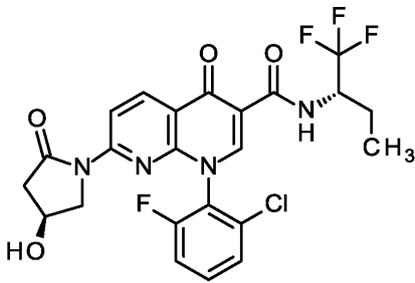
[3186] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 55.0 mg (131 μ mol)을 디메틸포름아미드 2.0 ml 중 HATU 74.5 mg (196 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 79.6 μ l (460 μ mol)의 존재 하에 1-(트리플루오로메틸)시클로펜탄아민 히드록로라이드 29.7 mg (157 μ mol)과 반응시켰다. 혼합물을 물 1 ml 및 아세트니트릴 2 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 63.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 87%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3187] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (4.57), 0.008 (4.33), 1.708 (1.76), 1.729 (3.67), 1.747 (3.47), 1.765 (3.35), 1.784 (3.71), 1.794 (3.02), 1.803 (3.27), 1.824 (1.96), 2.012 (1.84), 2.029 (3.10), 2.045 (3.63), 2.063 (3.67), 2.073 (16.00), 2.079 (2.12), 2.353 (2.61), 2.367 (4.73), 2.382 (2.90), 2.400 (2.82), 2.711 (1.43), 3.052 (3.14), 3.083 (4.20), 3.225 (2.37), 3.235 (2.73), 3.256 (2.04), 3.267 (1.96), 3.288 (4.53), 3.349 (4.08), 3.593 (2.20), 3.603 (2.57), 3.621 (2.08), 3.632 (1.92), 3.926 (3.76), 4.046 (3.76), 5.135 (5.67), 5.144 (5.76), 5.227 (5.76), 5.236 (5.67), 6.760 (9.55), 6.782 (9.76), 7.541 (2.61), 7.545 (2.94), 7.553 (1.96), 7.561 (5.02), 7.564 (5.02), 7.567 (5.14), 7.576 (2.00), 7.584 (3.02), 7.599 (0.98), 8.263 (11.02), 8.286 (10.49), 8.741 (15.39), 10.513 (11.71).

[3188] LC-MS (방법 3): R_t = 1.83분; MS (ESIpos): m/z = 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3189] 실시예 351

[3190] 1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3191]

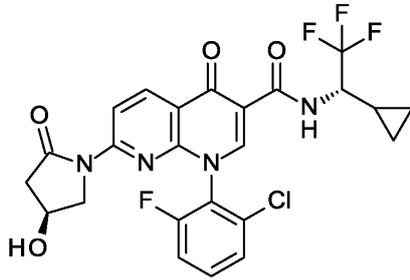
[3192] GP2에 따라서, 실시예 119A로부터의 화합물 100 mg (216 μmol)을 1,4-디옥산 1.9 ml 중 탄산칼륨 44.8 mg (325 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 2.4 mg (11 μmol) 및 Xantphos 12.5 mg (21.6 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 24.1 mg (238 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, N-아세틸시스테인 100 mg을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 20 ml를 첨가한 후, 혼합물을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 추출하였다. 유기 상을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용리액: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 54.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 47%, 98% 순도)을 수득하였다.

[3193] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.968 (5.41), 0.979 (6.69), 0.983 (11.85), 0.993 (10.59), 0.998 (6.60), 1.008 (4.54), 1.643 (0.88), 1.654 (1.09), 1.657 (1.29), 1.663 (1.13), 1.670 (1.71), 1.674 (1.40), 1.678 (1.37), 1.682 (1.45), 1.685 (1.54), 1.688 (1.55), 1.691 (1.52), 1.696 (1.13), 1.702 (1.30), 1.705 (1.14), 1.717 (0.85), 1.876 (1.21), 1.883 (1.40), 1.886 (1.47), 1.891 (1.56), 1.898 (1.66), 1.902 (1.71), 1.906 (1.44), 1.911 (1.53), 1.918 (1.18), 1.921 (0.99), 1.926 (0.88), 2.076 (0.84), 2.345 (3.82), 2.348 (3.60), 2.380 (4.31), 2.383 (4.02), 2.909 (4.60), 2.920 (4.73), 2.943 (4.34), 2.955 (4.16), 3.354 (3.09), 3.377 (5.05), 3.401 (2.58), 3.572 (2.04), 3.581 (2.57), 3.590 (2.42), 3.595 (2.49), 3.600 (3.01), 3.605 (1.86), 3.614 (2.31), 3.624 (1.88), 4.249 (3.61), 4.767 (1.64), 4.777 (1.52), 5.327 (1.59), 7.572 (1.57), 7.574 (1.63), 7.586 (1.95), 7.589 (3.77), 7.591 (3.44), 7.603 (2.47), 7.607 (3.70), 7.610 (2.16), 7.621 (1.59), 7.624 (1.62), 7.661 (2.54), 7.663 (1.64), 7.675 (4.62), 7.677 (5.15), 7.680 (2.34), 7.691 (4.43), 7.693 (2.60), 7.724 (3.27), 7.736 (3.47), 7.741 (4.77), 7.753 (4.66), 7.758 (2.03), 7.769 (1.86), 8.532 (11.77), 8.550 (13.29), 8.722 (13.08), 8.740 (10.70), 8.796 (0.68), 8.992 (14.83), 8.994 (16.00), 10.136 (3.78), 10.140 (4.00), 10.155 (3.69), 10.159 (3.79).

[3194] LC-MS (방법 1): R_t = 1.00분; MS (ESIpos): m/z = 527 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3195] 실시예 352

[3196] 1-(2-클로로-6-플루오로페닐)-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3197]

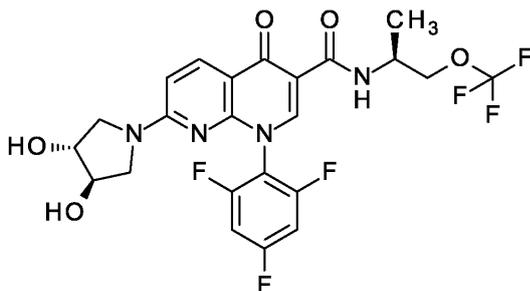
[3198] GP2에 따라서, 실시예 120A로부터의 화합물 100 mg (211 μmol)을 1,4-디옥산 1.9 ml 중 탄산칼륨 43.7 mg (316 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 2.4 mg (11 μmol) 및 Xantphos 12.2 mg (21.1 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 23.5 mg (232 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, N-아세틸시스테인 100 mg을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 0.5시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 20 ml를 첨가한 후, 혼합물을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 추출하였다. 유기 상을 농축시키고, 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 63.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 56%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3199] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.89), -0.008 (7.91), 0.008 (7.20), 0.146 (0.94), 0.343 (2.06), 0.356 (2.46), 0.368 (1.92), 0.379 (1.30), 0.549 (2.06), 0.563 (2.91), 0.578 (2.77), 0.588 (2.55), 0.598 (1.92), 0.608 (1.65), 0.622 (1.07), 0.638 (0.85), 0.648 (1.34), 0.659 (1.70), 0.669 (2.10), 0.684 (1.52), 0.689 (1.16), 1.208 (0.89), 1.215 (1.12), 1.227 (2.10), 1.248 (2.06), 1.260 (1.12), 2.337 (3.44), 2.366 (1.65), 2.380 (3.71), 2.670 (0.63), 2.710 (1.52), 2.899 (3.49), 2.914 (3.58), 2.942 (3.13), 2.957 (3.08), 3.287 (5.45), 3.345 (2.32), 3.374 (2.95), 3.398 (1.83), 3.563 (1.34), 3.574 (1.83), 3.582 (2.01), 3.593 (3.22), 3.605 (1.25), 3.611 (1.88), 3.624 (1.56), 4.239 (2.59), 4.382 (1.30), 4.402 (1.79), 4.420 (1.52), 5.318 (7.60), 5.327 (7.37), 7.563 (1.21), 7.567 (1.39), 7.576 (1.07), 7.579 (1.21), 7.587 (2.82), 7.599 (2.06), 7.607 (1.79), 7.610 (1.79), 7.623 (1.25), 7.654 (1.61), 7.665 (2.23), 7.669 (1.70), 7.675 (2.91), 7.686 (4.07), 7.689 (2.46), 7.715 (2.99), 7.729 (3.13), 7.736 (4.07), 7.750 (3.89), 7.757 (1.65), 7.771 (1.47), 8.529 (9.25), 8.551 (10.99), 8.722 (11.22), 8.744 (8.98), 8.984 (16.00), 10.277 (4.83), 10.301 (4.65).

[3200] LC-MS (방법 3): R_t = 1.05분; MS (ESIpos): m/z = 539 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3201] 실시예 353

[3202] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3203]

[3204] GP3에 따라서, 실시예 118A로부터의 화합물 50.0 mg (104 μmol)을 디메틸포름아미드 1.0 ml 중 N,N-디이소프로

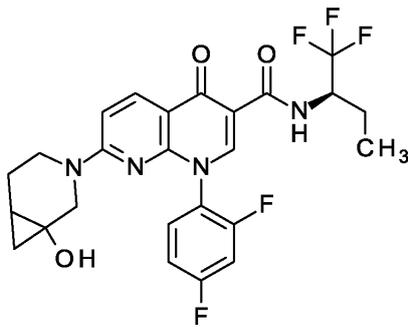
필에틸아민 63.5 μ l (365 μ mol)의 존재 하에 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 히드로클로라이드 16.0 mg (115 μ mol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세토니트릴 2 ml로 희석하고, 수성 1N 염산으로 산성화시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 47.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 84%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3205] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.244 (16.00), 1.258 (15.83), 2.073 (7.16), 3.057 (2.15), 3.082 (2.68), 3.229 (1.66), 3.237 (1.86), 3.254 (1.49), 3.262 (1.42), 3.338 (3.21), 3.596 (1.49), 3.604 (1.66), 3.618 (1.42), 3.626 (1.26), 3.925 (2.55), 4.047 (2.55), 4.139 (0.89), 4.149 (1.29), 4.159 (4.41), 4.167 (7.16), 4.176 (4.90), 4.186 (1.03), 4.196 (1.09), 4.316 (0.70), 4.325 (1.23), 4.339 (1.62), 4.354 (1.13), 5.137 (3.41), 5.144 (3.38), 5.226 (3.35), 5.234 (3.25), 6.747 (6.92), 6.765 (6.96), 7.539 (1.89), 7.543 (2.09), 7.555 (3.48), 7.561 (3.54), 7.567 (1.62), 7.573 (2.09), 7.578 (1.76), 8.260 (8.68), 8.278 (8.08), 8.722 (12.99), 10.091 (4.07), 10.107 (3.84).

[3206] LC-MS (방법 3): R_t = 1.63분; MS (ESIpos): m/z = 547 [M+H] $^+$

[3207] 실시예 354

[3208] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[4.1.0]헵트-3-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3209]

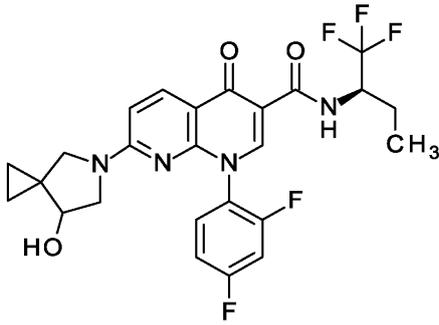
[3210] GP3에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 50.0 mg (112 μ mol)을 디메틸포름아미드 0.5 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 68.0 μ l (390 μ mol)의 존재 하에 5-아자스피로[2.4]헵탄-7-올 히드로클로라이드 21.2 mg (95% 순도, 135 μ mol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세토니트릴 1 ml 및 1N 수성 염산 0.1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 49.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 84%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3211] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.011 (2.18), -0.008 (5.18), 0.008 (3.42), 0.146 (0.60), 0.178 (1.43), 0.204 (1.20), 0.219 (1.62), 0.232 (0.90), 0.666 (1.84), 0.679 (1.99), 0.690 (2.10), 0.704 (1.77), 0.945 (7.51), 0.963 (16.00), 0.982 (7.70), 1.101 (1.92), 1.110 (1.77), 1.119 (1.80), 1.477 (1.01), 1.596 (1.20), 1.614 (1.54), 1.621 (1.43), 1.630 (1.88), 1.639 (1.65), 1.649 (1.58), 1.656 (1.73), 1.674 (1.28), 1.848 (1.35), 1.858 (1.62), 1.867 (1.58), 1.877 (1.77), 1.883 (1.58), 1.893 (1.39), 1.902 (1.24), 1.912 (1.13), 1.966 (1.05), 2.367 (1.28), 2.478 (1.95), 2.519 (3.15), 2.523 (3.64), 2.710 (1.20), 3.103 (0.79), 3.288 (5.07), 3.384 (1.77), 3.399 (1.50), 3.416 (1.50), 4.013 (2.85), 4.046 (2.55), 4.730 (1.46), 4.751 (1.31), 5.603 (2.70), 6.978 (2.74), 7.001 (2.74), 7.309 (1.46), 7.331 (2.63), 7.352 (1.39), 7.544 (1.50), 7.550 (1.58), 7.569 (2.52), 7.573 (2.48), 7.592 (1.46), 7.599 (1.35), 7.805 (1.80), 7.814 (1.69), 7.828 (1.69), 8.267 (10.07), 8.290 (9.31), 8.613 (7.25), 10.467 (5.07), 10.491 (4.77).

[3212] LC-MS (방법 3): R_t = 2.02분; MS (ESIpos): m/z = 523 [M+H] $^+$

[3213] 실시예 355

[3214] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[7-히드록시-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3215]

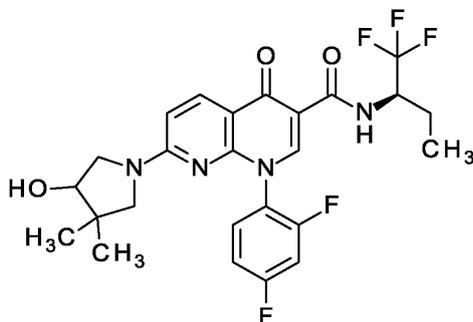
[3216] GP3에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 50.0 mg (112 μmol)을 디메틸포름아미드 0.5 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 68.0 μl (393 μmol)의 존재 하에 3-아자비시클로[4.1.0]헵탄-1-올 히드록로라이드 21.2 mg (95% 순도, 135 μmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세트니트릴 1 ml 및 1N 수성 염산 0.1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 48.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 82%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3217] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (3.32), 0.008 (3.21), 0.470 (1.19), 0.585 (4.12), 0.818 (1.66), 0.949 (7.22), 0.968 (16.00), 0.986 (7.77), 1.598 (1.12), 1.616 (1.44), 1.624 (1.34), 1.633 (1.77), 1.642 (1.63), 1.651 (1.52), 1.659 (1.73), 1.677 (1.30), 1.850 (1.30), 1.860 (1.52), 1.869 (1.52), 1.879 (1.73), 1.885 (1.52), 1.895 (1.30), 1.904 (1.16), 1.913 (0.98), 2.367 (1.23), 2.563 (1.05), 2.711 (1.26), 3.168 (0.87), 3.202 (1.12), 3.228 (1.08), 3.288 (3.36), 3.298 (2.93), 3.334 (1.52), 3.344 (1.34), 3.355 (1.26), 3.624 (1.59), 3.668 (1.08), 3.741 (1.16), 4.734 (1.34), 4.753 (1.30), 4.942 (0.76), 4.987 (0.79), 6.655 (1.48), 6.677 (1.55), 6.776 (0.79), 6.798 (0.76), 7.326 (1.55), 7.571 (1.23), 7.812 (1.52), 8.277 (4.19), 8.300 (4.05), 8.614 (2.96), 10.504 (5.24), 10.528 (5.06).

[3218] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.05$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 523$ [M+H] $^+$

[3219] 실시예 356

[3220] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[4-히드록시-3,3-디메틸피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3221]

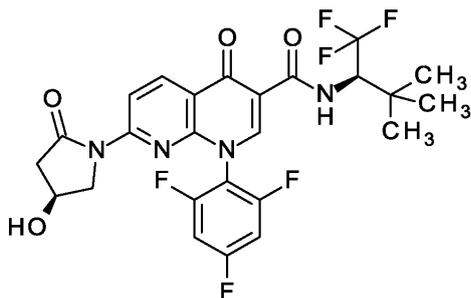
[3222] GP3에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 50.0 mg (112 μmol)을 디메틸포름아미드 0.5 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 68.0 μl (393 μmol)의 존재 하에 4,4-디메틸피롤리딘-3-올 히드록로라이드 21.5 mg (95% 순도, 135 μmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세트니트릴 1 ml 및 1N 수성 염산 0.1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 52.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 88%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3223] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10.51 (d, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.86-7.76 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H), 6.73 (d, 1H), 5.21-5.00 (m, 1H), 4.81-4.67 (m, 1H), 3.86-3.64 (m, 1.5H), 3.07-2.82 (m, 1.5H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.04-0.84 (m, 9H), 2H under 물 신호.

[3224] LC-MS (방법 3): R_t = 2.13분; MS (ESIpos): m/z = 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3225] 실시예 357

[3226] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3227]

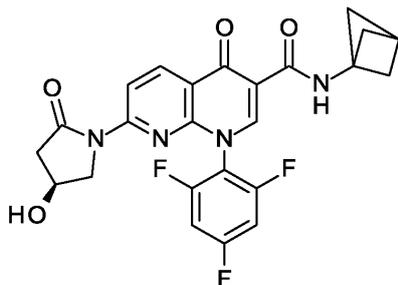
[3228] GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 1.2 ml 중 HATU 68.0 mg (179 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 41.5 μl (240 μmol)의 존재 하에 (2R)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-아민 22.2 mg (143 μmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세트니트릴 2 ml 및 물 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 56.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 84%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3229] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.93), 0.008 (0.57), 1.103 (16.00), 2.358 (0.92), 2.401 (1.06), 2.918 (0.90), 2.933 (0.92), 2.961 (0.82), 2.976 (0.78), 3.289 (1.34), 3.465 (0.91), 3.495 (1.09), 3.674 (0.83), 3.686 (0.99), 3.704 (0.76), 3.716 (0.65), 4.291 (0.70), 4.300 (0.67), 4.626 (0.57), 4.651 (0.73), 5.336 (2.14), 5.345 (2.04), 7.596 (0.65), 7.601 (0.72), 7.616 (1.15), 7.624 (1.13), 7.639 (0.68), 8.535 (3.00), 8.557 (3.38), 8.739 (3.49), 8.761 (2.76), 9.087 (3.75), 10.467 (1.27), 10.492 (1.18).

[3230] LC-MS (방법 3): R_t = 2.05분; MS (ESIpos): m/z = 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3231] 실시예 358

[3232] N-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3233]

[3234] GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 45.0 mg (107 μmol)을 디메틸포름아미드 2.0 ml 중 HATU 61.2 mg (161 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 37.4 μl (210 μmol)의 존재 하에 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히

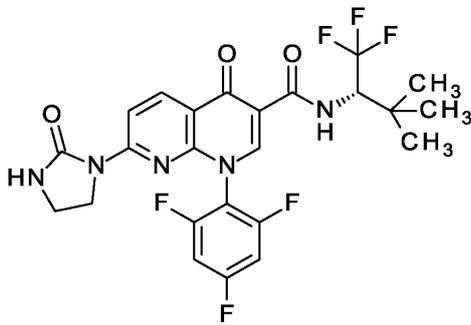
드로클로라이드 15.4 mg (129 μmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세토니트릴 2 ml 및 물 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 31.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 61%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3235] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 2.113 (16.00), 2.392 (0.81), 2.910 (0.63), 2.925 (0.66), 3.456 (0.70), 3.486 (0.85), 3.678 (0.73), 5.326 (0.89), 5.335 (0.88), 8.505 (1.28), 8.527 (1.65), 8.663 (1.35), 8.665 (1.49), 8.687 (1.16), 8.927 (2.46), 10.002 (1.75).

[3236] LC-MS (방법 3): R_t = 1.76분; MS (ESIpos): m/z = 485 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3237] 실시예 359

[3238] 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3239]

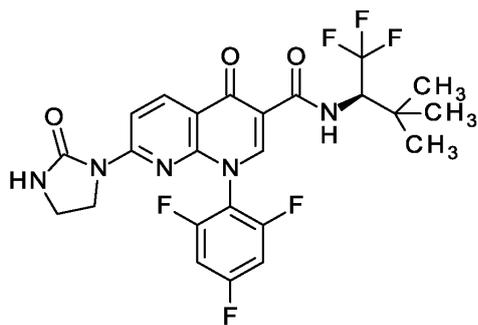
[3240] GP1에 따라서, 실시예 113A로부터의 화합물 30.0 mg (74.2 μmol)을 디메틸포름아미드 1.0 ml 중 HATU 33.9 mg (89.0 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 32.0 μl (190 μmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-아민 13.8 mg (89.0 μmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 DMSO 2 ml, 물, 수성 1N 염산 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 31.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 78%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3241] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 1.098 (16.00), 3.351 (1.68), 3.372 (1.25), 3.581 (1.30), 3.597 (1.13), 3.602 (1.65), 3.621 (0.93), 4.642 (0.74), 7.556 (1.06), 7.578 (1.77), 7.599 (1.05), 7.674 (1.85), 8.434 (2.49), 8.456 (3.12), 8.581 (3.18), 8.603 (2.40), 9.009 (3.62), 10.558 (1.22), 10.584 (1.17).

[3242] LC-MS (방법 3): R_t = 2.12분; MS (ESIpos): m/z = 542 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3243] 실시예 360

[3244] 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3245]

[3246]

GP1에 따라서, 실시예 113A로부터의 화합물 30.0 mg (74.2 μmol)을 디메틸포름아미드 1.0 ml 중 HATU 33.9 mg (89.0 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 32.0 μl (190 μmol)의 존재 하에 (2R)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-아민 13.8 mg (89.0 μmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 DMSO 2 ml, 물 및 수성 1N 염산 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 33.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 82%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3247]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.92), 0.008 (0.92), 1.098 (16.00), 3.351 (1.77), 3.371 (1.30), 3.580 (1.30), 3.596 (1.15), 3.601 (1.65), 3.620 (0.92), 4.641 (0.74), 7.555 (1.03), 7.578 (1.74), 7.599 (1.00), 7.673 (1.83), 8.433 (2.33), 8.455 (2.98), 8.580 (2.95), 8.603 (2.27), 9.009 (3.42), 10.558 (1.21), 10.583 (1.15).

[3248]

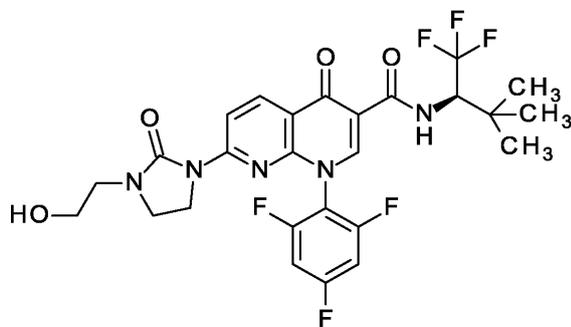
LC-MS (방법 3): R_t = 2.13분; MS (ESIpos): m/z = 542 [M+H] $^+$

[3249]

실시예 361

[3250]

7-[3-(2-히드록시에틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3251]

[3252]

GP1에 따라서, 실시예 123A로부터의 화합물 30 mg (67 μmol)을 디메틸포름아미드 1.0 ml 중 HATU 30.5 mg (80.3 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 29 μl (0.17 mmol)의 존재 하에 (2R)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-아민 12.5 mg (80.3 μmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 DMSO 2 ml, 물 및 수성 1N 염산 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 33.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 85%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3253]

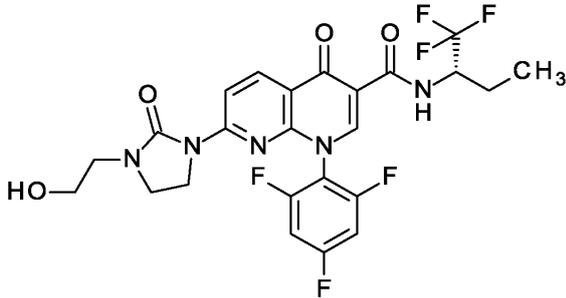
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.098 (16.00), 3.260 (1.13), 3.275 (2.52), 3.288 (1.60), 3.490 (1.10), 3.505 (2.50), 3.519 (2.79), 3.526 (2.42), 3.533 (2.77), 3.545 (1.40), 4.641 (0.73), 4.727 (0.93), 4.741 (2.09), 4.755 (0.89), 7.558 (1.06), 7.580 (1.87), 7.602 (1.03), 8.437 (2.12), 8.459 (2.61), 8.594 (2.67), 8.616 (1.99), 9.009 (3.66), 10.554 (1.19), 10.579 (1.13).

[3254]

LC-MS (방법 3): R_t = 2.03분; MS (ESIpos): m/z = 586 [M+H] $^+$

[3255] 실시예 362

[3256] 7-[3-(2-히드록시에틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3257]

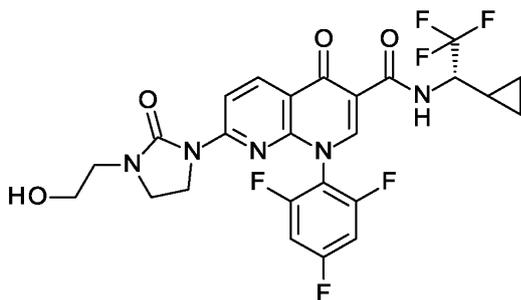
[3258] GP1에 따라서, 실시예 123A로부터의 화합물 30 mg (67 μ mol)을 디메틸포름아미드 1.0 ml 중 HATU 38.2 mg (100 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 29 μ l (0.17 mmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 히드록로라이드 13.1 mg (80.3 μ mol)과 반응시켰다. 혼합물을 물 1 ml 및 아세트니트릴 2 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 33.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 89%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3259] 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.42), 0.008 (2.11), 0.959 (7.16), 0.978 (16.00), 0.996 (7.76), 1.624 (1.00), 1.641 (1.49), 1.659 (1.80), 1.684 (1.69), 1.702 (1.29), 1.881 (1.58), 1.891 (1.67), 1.915 (1.27), 2.328 (1.22), 2.524 (3.47), 2.670 (1.36), 3.259 (4.78), 3.273 (10.56), 3.287 (6.18), 3.489 (4.40), 3.504 (10.07), 3.518 (11.49), 3.524 (9.87), 3.532 (11.36), 3.543 (5.64), 4.727 (4.56), 4.741 (9.96), 4.755 (5.24), 7.558 (4.78), 7.581 (8.69), 7.603 (4.67), 8.434 (9.07), 8.456 (11.67), 8.563 (12.18), 8.586 (8.51), 8.996 (15.76), 10.195 (5.09), 10.219 (5.00).

[3260] LC-MS (방법 3): R_t = 1.86분; MS (ESIpos): m/z = 558 [M+H] $^+$

[3261] 실시예 363

[3262] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[3-(2-히드록시에틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3263]

[3264] GP1에 따라서, 실시예 123A로부터의 화합물 30.0 mg (66.9 μ mol)을 디메틸포름아미드 1.0 ml 중 HATU 38.2 mg (100 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 29 μ l (0.17 mmol)의 존재 하에 (1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드록로라이드 14.1 mg (80.3 μ mol)과 반응시켰다. 혼합물을 물 1 ml 및 아세트니트릴 2 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 30.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 81%, 100% 순도)을 수득하였다.

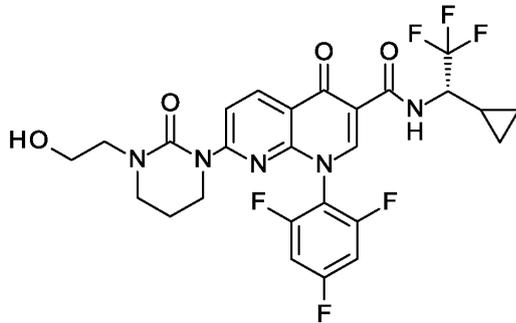
[3265] 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.99), 0.008 (1.85), 0.331 (2.01), 0.342 (3.30), 0.354

(3.18), 0.365 (2.27), 0.377 (1.33), 0.528 (2.08), 0.540 (3.18), 0.553 (3.20), 0.559 (3.65), 0.564 (2.99), 0.577 (3.84), 0.586 (2.81), 0.596 (2.55), 0.607 (2.06), 0.621 (1.24), 0.635 (1.64), 0.645 (1.73), 0.656 (3.35), 0.659 (2.55), 0.666 (2.60), 0.672 (2.22), 0.677 (2.25), 0.680 (2.04), 0.687 (1.19), 0.692 (1.29), 0.699 (0.77), 1.199 (1.29), 1.207 (1.85), 1.220 (3.11), 1.228 (2.27), 1.240 (3.09), 1.252 (1.68), 1.260 (1.15), 2.328 (0.80), 2.524 (2.85), 2.671 (0.87), 3.260 (5.94), 3.274 (13.33), 3.288 (7.79), 3.463 (1.64), 3.478 (2.60), 3.493 (5.80), 3.498 (5.57), 3.504 (12.91), 3.519 (14.90), 3.524 (13.05), 3.532 (14.29), 3.542 (7.18), 3.547 (6.22), 3.566 (1.82), 4.372 (1.61), 4.393 (2.83), 4.415 (2.78), 4.435 (1.50), 4.726 (4.35), 4.740 (10.06), 4.754 (4.33), 7.547 (1.64), 7.555 (5.61), 7.570 (2.67), 7.578 (10.74), 7.585 (2.90), 7.600 (5.68), 7.608 (1.85), 8.435 (10.50), 8.457 (13.99), 8.567 (13.92), 8.590 (10.32), 8.988 (16.00), 10.336 (6.69), 10.360 (6.41).

[3266] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.88$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 570$ [M+H]⁺

[3267] 실시예 364

[3268] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[3-(2-히드록시에틸)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3269]

[3270] GP1에 따라서, 실시예 125A로부터의 화합물 54 mg (78% 순도, 91 μ mol)을 디메틸포름아미드 1.5 ml 중 HATU 41.6 mg (109 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 40 μ l (0.23 mmol)의 존재 하에 (1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드로클로라이드 19.2 mg (109 μ mol)과 반응시켰다. 혼합물을 수성 1N 염산 1 ml 및 DMSO 2 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 2분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 33.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 63%, 99% 순도)을 수득하였다.

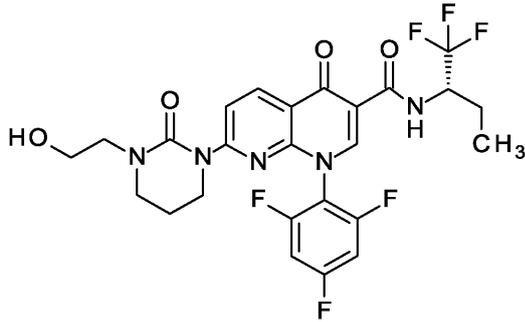
[3271] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.149 (0.60), -0.008 (6.40), 0.008 (4.91), 0.146 (0.64), 0.333 (1.84), 0.343 (3.22), 0.355 (3.03), 0.366 (2.03), 0.378 (1.34), 0.534 (1.96), 0.545 (2.95), 0.560 (3.80), 0.578 (4.09), 0.588 (2.73), 0.599 (2.38), 0.609 (1.93), 0.623 (1.14), 0.637 (1.49), 0.647 (1.71), 0.658 (3.30), 0.668 (2.51), 0.676 (2.16), 0.693 (1.27), 1.187 (0.64), 1.200 (1.27), 1.208 (1.74), 1.220 (2.95), 1.229 (2.16), 1.241 (2.85), 1.253 (1.51), 1.261 (1.09), 1.274 (0.47), 1.878 (1.44), 1.893 (4.09), 1.907 (6.28), 1.922 (4.29), 1.937 (1.56), 2.001 (0.64), 2.323 (1.04), 2.328 (1.44), 2.332 (1.04), 2.366 (0.89), 2.519 (6.57), 2.524 (5.16), 2.665 (1.22), 2.670 (1.64), 2.675 (1.17), 2.710 (1.02), 3.374 (9.15), 3.384 (16.00), 3.398 (9.35), 3.403 (8.04), 3.496 (6.08), 3.511 (8.53), 3.526 (9.23), 3.541 (10.37), 3.555 (9.13), 3.570 (2.98), 4.368 (1.54), 4.389 (2.63), 4.410 (2.60), 4.431 (1.36), 4.695 (3.97), 4.709 (8.81), 4.723 (3.84), 7.571 (5.28), 7.593 (10.15), 7.615 (5.43), 7.623 (1.79), 8.163 (11.66), 8.186 (12.73), 8.500 (12.92), 8.522 (11.44), 9.009 (15.93), 10.318 (6.25), 10.342 (5.98).

[3272] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.87$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 584$ [M+H]⁺

[3273] 실시예 365

[3274] 7-[3-(2-히드록시에틸)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-

1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3275]

[3276]

GP1에 따라서, 실시예 125A로부터의 화합물 54 mg (78% 순도, 91 μmol)을 디메틸포름아미드 1.5 ml 중 HATU 41.6 mg (109 μmol) 및 N,N-디소프로필에틸아민 56 μl (0.32 mmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 13.9 mg (109 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 수성 1N 염산 1 ml 및 DMSO 2 ml 로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 2분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 34.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 65%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3277]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.74), 0.008 (2.26), 0.961 (7.23), 0.980 (16.00), 0.998 (7.82), 1.626 (1.06), 1.644 (1.46), 1.651 (1.28), 1.661 (1.79), 1.670 (1.57), 1.679 (1.50), 1.687 (1.72), 1.705 (1.28), 1.863 (1.46), 1.873 (2.05), 1.882 (2.48), 1.892 (5.19), 1.898 (4.38), 1.908 (6.72), 1.917 (3.98), 1.923 (4.27), 1.938 (1.57), 3.369 (5.52), 3.374 (7.82), 3.384 (13.41), 3.389 (11.76), 3.398 (7.96), 3.404 (6.65), 3.497 (5.19), 3.512 (7.27), 3.527 (8.26), 3.541 (9.39), 3.555 (8.26), 3.570 (2.59), 4.693 (4.02), 4.707 (9.13), 4.721 (4.24), 4.759 (1.42), 4.778 (1.35), 7.566 (1.28), 7.574 (4.42), 7.596 (8.15), 7.618 (4.46), 7.625 (1.39), 8.163 (9.86), 8.185 (10.85), 8.497 (10.85), 8.519 (9.64), 9.017 (13.11), 10.174 (5.19), 10.198 (4.97).

[3278]

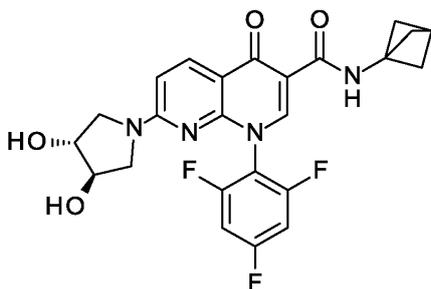
LC-MS (방법 3): R_t = 1.86분; MS (ESIpos): m/z = 572 [M+H] $^+$

[3279]

실시예 366

[3280]

N-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3281]

[3282]

GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 1.5 ml 중 HATU 54.1 mg (142 μmol) 및 N,N-디소프로필에틸아민 72 μl (0.42 mmol)의 존재 하에 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 17.0 mg (142 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 수성 1N 염산 1 ml 및 DMSO 2 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 2분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 48.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 84%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3283]

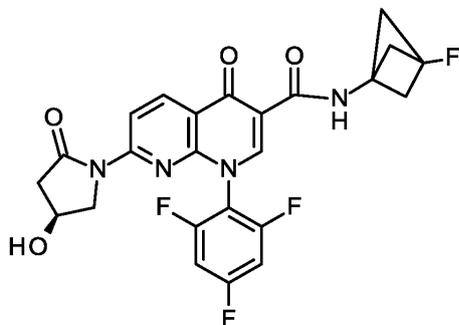
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.55), 0.008 (1.50), 2.073 (0.58), 2.093 (16.00), 2.476 (3.02), 5.136 (0.77), 5.218 (0.77), 6.738 (1.36), 6.760 (1.37), 7.568 (0.82), 8.230 (1.64), 8.253

(1.57), 8.660 (2.53), 10.283 (1.64).

[3284] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.90$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 487 [M+H]^+$

[3285] 실시예 367

[3286] N-(3-플루오로비시클로[1.1.1]펜트-1-일)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3287]

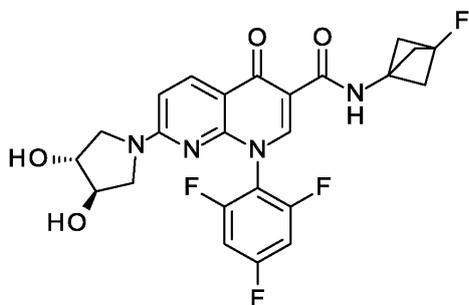
[3288] GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μ mol)을 디메틸포름아미드 1.5 ml 중 HATU 54.4 mg (143 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 73 μ l (0.42 mmol)의 존재 하에 3-플루오로비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드록로라이드 19.7 mg (143 μ mol)과 반응시켰다. 혼합물을 수성 1N 염산 1 ml 및 DMSO 2 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 45.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 68%, 90% 순도)을 수득하였다.

[3289] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.64), -0.008 (5.57), 0.008 (5.29), 2.073 (2.43), 2.113 (11.93), 2.328 (1.00), 2.332 (0.86), 2.349 (4.57), 2.393 (5.29), 2.670 (1.07), 2.675 (0.79), 2.911 (4.64), 2.926 (4.86), 2.954 (4.36), 2.969 (4.21), 3.339 (1.79), 3.454 (4.64), 3.484 (5.64), 3.665 (4.14), 3.677 (5.14), 3.695 (4.00), 3.707 (3.50), 4.292 (3.43), 5.324 (5.93), 5.332 (6.43), 7.595 (2.71), 7.601 (3.29), 7.614 (4.93), 7.624 (5.00), 7.637 (3.29), 7.644 (2.64), 8.505 (1.43), 8.513 (11.86), 8.527 (1.93), 8.535 (14.64), 8.665 (1.79), 8.672 (14.64), 8.687 (1.50), 8.694 (11.43), 8.926 (1.64), 8.964 (16.00), 10.003 (1.14), 10.119 (12.29).

[3290] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.74$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 503 [M+H]^+$

[3291] 실시예 368

[3292] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-N-(3-플루오로비시클로[1.1.1]펜트-1-일)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3293]

[3294] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μ mol)을 디메틸포름아미드 1.2 ml 중 HATU 54.1 mg (142 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 73 μ l (0.420 mmol)의 존재 하에 3-플루오로비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드록로라이드 19.6 mg (142 μ mol)과 반응시켰다. 혼합물을 수성 1N 염산 1 ml 및 DMSO 2 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배)에 의해 정제하였다. 45.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 68%, 90% 순도)을 수득하였다.

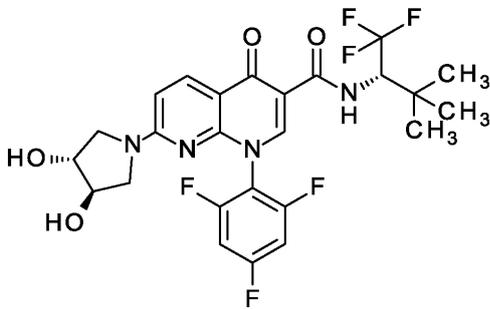
산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 50.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 75%, 90% 순도)을 수득하였다.

[3295] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (3.60), 0.008 (3.27), 2.073 (16.00), 2.094 (9.42), 2.476 (2.09), 3.047 (2.50), 3.079 (3.34), 3.222 (2.02), 3.231 (2.25), 3.253 (1.66), 3.264 (1.66), 3.337 (3.32), 3.586 (1.79), 3.595 (2.02), 3.612 (1.63), 3.623 (1.48), 3.922 (3.11), 4.044 (3.06), 5.131 (4.39), 5.139 (4.31), 5.221 (4.39), 5.230 (4.21), 6.738 (0.94), 6.747 (7.09), 6.760 (1.07), 6.770 (7.22), 7.546 (2.58), 7.562 (4.49), 7.569 (4.52), 7.577 (1.68), 7.585 (2.65), 8.231 (1.48), 8.236 (8.55), 8.253 (1.51), 8.258 (8.04), 8.660 (1.38), 8.700 (12.48), 10.283 (0.92), 10.425 (9.08).

[3296] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.57$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 505$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3297] 실시예 369

[3298] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3299]

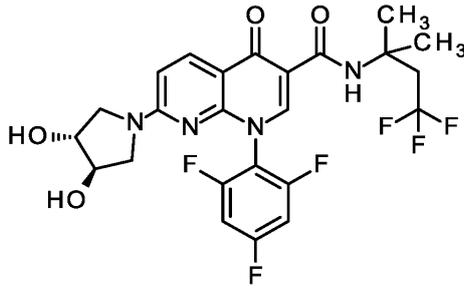
[3300] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 30 mg (71 μmol)을 디메틸포름아미드 1.0 ml 중 HATU 32 mg (85 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 43 μl (0.25 mmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-아민 13 mg (85 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 수성 1N 염산 1 ml 및 DMSO 2 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 32.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 81%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3301] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.17), 0.008 (2.14), 1.089 (16.00), 3.059 (0.72), 3.090 (0.96), 3.241 (0.66), 3.328 (1.22), 3.355 (0.91), 3.610 (0.59), 3.929 (0.86), 4.052 (0.86), 4.621 (0.73), 5.138 (1.04), 5.146 (1.08), 5.236 (1.02), 5.245 (1.02), 6.770 (2.04), 6.792 (2.09), 7.548 (0.63), 7.560 (0.95), 7.570 (0.98), 7.583 (0.64), 8.295 (2.41), 8.318 (2.25), 8.815 (3.51), 10.764 (1.24), 10.790 (1.18).

[3302] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.88$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 559$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3303] 실시예 370

[3304] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3305]

[3306]

GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 1.19 g (2.82 mmol)을 디메틸포름아미드 28 ml 중 HATU 1.29 g (3.38 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 1.72 ml (9.87 mmol)의 존재 하에 4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-아민 히드록로라이드 601 mg (3.38 mmol)과 반응시켰다. 혼합물을 물 40 ml 및 수성 1 M 염산 15 ml와 혼합하고, 에틸 아세테이트 40 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액 30 ml로 세척하고, 농축으로 건조시키고, 잔류물을 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 최종적으로, 생성물을 아세토니트릴 10 ml 중에 현탁시키고, 추가적으로 tert-부틸 메틸 에테르 15 ml로 희석하였다. 혼합물을 30분 동안 교반함으로써 추출하고, 여과하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 1.20 g의 표제 화합물 (이론치의 78%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3307]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.17 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.34 (s, 0.5H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.95 (q, 2H), 1.48 (s, 6H).

[3308]

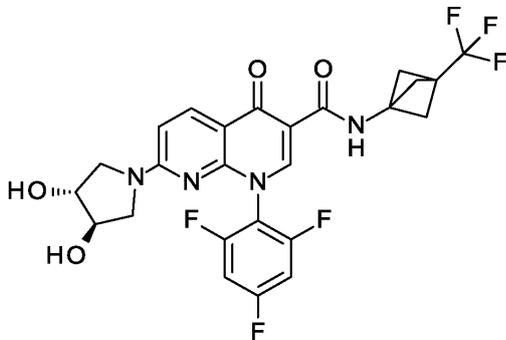
LC-MS (방법 3): R_t = 1.71분; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H] $^+$

[3309]

실시예 371

[3310]

7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜트-1-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3311]

[3312]

GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 30 mg (71 μmol)을 디메틸포름아미드 1.0 ml 중 HATU 32.5 mg (85.4 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 43 μl (0.25 mmol)의 존재 하에 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드록로라이드 17 mg (85 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 수성 1N 염산 1 ml 및 DMSO 2 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 27.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 69%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3313]

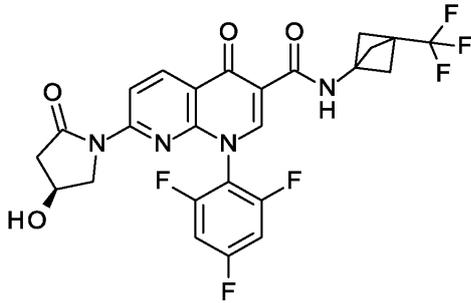
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.73), 0.008 (1.57), 2.073 (7.45), 2.356 (16.00), 3.077 (0.74), 3.923 (0.74), 4.043 (0.74), 5.132 (1.08), 5.141 (1.08), 5.222 (1.05), 5.232 (1.05), 6.749 (1.73), 6.771 (1.75), 7.568 (1.12), 8.233 (2.13), 8.256 (2.00), 8.711 (3.43), 10.465 (2.33).

[3314]

LC-MS (방법 3): R_t = 1.78분; MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H] $^+$

[3315] 실시예 372

[3316] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜트-1-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3317]

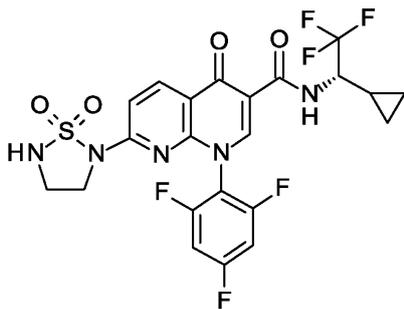
[3318] GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 30 mg (71 μmol)을 디메틸포름아미드 1.0 ml 중 HATU 33 mg (86 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 44 μl (0.25 mmol)의 존재 하에 3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드록로라이드 17 mg (95% 순도, 86 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 수성 1N 염산 1 ml 및 DMSO 2 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 24.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 61%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3319] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.13), 0.008 (1.94), 2.349 (0.88), 2.376 (16.00), 2.392 (1.16), 2.911 (0.75), 2.926 (0.78), 2.954 (0.69), 2.969 (0.69), 3.454 (0.78), 3.484 (0.97), 3.666 (0.69), 3.677 (0.85), 3.695 (0.66), 5.324 (1.66), 5.333 (1.66), 7.613 (0.81), 7.622 (0.85), 8.514 (1.85), 8.536 (2.35), 8.671 (2.29), 8.693 (1.78), 8.974 (2.79), 10.159 (2.32).

[3320] LC-MS (방법 3): R_t = 1.95분; MS (ESIpos): m/z = 553 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3321] 실시예 373

[3322] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-(1,1-디옥시도-1,2,5-티아디아졸리딘-2-일)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3323]

[3324] 실시예 127A로부터의 화합물 104 mg (159 μmol)을 에탄올 10 ml 중에 용해시켰다. 목탄 상 수산화팔라듐 (II) 112 mg (20% 순도, 159 μmol)을 첨가하고, 수소화를 표준 압력에서 밤새 실시하였다. 반응 용액을 여과하고, 여과물을 농축시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 추가의 정제를 정제용 HPLC (칼럼: 키랄팩 IE 5 μm ; 유량: 15 ml/분; 온도: 35°C; 용리액: 25% 에탄올, 75% n-헵탄)에 의해 정제하였다. 23.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 25%, 99% 순도)을 수득하였다.

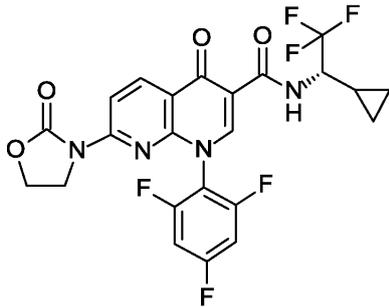
[3325] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.149 (1.73), -0.008 (16.00), 0.008 (12.76), 0.146 (1.66), 0.341 (2.75), 0.355 (2.60), 0.365 (1.62), 0.377 (1.02), 0.538 (1.62), 0.548 (2.45), 0.562 (3.84), 0.579 (3.61), 0.598 (1.92), 0.609 (1.58), 0.622 (0.98), 0.638 (1.17), 0.647 (1.47), 0.659 (2.56), 0.668

(2.03), 0.680 (1.62), 0.693 (1.05), 1.186 (0.53), 1.198 (1.05), 1.206 (1.43), 1.219 (2.48), 1.239 (2.79), 1.251 (1.51), 1.259 (1.02), 2.327 (1.77), 2.366 (0.83), 2.523 (5.16), 2.665 (1.39), 2.670 (1.88), 2.710 (0.87), 3.457 (3.46), 3.473 (8.24), 3.489 (4.40), 3.752 (4.82), 3.767 (9.04), 3.783 (3.95), 4.368 (1.28), 4.389 (2.22), 4.409 (2.18), 4.429 (1.20), 7.285 (7.98), 7.307 (8.06), 7.513 (4.44), 7.535 (8.43), 7.557 (4.44), 8.037 (4.37), 8.651 (9.56), 8.673 (9.11), 9.002 (13.55), 10.278 (5.12), 10.302 (4.93).

[3326] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.95$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 562 [M+H]^+$

[3327] 실시예 374

[3328] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-7-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-1.3-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3329]

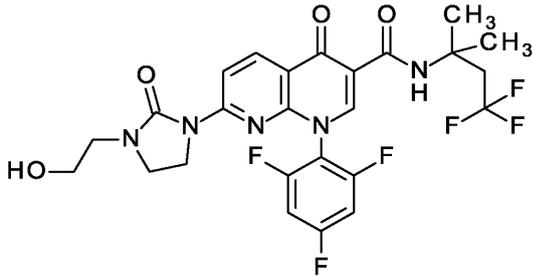
[3330] GP2에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 50.0 mg (105 μ mol)을 1,4-디옥산 0.75 ml 중 탄산칼륨 21.8 mg (158 μ mol), 아세트산팔라듐 (II) 2.4 mg (11 μ mol) 및 Xantphos 12 mg (21 μ mol)의 존재 하에 1,3-옥사졸리딘-2-온 11.0 mg (126 μ mol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물의 부피를 감압 하에 농축시키고, 잔류물을 수성 1N 염산 1 ml 및 아세트니트릴 2 ml에 녹이고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 33.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 60%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3331] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.85), 0.008 (1.34), 0.343 (2.89), 0.357 (2.89), 0.369 (1.83), 0.380 (1.16), 0.541 (1.73), 0.551 (2.65), 0.564 (4.20), 0.582 (4.03), 0.590 (2.61), 0.601 (2.20), 0.611 (1.73), 0.624 (1.06), 0.641 (1.38), 0.650 (1.51), 0.661 (2.74), 0.671 (2.24), 0.682 (1.85), 0.696 (1.19), 1.206 (1.14), 1.215 (1.60), 1.227 (2.57), 1.235 (2.01), 1.248 (2.52), 1.260 (1.47), 1.268 (0.97), 2.073 (1.68), 2.329 (0.69), 2.670 (0.82), 3.745 (4.87), 3.764 (8.60), 3.785 (5.74), 4.372 (7.16), 4.393 (11.23), 4.412 (7.07), 4.437 (1.29), 7.563 (5.18), 7.585 (9.68), 7.608 (5.18), 7.616 (1.64), 8.325 (9.92), 8.347 (10.78), 8.719 (10.89), 8.741 (9.60), 9.063 (16.00), 10.243 (5.50), 10.267 (5.30).

[3332] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.10$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 527 [M+H]^+$

[3333] 실시예 375

[3334] 7-[3-(2-히드록시에틸)-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3335]

[3336]

GP1에 따라서, 실시예 123A로부터의 화합물 30 mg (67 μmol)을 디메틸포름아미드 2.0 ml 중 HATU 38.2 mg (100 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 29.1 μl (170 μmol)의 존재 하에 4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-아민 히드록로라이드 14 mg (80 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1N 수성 염산 1 ml, 아세트니트릴 1 ml 및 DMSO 1 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 29.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 76%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3337]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.31), 0.008 (1.93), 1.495 (16.00), 2.524 (1.37), 2.670 (0.45), 2.913 (0.72), 2.943 (2.05), 2.973 (1.98), 3.003 (0.60), 3.255 (1.60), 3.270 (3.55), 3.284 (2.02), 3.488 (1.52), 3.501 (3.04), 3.518 (4.32), 3.530 (3.12), 4.739 (1.17), 7.553 (1.55), 7.574 (2.79), 7.596 (1.55), 8.410 (3.01), 8.433 (3.90), 8.542 (4.00), 8.565 (2.88), 8.884 (4.99), 9.980 (3.23).

[3338]

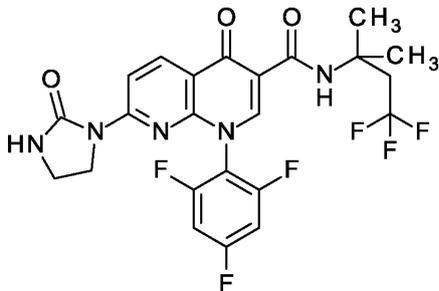
LC-MS (방법 3): R_t = 1.89분; MS (ESIpos): m/z = 572 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3339]

실시예 376

[3340]

4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3341]

[3342]

GP1에 따라서, 실시예 113A로부터의 화합물 50.0 mg (124 μmol)을 디메틸포름아미드 1.5 ml 중 HATU 56.4 mg (148 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 53.9 μl (309 μmol)의 존재 하에 4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-아민 히드록로라이드 26.4 mg (148 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1N 수성 염산 1 ml 및 DMSO 1 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴) 및 최종 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하였다. 35.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 55%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3343]

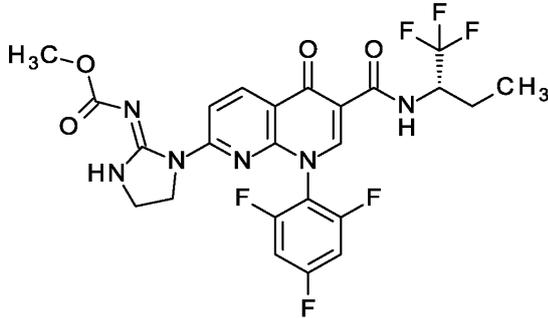
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.14), 0.008 (1.01), 1.495 (16.00), 2.524 (0.93), 2.913 (0.71), 2.943 (2.10), 2.973 (2.00), 3.003 (0.62), 3.325 (1.57), 3.345 (2.21), 3.365 (1.69), 3.572 (1.77), 3.594 (2.24), 3.612 (1.26), 7.550 (1.45), 7.572 (2.62), 7.594 (1.48), 7.649 (2.43), 8.406 (2.75), 8.429 (3.80), 8.528 (3.71), 8.551 (2.69), 8.884 (4.36), 9.985 (3.18).

[3344]

LC-MS (방법 1): R_t = 1.04분; MS (ESIpos): m/z = 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3345] 실시예 377

[3346] 메틸 {1-[5-옥소-6-((2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일)카르바모일]-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일}이미다졸리딘-2-일리텐}카르바메이트



[3347]

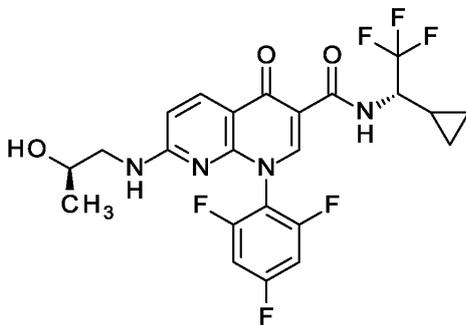
[3348] 실시예 128A로부터의 화합물 100 mg (205 μ mol) 및 트리에틸아민 57 μ l (0.41 mmol)를 디클로로메탄 2.0 ml 중에 용해시켰다. 메틸 (디클로로메틸렌)카르바메이트 32.0 mg (205 μ mol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 20 ml와 혼합하고, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 3회 세척하였다. 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 2분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 33.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 29%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3349] 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.008 (1.62), 0.963 (2.65), 0.981 (5.90), 1.000 (2.87), 1.645 (0.55), 1.662 (0.64), 1.670 (0.54), 1.686 (0.62), 1.705 (0.42), 1.865 (0.50), 1.874 (0.56), 1.883 (0.54), 1.893 (0.64), 1.909 (0.50), 1.928 (0.42), 2.329 (0.42), 2.670 (0.48), 3.520 (0.91), 3.541 (2.07), 3.563 (1.92), 3.611 (16.00), 3.655 (2.02), 3.678 (2.20), 3.697 (0.96), 4.757 (0.55), 7.565 (1.66), 7.587 (3.13), 7.609 (1.67), 8.623 (3.35), 8.646 (3.76), 8.918 (4.03), 8.940 (3.39), 8.964 (1.06), 9.027 (5.59), 10.171 (1.83), 10.194 (1.78).

[3350] LC-MS (방법 1): R_t = 1.07분; MS (ESIpos): m/z = 571 [M+H] $^+$

[3351] 실시예 378

[3352] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[[2-(2R)-2-히드록시프로필]아미노]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3353]

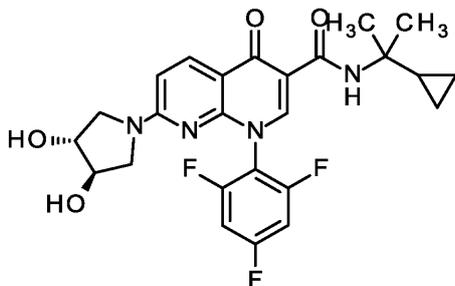
[3354] GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 150 mg (315 μ mol)을 디메틸포름아미드 3.1 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 190 μ l (1.10 mmol)의 존재 하에 (2R)-1-아미노프로판-2-올 33.2 mg (441 μ mol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세토니트릴 1 ml 및 물 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 2분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 145 mg의 표제 화합물 (이론치의 89%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3355] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.150 (0.47), -0.008 (4.10), 0.008 (3.55), 0.146 (0.47), 0.307 (1.05), 0.318 (2.37), 0.329 (3.71), 0.341 (3.77), 0.353 (2.84), 0.365 (1.52), 0.490 (0.99), 0.501 (2.60), 0.513 (3.85), 0.525 (3.29), 0.535 (2.80), 0.542 (2.68), 0.549 (2.43), 0.562 (3.79), 0.573 (3.22), 0.583 (2.96), 0.593 (2.41), 0.607 (1.52), 0.622 (1.82), 0.632 (2.17), 0.643 (3.31), 0.653 (3.10), 0.658 (3.00), 0.667 (3.08), 0.675 (1.42), 0.688 (1.03), 0.826 (15.80), 0.842 (16.00), 1.159 (0.79), 1.171 (1.54), 1.179 (2.27), 1.191 (3.91), 1.200 (2.72), 1.212 (3.87), 1.224 (1.99), 1.232 (1.34), 1.244 (0.59), 2.073 (14.17), 2.328 (1.01), 2.333 (0.75), 2.366 (0.79), 2.519 (4.28), 2.524 (3.26), 2.666 (0.79), 2.670 (1.01), 2.710 (0.81), 2.762 (1.12), 2.778 (1.74), 2.795 (2.58), 2.813 (2.31), 2.828 (1.48), 2.984 (1.68), 2.997 (2.51), 3.009 (2.11), 3.029 (1.91), 3.042 (1.40), 3.559 (2.55), 4.330 (0.51), 4.350 (1.93), 4.370 (3.26), 4.392 (3.26), 4.412 (1.74), 4.639 (5.68), 4.650 (5.74), 6.729 (6.67), 6.752 (6.89), 7.535 (6.41), 7.556 (11.17), 7.578 (6.29), 8.137 (6.29), 8.160 (8.19), 8.174 (4.42), 8.188 (2.37), 8.765 (13.93), 10.591 (5.58), 10.615 (5.31).

[3356] LC-MS (방법 1): R_t = 1.00분; MS (ESIpos): m/z = 515 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3357] 실시예 379

[3358] N-(2-시클로프로필프로판-2-일)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3359]

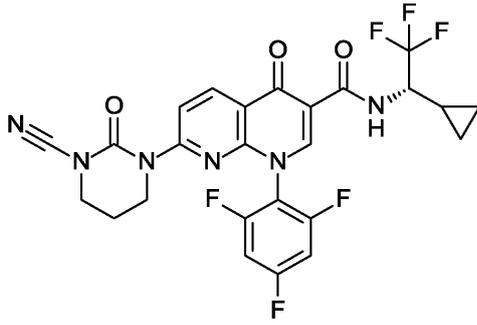
[3360] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 30 mg (71 μmol)을 디메틸포름아미드 1.0 ml 중 HATU 32 mg (85 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 43 μl (0.25 μmol)의 존재 하에 2-시클로프로필프로판-2-아민 8.5 mg (85 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 물 1 ml 및 DMSO 2 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 2분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 21.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 61%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3361] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.396 (5.13), 0.414 (4.63), 1.311 (16.00), 2.073 (2.35), 3.049 (0.58), 3.080 (0.80), 3.230 (0.49), 3.253 (0.41), 3.336 (0.74), 3.594 (0.49), 3.921 (0.75), 4.042 (0.75), 5.129 (0.82), 5.221 (0.81), 6.728 (1.58), 6.751 (1.58), 7.536 (0.69), 7.555 (1.16), 7.578 (0.64), 8.256 (1.85), 8.278 (1.73), 8.642 (3.25), 9.938 (2.06).

[3362] LC-MS (방법 1): R_t = 0.89분; MS (ESIpos): m/z = 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3363] 실시예 380

[3364] 7-(3-시아노-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3365]

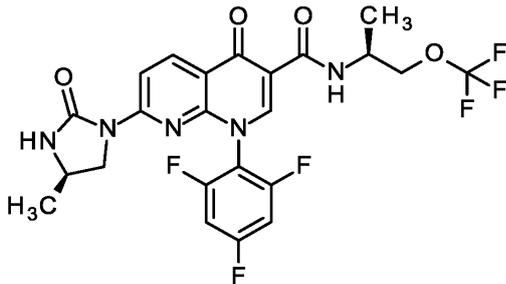
[3366] GP2에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 100 mg (210 μmol)을 1,4-디옥산 2.1 ml 중 탄산칼륨 43.6 mg (315 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 4.7 mg (21 μmol) 및 Xantphos 24 mg (42 μmol)의 존재 하에 2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-카르보니트릴 28.9 mg (231 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 물 2 ml 및 아세트니트릴 3 ml를 첨가하였다. 정제를 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 2분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 실시하였다. 74.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 62%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3367] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.149 (1.15), -0.008 (8.97), 0.008 (8.97), 0.146 (1.12), 0.343 (2.62), 0.356 (2.87), 0.558 (2.55), 0.571 (4.38), 0.584 (3.80), 0.652 (1.63), 0.674 (2.59), 1.232 (2.68), 1.252 (2.40), 2.026 (3.86), 2.040 (5.17), 2.055 (4.09), 2.073 (11.15), 2.328 (1.92), 2.367 (0.93), 2.671 (1.88), 2.710 (0.89), 3.589 (5.05), 3.603 (6.71), 3.617 (5.01), 3.812 (5.43), 3.827 (9.52), 3.841 (5.37), 4.367 (1.31), 4.389 (2.49), 4.409 (2.14), 7.579 (4.89), 7.601 (9.10), 7.624 (5.05), 8.136 (11.08), 8.158 (11.31), 8.695 (11.98), 8.717 (10.57), 9.089 (16.00), 10.195 (5.37), 10.219 (4.89).

[3368] LC-MS (방법 1): R_t = 1.08분; MS (ESIpos): m/z = 565 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3369] 실시예 381

[3370] 7-[(4R)-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3371]

[3372] GP1에 따라서, 실시예 129D로부터의 화합물 100 mg (97% 순도, 232 μmol)을 디메틸포름아미드 2.3 ml 중 HATU 106 mg (278 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 101 μl (580 μmol)의 존재 하에 (2S)-1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-아민 히드록로라이드 50.0 mg (278 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1N 수성 염산, 물 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 2분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 69.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 55%, 100% 순도)을 수득하였다.

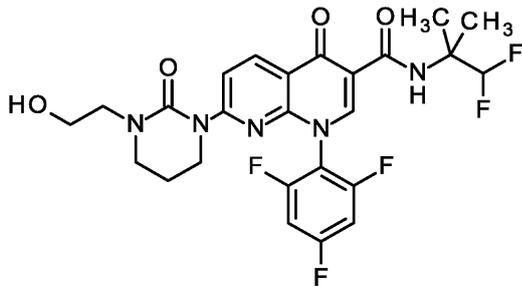
[3373] ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.007 (0.71), 0.007 (0.68), 1.120 (10.98), 1.131 (11.18), 1.233 (0.41), 1.256 (16.00), 1.270 (15.96), 2.516 (2.00), 2.520 (1.59), 2.524 (1.18), 3.084 (1.25), 3.093 (2.58), 3.104 (2.65), 3.112 (1.27), 3.711 (1.38), 3.728 (3.72), 3.745 (3.68), 3.749 (3.29), 3.763 (1.38), 3.780 (0.61), 4.157 (0.78), 4.166 (1.11), 4.177 (4.39), 4.184 (5.76), 4.193 (4.96), 4.203

(0.92), 4.213 (1.01), 4.335 (0.64), 4.345 (1.15), 4.359 (1.55), 4.373 (1.09), 4.383 (0.52), 7.550 (1.03), 7.554 (1.02), 7.569 (4.16), 7.587 (4.18), 7.607 (1.02), 7.808 (5.93), 8.406 (8.66), 8.424 (10.07), 8.538 (10.69), 8.556 (8.06), 8.904 (12.01), 9.902 (3.85), 9.917 (3.70).

[3374] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.91$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 544$ [M+H]⁺

[3375] 실시예 382

[3376] N-(1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일)-7-[3-(2-히드록시에틸)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3377]

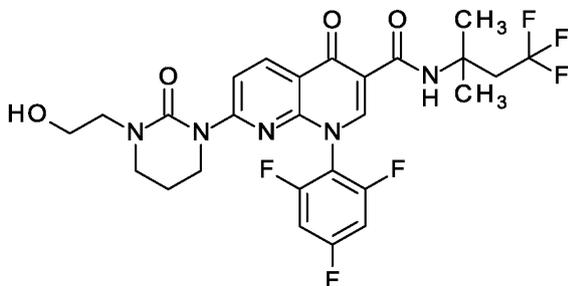
[3378] GP1에 따라서, 실시예 125A로부터의 화합물 25 mg (97% 순도, 52 μ mol)을 디메틸포름아미드 1.4 ml 중 HATU 24 mg (63 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 23 μ l (0.13 mmol)의 존재 하에 1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-아민 히드록로라이드 9.2 mg (63 μ mol)과 반응시켰다. 혼합물을 1N 수성 염산, 물 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 2분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 16.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 56%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3379] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.007 (0.86), 0.006 (0.84), 1.451 (16.00), 1.880 (0.39), 1.891 (1.10), 1.904 (1.70), 1.916 (1.18), 1.927 (0.41), 2.515 (2.23), 2.518 (1.70), 2.522 (1.29), 3.368 (1.68), 3.373 (2.29), 3.380 (4.11), 3.385 (3.51), 3.392 (2.47), 3.397 (2.00), 3.494 (1.65), 3.506 (2.23), 3.518 (1.63), 3.528 (1.16), 3.539 (2.88), 3.551 (2.60), 3.563 (0.84), 4.688 (1.27), 4.699 (2.94), 4.710 (1.25), 6.317 (0.84), 6.431 (1.63), 6.544 (0.76), 7.571 (1.39), 7.588 (2.45), 7.606 (1.37), 8.140 (3.64), 8.158 (3.68), 8.484 (3.92), 8.502 (3.43), 8.927 (5.03), 10.099 (3.13).

[3380] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.80$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 554$ [M+H]⁺

[3381] 실시예 383

[3382] 7-[3-(2-히드록시에틸)-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일]-4-옥소-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3383]

[3384] GP1에 따라서, 실시예 125A로부터의 화합물 19 mg (99% 순도, 41 μ mol)을 디메틸포름아미드 1.0 ml 중 HATU 19 mg (49 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 18 μ l (0.10 mmol)의 존재 하에 4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-아민 히드록로라이드 8.7 mg (49 μ mol)과 반응시켰다. 혼합물을 수성 1N 염산, 물 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.1%

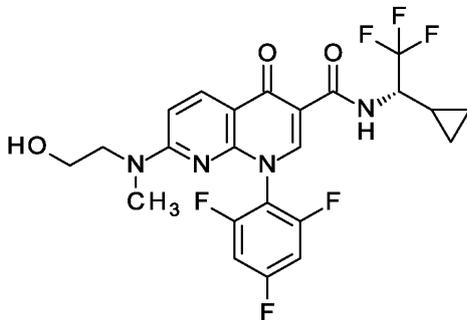
포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 9.30 mg의 표제 화합물 (이론치의 39%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3385] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.497 (16.00), 1.880 (0.42), 1.892 (1.17), 1.904 (1.81), 1.916 (1.24), 1.928 (0.45), 2.519 (0.74), 2.523 (0.56), 2.924 (0.69), 2.948 (2.01), 2.972 (1.89), 2.996 (0.57), 3.369 (1.76), 3.374 (2.47), 3.381 (4.30), 3.386 (3.67), 3.392 (2.62), 3.398 (2.12), 3.495 (1.74), 3.507 (2.38), 3.519 (1.71), 3.529 (1.21), 3.541 (2.97), 3.552 (2.69), 3.564 (0.87), 4.689 (1.27), 4.700 (2.92), 4.711 (1.25), 7.569 (1.48), 7.587 (2.61), 7.604 (1.47), 8.136 (3.98), 8.154 (3.98), 8.478 (4.27), 8.496 (3.72), 8.904 (5.42), 9.962 (3.28).

[3386] LC-MS (방법 3): R_t = 1.88분; MS (ESIpos): m/z = 586 [M+H] $^+$

[3387] 실시예 384

[3388] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(2-히드록시에틸)(메틸)아미노]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3389]

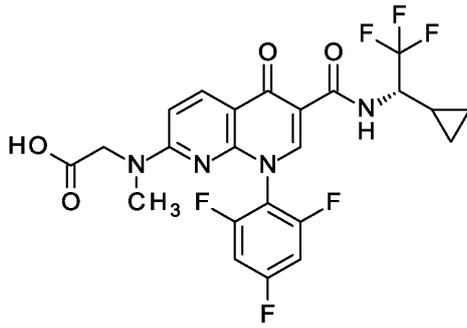
[3390] GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 50.0 mg (105 μmol)을 디메틸포름아미드 0.56 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 64 μl (0.37 mmol)의 존재 하에 2-(메틸아미노)에탄올 8.7 mg (116 μmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세트니트릴 1 ml 및 1N 수성 염산 0.2 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 43.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 81%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3391] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.313 (1.08), 0.324 (2.62), 0.334 (4.16), 0.346 (4.12), 0.358 (3.20), 0.370 (1.57), 0.498 (1.08), 0.510 (2.93), 0.521 (4.27), 0.534 (3.75), 0.547 (3.80), 0.556 (3.35), 0.567 (4.19), 0.578 (3.62), 0.588 (3.27), 0.599 (2.68), 0.612 (1.63), 0.626 (2.04), 0.636 (2.30), 0.647 (3.74), 0.658 (3.39), 0.663 (3.25), 0.671 (3.20), 0.679 (1.57), 0.692 (1.03), 1.164 (0.78), 1.176 (1.59), 1.184 (2.37), 1.196 (4.08), 1.205 (3.00), 1.217 (3.98), 1.229 (2.16), 1.237 (1.46), 1.249 (0.63), 2.328 (0.79), 2.366 (0.64), 2.670 (0.91), 2.711 (0.79), 2.833 (1.26), 3.123 (2.01), 3.538 (1.66), 4.332 (0.55), 4.352 (2.17), 4.373 (3.82), 4.394 (3.72), 4.414 (1.97), 4.434 (0.48), 4.615 (0.72), 6.961 (1.39), 7.525 (5.57), 7.547 (10.59), 7.569 (5.53), 8.261 (2.60), 8.280 (2.50), 8.805 (16.00), 10.546 (6.57), 10.570 (6.32).

[3392] LC-MS (방법 3): R_t = 1.93분; MS (ESIpos): m/z = 515 [M+H] $^+$

[3393] 실시예 385

[3394] N-[6-{[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]카르바모일}-5-옥소-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]-N-메틸글리신



[3395]

[3396]

GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 50.0 mg (105 μ mol)을 디메틸포름아미드 1.0 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 64 μ l (0.37 mmol)의 존재 하에 에틸 N-메틸글리시네이트 히드로클로라이드 50.0 mg (325 μ mol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세트니트릴 1 ml 및 수성 1N 염산 0.2 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 32.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 56%, 96% 순도)을 수득하였다.

[3397]

1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 12.44 (br. s, 1H), 10.50 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.41-8.25 (m, 1H), 7.62-7.35 (m, 2H), 7.08-6.87 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.95 (br. s, 1.4H), 3.15 (br. s, 2.3H), 2.81 (br. s, 0.5H), 1.26-1.16 (m, 1H), 0.70-0.49 (m, 3H), 0.38-0.30 (m, 1H).

[3398]

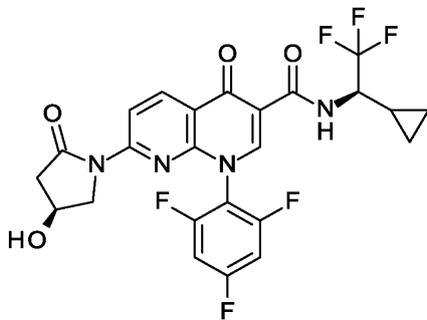
LC-MS (방법 3): R_t = 1.85분; MS (ESIpos): m/z = 529 [M+H] $^+$

[3399]

실시예 386

[3400]

N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카복스아미드



[3401]

[3402]

GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 11.0 g (26.2 mmol)을 디메틸포름아미드 150 ml 중 HATU 15.0 g (39.3 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 11.4 ml (65.6 mmol)의 존재 하에 (1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드로클로라이드 5.53 g (31.5 mmol)과 반응시켰다. 혼합물을 실온에서 추가로 1.5시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 약간의 수성 염산으로 빙수 중에서 교반함으로써 추출하였다. 침전물을 흡인 하에 여과하고, 물로 세척하였다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (석유 에테르/에틸 아세테이트 1:1 및 디클로로메탄/메탄올 9:1)에 의해 정제하였다. 11 g의 표제 화합물 (이론치의 76%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3403]

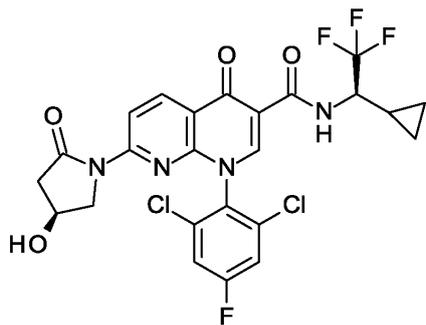
1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.46), 0.008 (2.09), 0.332 (1.29), 0.337 (1.43), 0.346 (2.78), 0.358 (2.64), 0.371 (1.67), 0.381 (1.15), 0.541 (1.63), 0.551 (2.52), 0.565 (3.70), 0.582 (3.68), 0.591 (2.39), 0.602 (1.99), 0.612 (1.61), 0.626 (1.01), 0.640 (1.25), 0.649 (1.45), 0.661 (2.70), 0.670 (2.11), 0.685 (1.57), 0.696 (1.07), 1.106 (1.49), 1.175 (1.11), 1.193 (1.07), 1.206 (1.09), 1.214 (1.51), 1.227 (2.50), 1.235 (1.85), 1.247 (2.48), 1.259 (1.37), 1.268 (0.95), 1.989 (2.03), 2.356 (3.72), 2.399 (4.35), 2.731 (0.83), 2.891 (1.09), 2.917 (3.56), 2.931 (3.74), 2.960 (3.30), 2.974 (3.20), 3.463 (3.74), 3.493 (4.55), 3.674 (3.26), 3.685 (4.03), 3.703 (3.10), 3.715

(2.74), 4.290 (2.76), 4.299 (2.78), 4.378 (1.33), 4.398 (2.29), 4.420 (2.21), 4.440 (1.21), 5.330 (9.02), 5.339 (8.94), 7.592 (2.15), 7.600 (2.80), 7.611 (4.09), 7.622 (4.09), 7.635 (2.74), 7.642 (2.07), 8.533 (10.41), 8.556 (12.48), 8.710 (12.66), 8.733 (9.92), 9.064 (16.00), 10.249 (5.43), 10.273 (5.21).

[3404] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.87$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 541 [M+H]^+$

[3405] 실시예 387

[3406] N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3407]

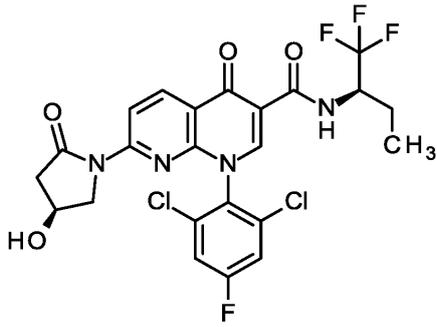
[3408] GP2에 따라서, 실시예 130C로부터의 화합물 150 mg (99% 순도, 292 μ mol)을 1,4-디옥산 3.0 ml 중 탄산칼륨 60.5 mg (438 μ mol), 아세트산팔라듐 (II) 6.6 mg (29 μ mol) 및 Xantphos 34 mg (58 μ mol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 32.5 mg (321 μ mol)과 반응시켰다. 후속적으로, 반응 혼합물을 아세트니트릴로 희석하고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세트니트릴 3 ml 및 물 0.5 ml에 녹이고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 22분 55% 아세트니트릴에서 35분 65% ACN 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 25 mg의 표제 화합물 (이론치의 15%, 97.6% 순도)을 수득하였다. 후속적으로, 혼합된 분획을 정상 크로마토그래피 (디클로로메탄-메탄올 구배)에 의해 다시 정제하고, 추가로 89.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 52%, 97% 순도)을 수득하였다.

[3409] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (3.21), 0.008 (3.00), 0.343 (0.98), 0.353 (1.81), 0.365 (1.66), 0.554 (1.65), 0.569 (2.02), 0.587 (2.18), 0.597 (1.50), 0.607 (1.29), 0.645 (0.88), 0.655 (0.93), 0.666 (1.86), 0.676 (1.40), 1.214 (0.99), 1.227 (1.61), 1.235 (1.22), 1.248 (1.52), 1.259 (0.91), 2.073 (1.27), 2.341 (2.38), 2.386 (2.72), 2.912 (2.30), 2.927 (2.35), 2.956 (2.17), 2.970 (2.05), 3.287 (2.77), 3.375 (2.46), 3.404 (3.01), 3.597 (2.13), 3.610 (2.53), 3.627 (2.05), 3.640 (1.73), 4.270 (1.84), 4.385 (1.48), 4.406 (1.43), 5.329 (5.75), 5.338 (5.59), 7.906 (1.99), 7.913 (5.03), 7.923 (4.69), 7.929 (3.13), 7.934 (4.95), 7.943 (4.50), 7.950 (2.09), 8.531 (7.38), 8.553 (8.44), 8.723 (8.78), 8.746 (6.86), 9.004 (16.00), 10.285 (3.50), 10.309 (3.47).

[3410] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.01$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 573 [M+H]^+$

[3411] 실시예 388

[3412] 1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3413]

[3414]

GP2에 따라서, 실시예 131A로부터의 화합물 150 mg (99% 순도, 299 μmol)을 1,4-디옥산 3.3 ml 중 탄산칼륨 62.0 mg (448 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 6.7 mg (30 μmol) 및 Xantphos 35 mg (60 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 33.3 mg (329 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 반응 혼합물을 아세트니트릴로 희석하고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세트니트릴 3.0 ml 및 물 0.5 ml에 녹이고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 22분 55% 아세트니트릴에서 35분 65% ACN 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 분리하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 정상 크로마토그래피 (디클로로메탄-메탄올 구배)에 의해 다시 정제하였다. 65.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 39%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3415]

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.007 (5.14), 0.007 (4.29), 0.971 (5.91), 0.986 (12.43), 1.001 (6.04), 1.648 (0.89), 1.662 (1.16), 1.667 (1.00), 1.676 (1.35), 1.682 (1.22), 1.690 (1.13), 1.696 (1.26), 1.710 (0.96), 1.875 (0.98), 1.883 (1.18), 1.890 (1.18), 1.898 (1.35), 1.903 (1.18), 1.911 (1.05), 1.918 (0.89), 2.347 (2.86), 2.381 (3.23), 2.919 (2.46), 2.931 (2.64), 2.954 (2.35), 2.965 (2.27), 3.286 (5.71), 3.376 (2.94), 3.400 (3.42), 3.603 (2.38), 3.613 (2.88), 3.627 (2.33), 3.637 (2.05), 4.259 (0.98), 4.269 (2.16), 4.278 (2.07), 4.767 (1.09), 4.783 (1.02), 5.328 (6.02), 5.336 (6.02), 5.754 (16.00), 7.912 (2.07), 7.917 (4.66), 7.927 (5.43), 7.934 (5.84), 7.944 (4.19), 7.949 (2.27), 8.531 (7.28), 8.549 (8.15), 8.721 (8.61), 8.739 (6.95), 9.010 (15.72), 10.140 (3.84), 10.159 (3.71).

[3416]

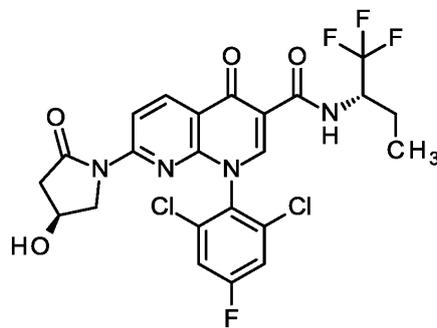
LC-MS (방법 3): R_t = 1.97분; MS (ESIpos): m/z = 561 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3417]

실시예 389

[3418]

1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3419]

[3420]

GP2에 따라서, 실시예 132A로부터의 화합물 150 mg (99% 순도, 299 μmol)을 1,4-디옥산 3.0 ml 중 탄산칼륨 62.0 mg (448 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 6.7 mg (30 μmol) 및 Xantphos 35 mg (60 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 33.3 mg (329 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 반응 혼합물을 아세트니트릴로 희석하고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 아세트니트릴 3.0 ml 및 물 0.5 ml에 녹이고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 22분 55% 아세트니트릴에서 35분 65% ACN 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 분

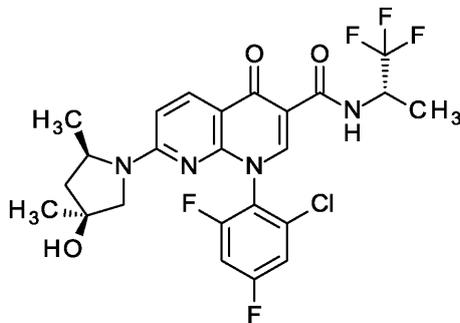
리하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 정상 크로마토그래피 (디클로로메탄-메탄올 구배)에 의해 다시 정제하였다. 13.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 8%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3421] ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.120 (1.67), -0.013 (2.76), -0.007 (16.00), 0.007 (13.28), 0.117 (1.63), 0.971 (3.73), 0.986 (7.69), 1.001 (3.73), 1.147 (1.17), 1.236 (1.36), 1.662 (0.74), 1.667 (0.66), 1.675 (0.89), 1.682 (0.82), 1.690 (0.78), 1.695 (0.82), 1.710 (0.58), 1.875 (0.62), 1.882 (0.74), 1.890 (0.78), 1.898 (0.85), 1.911 (0.66), 1.917 (0.58), 2.347 (1.75), 2.358 (0.85), 2.362 (1.05), 2.365 (0.82), 2.381 (1.98), 2.632 (0.74), 2.635 (1.05), 2.639 (0.74), 2.919 (1.55), 2.931 (1.63), 2.953 (1.48), 2.965 (1.40), 3.285 (10.17), 3.376 (1.90), 3.399 (2.10), 3.603 (1.51), 3.613 (1.79), 3.627 (1.44), 3.637 (1.24), 4.277 (1.32), 4.767 (0.70), 5.328 (3.77), 5.335 (3.69), 5.754 (4.97), 7.912 (1.32), 7.917 (2.95), 7.927 (3.42), 7.934 (3.65), 7.944 (2.64), 7.949 (1.44), 8.531 (4.58), 8.548 (5.13), 8.721 (5.40), 8.739 (4.35), 9.010 (10.02), 10.140 (2.37), 10.159 (2.29).

[3422] LC-MS (방법 3): R_t = 1.98분; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H] $^+$

[3423] 실시예 390

[3424] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(2R,4S)-4-히드록시-2,4-디메틸피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3425]

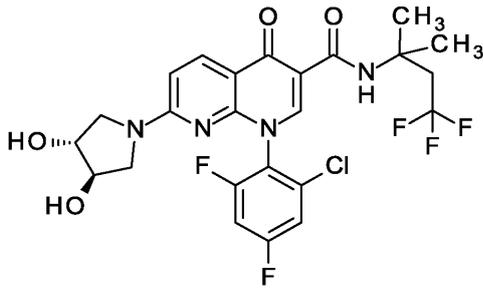
[3426] GP3에 따라서, 실시예 111A로부터의 화합물 18 mg (38 μmol)을 디메틸포름아미드 1.5 ml 중 N,N-디이소프로필 에틸아민 23 μl (0.13 mmol)의 존재 하에 실시예 116A로부터의 화합물 10 mg (95% 순도, 41 μmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세트니트릴 4 ml 및 물 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마실 C18, 10 μm , 250 x 20 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 15.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 77%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3427] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.98), -0.008 (15.59), 0.008 (9.15), 0.146 (0.94), 0.976 (4.35), 1.021 (3.73), 1.267 (12.23), 1.365 (14.65), 1.371 (16.00), 1.382 (14.36), 1.388 (14.61), 1.648 (2.13), 2.001 (1.76), 2.328 (0.90), 2.367 (0.98), 2.711 (1.11), 3.288 (13.09), 3.465 (2.26), 3.752 (1.76), 4.865 (5.87), 4.898 (2.91), 6.702 (2.38), 7.710 (4.76), 7.733 (5.46), 7.749 (3.24), 8.246 (5.91), 8.268 (5.46), 8.761 (5.70), 10.493 (7.30), 10.516 (7.06).

[3428] LC-MS (방법 3): R_t = 2.07분; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H] $^+$

[3429] 실시예 391

[3430] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (회전장애이성질체 혼합물)



[3431]

[3432]

GP3에 따라서, 실시예 109A로부터의 화합물 100 mg (202 μmol)을 디메틸포름아미드 2.0 ml 중 N,N-디이소프로필에틸아민 123 μl (708 μmol)의 존재 하에 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 히드로클로라이드 33.9 mg (243 μmol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 아세토니트릴 2.0 ml로 희석하고, 1N 수성 염산으로 산성화시켰다. 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 109 mg의 표제 화합물 (이론치의 96%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3433]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.76$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 561$ $[M+H]^+$

[3434]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10.19 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.04 (br. s, 1H), 3.91 (br. s, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.06-2.87 (m, 3H), 1.48 (s, 6H).

[3435]

표제 화합물 (회전장애이성질체 혼합물) 109 mg을 키랄 SFC (정제용 SFC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IE 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 80% 이소헥탄, 20% 에탄올; 온도: 35°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 회전장애이성질체로 분리하였다.

[3436]

이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 45.1 mg의 실시예 392로부터의 회전장애이성질체 1 (99% de) $R_t = 5.56$ 분 및 47.9 mg (99% de)의 실시예 393으로부터의 회전장애이성질체 2 $R_t = 6.17$ 분을 수득하였다. [분석용 SFC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IE 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 75% 이소헥산, 25% 에탄올; 온도: 50°C; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[3437]

실시예 392

[3438]

1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (회전장애이성질체 1)

[3439]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.75$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 561$ $[M+H]^+$

[3440]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10.19 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 4.04 (br. s, 1H), 3.91 (br. s, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.23-3.15 (m, 1H), 3.06-2.87 (m, 3H), 1.48 (s, 6H).

[3441]

실시예 393

[3442]

1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (회전장애이성질체 2)

[3443]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.75$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 561$ $[M+H]^+$

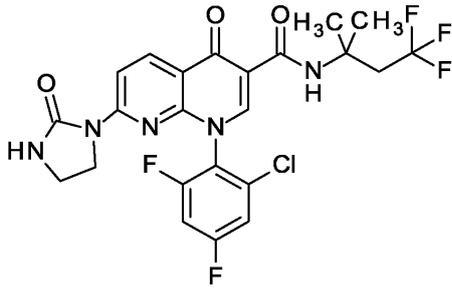
[3444]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10.19 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.76-7.66 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.25-5.19 (m, 1H), 5.15-5.11 (m, 1H), 4.04 (br. s, 1H), 3.91 (br. s, 1H), 3.64-3.56 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.04-2.88 (m, 3H), 1.48 (s, 6H).

[3445]

실시예 394

[3446] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3447]

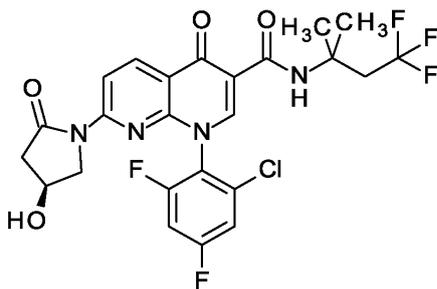
[3448] GP2에 따라서, 실시예 109A로부터의 화합물 30 mg (61 μmol)을 1,4-디옥산 0.6 ml 중 탄산칼륨 13 mg (91 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 1.4 mg (6.1 μmol) 및 Xantphos 7.0 mg (12 μmol)의 존재 하에 이미다졸리딘-2-온 54.4 mg (96% 순도, 607 μmol)과 반응시켰다. 이어서, 아세토니트릴 3.0 ml 및 물 2.0 ml에 의해 희석하였다. 정제를 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 실시하였다. 15.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 45%, 96% 순도)을 수득하였다.

[3449] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.149 (0.53), -0.008 (6.12), 0.008 (4.31), 0.146 (0.52), 1.234 (0.65), 1.259 (0.46), 1.496 (16.00), 2.073 (0.62), 2.323 (0.42), 2.328 (0.55), 2.523 (2.22), 2.665 (0.48), 2.670 (0.59), 2.906 (0.49), 2.918 (0.49), 2.937 (1.31), 2.948 (1.32), 2.966 (1.25), 2.978 (1.28), 2.997 (0.42), 3.008 (0.42), 3.335 (3.40), 3.354 (2.11), 3.516 (1.27), 3.526 (1.37), 3.535 (2.07), 3.546 (1.59), 3.567 (0.89), 7.641 (2.91), 7.685 (0.64), 7.691 (0.86), 7.708 (1.01), 7.715 (1.52), 7.731 (1.58), 7.738 (1.88), 7.753 (1.14), 7.763 (0.78), 8.402 (3.40), 8.424 (4.51), 8.532 (4.47), 8.555 (3.26), 8.836 (6.51), 10.001 (3.82).

[3450] LC-MS (방법 3): R_t = 2.01분; MS (ESIpos): m/z = 544 [M+H]⁺

[3451] 실시예 395

[3452] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3453]

[3454] GP2에 따라서, 실시예 109A로부터의 화합물 30 mg (61 μmol)을 1,4-디옥산 0.6 ml 중 탄산칼륨 13 mg (91 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 1.4 mg (6.1 μmol) 및 Xantphos 7.0 mg (12 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시 피롤리딘-2-온 6.8 mg (67 μmol)과 반응시켰다. 이어서, 아세토니트릴 3.0 ml 및 물 2.0 ml에 의해 희석하였다. 분리를 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 15% 아세토니트릴에서 15분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 실시하였다. 생성물 분획을 합하고, 정상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-시클로헥산 구배)에 의해 다시 정제하였다. 14.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 39%, 93% 순도)을 수득하였다.

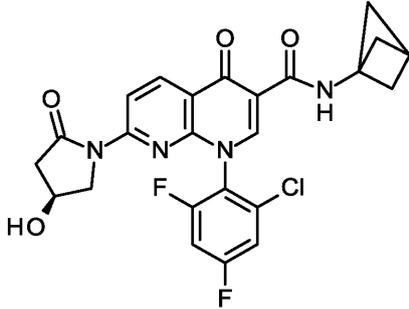
[3455] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.149 (0.54), -0.008 (6.50), 0.008 (4.29), 0.146 (0.58), 1.234 (0.80), 1.259 (0.51), 1.501 (16.00), 2.328 (0.70), 2.340 (1.32), 2.383 (1.47), 2.524 (2.20), 2.670

(0.66), 2.905 (1.56), 2.920 (1.76), 2.948 (2.26), 2.963 (1.70), 3.393 (0.71), 3.423 (0.92), 3.443 (0.90), 3.613 (0.70), 3.625 (0.94), 3.632 (0.70), 3.644 (1.25), 3.655 (0.67), 3.662 (0.67), 3.674 (0.50), 4.271 (1.14), 5.318 (3.02), 5.328 (2.85), 7.728 (0.46), 7.743 (0.94), 7.751 (0.83), 7.766 (2.02), 7.777 (1.19), 7.789 (1.98), 7.799 (0.92), 8.507 (3.30), 8.529 (3.96), 8.692 (4.75), 8.714 (3.70), 8.921 (7.11), 9.916 (3.82).

[3456] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.03$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 559$ [M+H]⁺

[3457] 실시예 396

[3458] N-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일)-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3459]

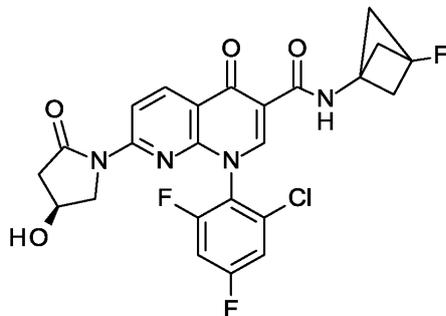
[3460] GP1에 따라서, 실시예 133A로부터의 화합물 40 mg (92 μ mol)을 디메틸포름아미드 0.56 ml 중 HATU 41.9 mg (110 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 56 μ l (0.32 mmol)의 존재 하에 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드록로라이드 13.2 mg (110 μ mol)과 반응시켰다. 혼합물을 1N 수성 염산 0.1 ml, 아세토니트릴 1 ml, DMSO 0.5 ml 및 디옥산 0.5 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 34.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 75%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3461] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.073 (0.76), 2.114 (16.00), 5.315 (0.76), 5.319 (0.87), 5.324 (0.92), 5.329 (0.77), 7.770 (0.72), 7.793 (0.74), 8.502 (1.41), 8.524 (1.80), 8.671 (1.71), 8.693 (1.35), 8.885 (2.53), 10.018 (1.77).

[3462] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.98$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 501$ [M+H]⁺

[3463] 실시예 397

[3464] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-N-(3-플루오로비시클로[1.1.1]펜트-1-일)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3465]

[3466] GP1에 따라서, 실시예 133A로부터의 화합물 40 mg (92 μ mol)을 디메틸포름아미드 0.56 ml 중 HATU 41.9 mg (110 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 56 μ l (0.32 mmol)의 존재 하에 3-플루오로비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드록로라이드 15.2 mg (110 μ mol)과 반응시켰다. 혼합물을 1N 수성 염산 0.1 ml, 아세토니트릴 1

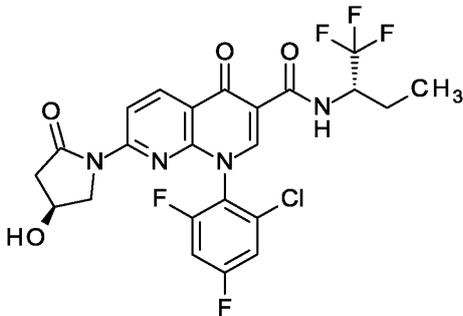
ml, DMSO 0.5 ml 및 디옥산 0.5 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 28.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 58%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3467] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.56), 0.008 (2.56), 2.114 (2.50), 2.339 (3.23), 2.382 (3.75), 2.906 (2.85), 2.920 (2.97), 2.949 (2.58), 2.964 (2.56), 3.389 (2.18), 3.419 (2.79), 3.442 (1.96), 3.611 (1.42), 3.623 (1.89), 3.632 (1.95), 3.643 (2.76), 3.653 (1.35), 3.661 (1.82), 3.674 (1.55), 4.272 (2.70), 4.281 (2.70), 5.317 (5.14), 5.322 (4.81), 5.326 (5.55), 5.331 (4.14), 7.726 (0.85), 7.733 (1.24), 7.741 (0.85), 7.748 (2.16), 7.757 (2.14), 7.763 (1.19), 7.771 (3.91), 7.782 (2.76), 7.793 (4.22), 7.804 (2.14), 7.808 (1.69), 7.815 (1.12), 8.510 (9.03), 8.533 (11.06), 8.678 (10.88), 8.701 (8.50), 8.926 (16.00), 10.135 (10.20).

[3468] LC-MS (방법 1): R_t = 0.96분; MS (ESIpos): m/z = 519 [M+H] $^+$

[3469] 실시예 398

[3470] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (회전장애이성질체 혼합물)



[3471]

[3472] GP1에 따라서, 실시예 133A로부터의 화합물 2.22 g (5.10 mmol)을 디메틸포름아미드 27.8 ml 중 HATU 2.91 g (7.64 mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 2.22 ml (12.7 mmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드 1.00 g (6.11 mmol)과 반응시켰다. 반응 용액에 빙수 200 ml 및 1N 수성 염산 20 ml를 첨가하고, 침전물을 흡인 하에 여과하고, 고진공 하에 건조시켰다. 2.66 g의 표제 화합물 (이론치의 91%, 95% 순도)을 수득하였다.

[3473] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.02-0.93 (m, 3H).

[3474] LC-MS (방법 4): R_t = 3.18/3.20분; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H] $^+$

[3475] 표제 화합물 (회전장애이성질체 혼합물) 2.66 g을 키랄 SFC (정제용 SFC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX-H 5 μ m 250 x 30 mm; 용리액: 0.0-5.5분 74% 이산화탄소, 26% 아세토니트릴; 6-12분 61.1% 이산화탄소, 38.9% 아세토니트릴, 12.5-14.0분 74% 이산화탄소, 26% 아세토니트릴; 온도: 38°C; 유량: 180 ml/분; UV 검출: 210 nm)에 의해 회전장애이성질체로 분리하였다.

[3476] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 857 mg의 실시예 399로부터의 회전장애이성질체 1 (99% de) R_t = 1.00분 및 977 mg (99% de)의 실시예 400으로부터의 회전장애이성질체 2 R_t = 2.10분을 수득하였다. [분석용 SFC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX-H 3 μ m 100 x 4.6 mm; 용리액: 80% 이산화탄소, 20% 아세토니트릴; 온도: 40°C; 유량: 3 ml/분; UV 검출: 210 nm]

[3477] 회전장애이성질체 1을 최종적으로 에틸 아세테이트 및 시클로헥산 각각 5 ml 중에 현탁시키고, 침전물을 여과하고, 실시예 399로부터의 화합물 494 mg (이론치의 17.8%, 100% 순도)을 수득하였다. 회전장애이성질체 2를 최

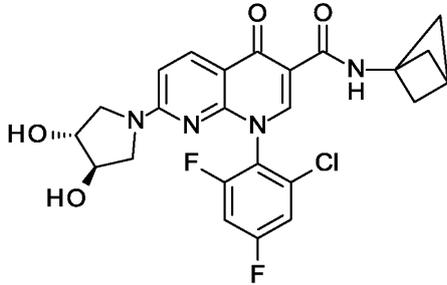
중적으로 에틸 아세테이트 및 시클로헥산 각각 5 ml 중에 현탁시키고, 침전물을 여과하고, 실시예 400으로부터의 화합물 852 mg (이론치의 30.7%, 100% 순도)을 수득하였다. 모액을 회전 증발에 의해 농축 건조시키고, 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 정제하고, 추가로 실시예 400으로부터의 화합물 30.8 mg (이론치의 1%; 100% 순도)을 수득하였다.

- [3478] 실시예 399
- [3479] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (회전장애이성질체 1)
- [3480] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.83-7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.66 (dd, 1H), 3.41 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).
- [3481] LC-MS (방법 1): R_t = 1.00분; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H] $^+$
- [3482] 실시예 400
- [3483] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (회전장애이성질체 2)
- [3484] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.81-7.74 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.43 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).
- [3485] LC-MS (방법 1): R_t = 1.01분; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H] $^+$
- [3486] 실시예 401
- [3487] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-N-(3-플루오로비시클로[1.1.1]헵탄-1-일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드
-
- [3488]
- [3489] GP1에 따라서, 실시예 134A로부터의 화합물 50.0 mg (99% 순도, 113 μmol)을 디메틸포름아미드 1.2 ml 중 HATU 51.6 mg (136 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 69 μl (0.40 mmol)의 존재 하에 3-플루오로비시클로[1.1.1]헵탄-1-아민 히드록로라이드 18.7 mg (136 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1N 수성 염산 1 ml 및 DMSO 2.0 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 51.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 86%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [3490] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.40), 0.008 (1.87), 2.073 (14.92), 2.094 (8.32), 2.475 (2.00), 2.988 (1.30), 3.019 (2.12), 3.044 (1.72), 3.178 (1.28), 3.201 (1.88), 3.331 (3.86), 3.587 (2.02), 3.607 (1.63), 3.913 (3.18), 4.039 (3.15), 5.135 (3.79), 5.223 (3.55), 6.731 (0.90), 6.741 (6.39), 6.754 (1.02), 6.763 (6.51), 7.677 (1.08), 7.689 (1.56), 7.700 (2.08), 7.712 (2.36), 7.724 (2.95), 7.753 (2.13), 8.232 (1.47), 8.237 (7.81), 8.259 (7.32), 8.599 (1.82), 8.641 (16.00), 10.305 (0.96), 10.447 (8.86).

[3491] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.62$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 521$ [M+H]⁺

[3492] 실시예 402

[3493] N-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일)-1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3494]

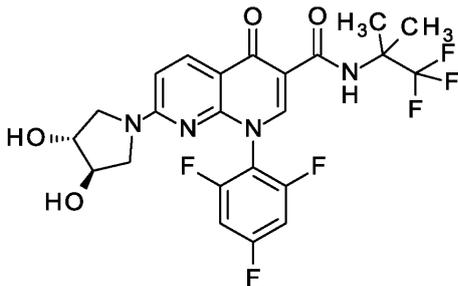
[3495] GP1에 따라서, 실시예 134A로부터의 화합물 50.0 mg (99% 순도, 113 μ mol)을 디메틸포름아미드 1.2 ml 중 HATU 51.6 mg (136 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 69 μ l (0.40 mmol)의 존재 하에 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드록로라이드 16.2 mg (136 μ mol)과 반응시켰다. 혼합물을 1N 수성 염산 1 ml 및 DMSO 2.0 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 38.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 67%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3496] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 2.073 (2.07), 2.094 (16.00), 2.475 (2.51), 5.132 (0.78), 6.731 (1.37), 6.754 (1.39), 8.232 (1.63), 8.254 (1.55), 8.599 (2.96), 10.305 (1.69).

[3497] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.64$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 503$ [M+H]⁺

[3498] 실시예 403

[3499] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3500]

[3501] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 100 mg (30% 순도, 71.2 μ mol)을 디메틸포름아미드 0.72 ml 중 HATU 32 mg (85 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 31.0 μ l (178 μ mol)의 존재 하에 1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-아민 10.9 mg (85.4 μ mol)과 반응시켰다. 혼합물을 1N 수성 염산 1 ml, 물 및 DMSO 2.0 ml로 희석하고, 용액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 25.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 66%, 100% 순도)을 수득하였다.

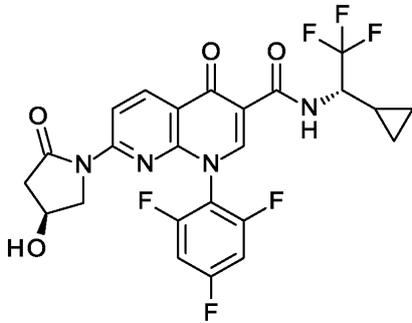
[3502] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.008 (0.97), 1.633 (16.00), 2.073 (1.22), 3.051 (0.77), 3.083 (1.03), 3.225 (0.61), 3.235 (0.68), 3.257 (0.51), 3.266 (0.48), 3.348 (0.96), 3.593 (0.55), 3.602 (0.62), 3.621 (0.51), 3.630 (0.46), 3.925 (0.94), 4.047 (0.94), 5.135 (1.35), 5.143 (1.37), 5.226 (1.35), 5.235 (1.32), 6.759 (1.96), 6.782 (2.01), 7.545 (0.72), 7.565 (1.29), 7.585 (0.73), 8.266

(2.17), 8.289 (2.07), 8.739 (3.38), 10.653 (2.85).

[3503] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.71$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 531 [M+H]^+$

[3504] 실시예 404

[3505] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3506]

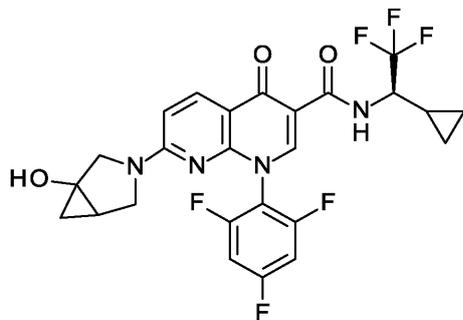
[3507] GP2에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 100 mg (210 μ mol)을 1,4-디옥산 1.9 ml 중 탄산칼륨 43.6 mg (315 μ mol), 아세트산팔라듐 (II) 2.4 mg (11 μ mol) 및 Xantphos 12 mg (21 μ mol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 23.4 mg (231 μ mol)과 반응시켰다. 후속적으로, N-아세틸시스테인 100 mg을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 20 ml를 첨가하고, 유기 상을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 추출하고, 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 22분 55% 아세토니트릴에서 35분 65% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 60.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 53%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3508] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.149 (1.32), -0.008 (11.84), 0.008 (8.55), 0.146 (1.10), 0.342 (1.75), 0.561 (2.41), 0.578 (2.19), 0.659 (1.53), 1.147 (2.63), 1.226 (1.75), 2.327 (1.75), 2.355 (2.41), 2.366 (5.26), 2.399 (2.63), 2.670 (2.19), 2.710 (5.26), 2.916 (1.97), 2.930 (2.19), 2.959 (1.97), 2.974 (1.75), 3.289 (16.00), 3.461 (2.63), 3.490 (3.07), 3.672 (1.97), 3.684 (2.63), 3.701 (2.19), 3.714 (1.75), 4.286 (1.75), 4.416 (1.53), 5.328 (5.26), 5.338 (5.26), 7.611 (2.63), 8.531 (6.14), 8.554 (7.67), 8.709 (7.67), 8.731 (6.14), 9.062 (8.99), 10.247 (3.29), 10.271 (3.07).

[3509] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.04$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 541 [M+H]^+$

[3510] 실시예 405

[3511] N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3512]

[3513] GP3에 따라서, 실시예 135A로부터의 화합물 150 mg (315 μ mol)을 디메틸포름아미드 1.4 ml 중 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-올 히드로클로라이드 51.7 mg (347 μ mol, 91% 순도) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 192 μ l (1.10 μ mol)과 반응시켰다. 반응 용액을 아세토니트릴 4 ml 및 1N 수성 염산 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC

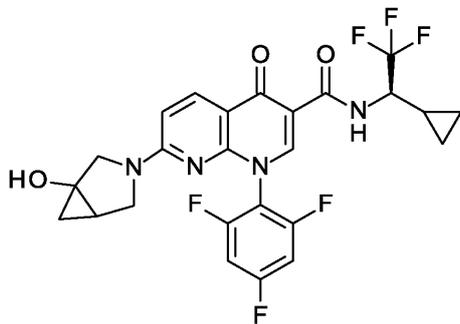
(칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 40분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 118.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 69%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3514] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.53 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.64-7.50 (m, 2H), 6.84-6.69 (m, 1H), 6.08 (s, 0.5H), 5.96 (s, 0.5H), 4.44-4.32 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 0.5H), 3.70-3.39 (m, 2H), 3.21-3.08 (m, 1H), 1.70-1.51 (m, 1H), 1.26-1.14 (m, 1H), 1.07-0.98 (m, 1H), 0.70-0.29 (m, 5H).

[3515] LC-MS (방법 3): R_t = 2.05분; MS (ESIpos) m/z 539 [M+H] $^+$.

[3516] 실시예 406

[3517] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3518]

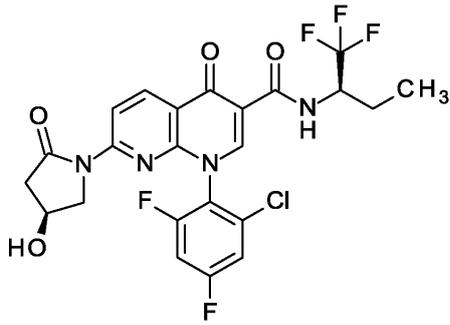
[3519] GP3에 따라서, 실시예 136A로부터의 화합물 150 mg (312 μ mol)을 디메틸포름아미드 3 ml 중 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-올 히드록로라이드 51.2 mg (344 μ mol, 91% 순도) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 190 μ l (1.09 mmol)과 반응시켰다. 반응 용액을 아세토니트릴 4 ml 및 물 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 40분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 104.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 61%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3520] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.41 (d, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.81-7.64 (m, 2H), 6.83-6.67 (m, 1H), 6.07 (s, 0.5H), 5.95 (s, 0.5H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 0.5H), 3.71-3.39 (m, 2H), 3.26-3.03 (m, 1.5H), 1.95-1.81 (m, 1H), 1.72-1.50 (m, 2H), 1.07-0.91 (m, 4H), 0.49-0.37 (m, 1H).

[3521] LC-MS (방법 3): R_t = 2.07분; MS (ESIpos) m/z 543 [M+H] $^+$.

[3522] 실시예 407

[3523] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3524]

[3525]

GP2에 따라서, 실시예 136A로부터의 화합물 150 mg (312 μmol)을 1,4-디옥산 3.1 ml 중 탄산칼륨 64.8 mg (469 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 7.0 mg (31 μmol) 및 Xantphos 36 mg (62 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 34.7 mg (344 μmol)과 반응시켰다. 이어서, 아세토니트릴에 의해 희석하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 3 ml 및 물 0.5 ml 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, LM: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴, 및 칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μm , 125x30 mm, LM: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 24분 60% 아세토니트릴;에서 35분 65% 아세토니트릴에서 44분 90% 아세토니트릴 및 추가로 12분 90% 아세토니트릴)에 의해 2회 정제하였다. 91.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 53%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3526]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.83-7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.83-4.71 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.74-1.61 (m, 1H), 1.03-0.94 (m, 3H).

[3527]

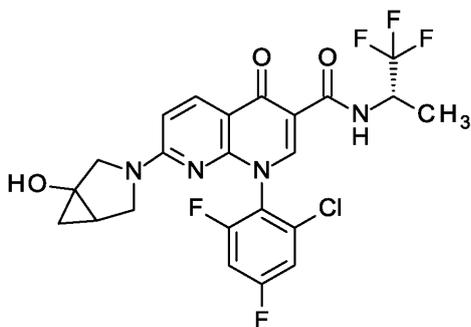
LC-MS (방법 1): R_t = 1.07분; MS (ESIpos): m/z = 545 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3528]

실시예 408

[3529]

1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3530]

[3531]

GP3에 따라서, 실시예 111A로부터의 화합물 150 mg (322 μmol)을 디메틸포름아미드 3.2 ml 중 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-올 히드록로라이드 52.7 mg (354 μmol , 91% 순도) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 196 μl (1.13 mmol)와 반응시켰다. 반응 용액을 아세토니트릴 4 ml 및 물 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 111.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 65%, 99% 순도)을 수득하였다.

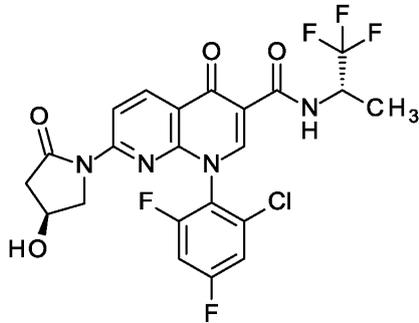
[3532]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.46 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.80-7.63 (m, 2H), 6.82-6.68 (m, 1H), 6.07 (s, 0.5 H), 5.93 (s, 0.5H), 4.94-4.82 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 0.5H), 3.70-3.39 (m, 2H), 3.26-3.02 (m, 1.5H), 1.70-1.50 (m, 1H), 1.40-1.35 (m, 3H), 1.06-0.99 (m, 1H), 0.47-0.38 (m, 1H).

[3533] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.98$ 분; MS (ESIpos) m/z 529 $[M+H]^+$.

[3534] 실시예 409

[3535] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3536]

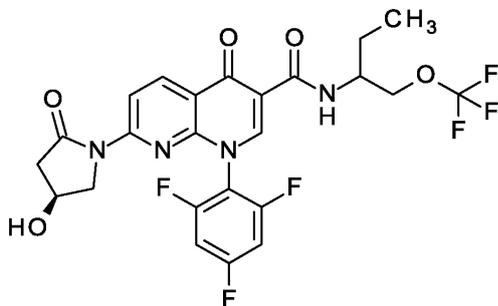
[3537] GP2에 따라서, 실시예 111A로부터의 화합물 150 mg (322 μ mol)을 1,4-디옥산 3.2 ml 중 탄산칼륨 66.7 mg (483 μ mol), 아세트산팔라듐 (II) 7.2 mg (32 μ mol) 및 Xantphos 37 mg (64 μ mol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 35.7 mg (354 μ mol)과 반응시켰다. 이어서, 이를 아세트오니트릴에 의해 희석하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세트오니트릴 3 ml 및 물 0.5 ml 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, LM: 아세트오니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트오니트릴에서 35분 90% 아세트오니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트오니트릴, 및 칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125x30 mm, LM: 아세트오니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트오니트릴에서 24분 60% 아세트오니트릴;에서 35 min 65% 아세트오니트릴에서 44분 90% 아세트오니트릴 및 추가로 12분 90% 아세트오니트릴)에 의해 2회 정제하였다. 55.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 32%, 98% 순도)을 수득하였다.

[3538] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.18 (d, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.98-4.86 (m, 1H), 4.31-4.24 (m, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.42-1.37 (m, 3H).

[3539] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.01$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 531$ $[M+H]^+$

[3540] 실시예 410

[3541] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)

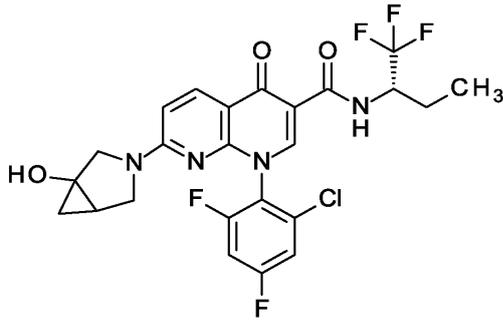


[3542]

[3543] GP2에 따라서, 실시예 137A로부터의 화합물 188 mg (381 μ mol)을 1,4-디옥산 3.8 ml 중 탄산칼륨 79.0 mg (572 μ mol), 아세트산팔라듐 (II) 15 mg (69 μ mol) 및 Xantphos 79.4 mg (137 μ mol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 38.5 mg (381 μ mol)과 반응시켰다. 이어서, 이를 아세트오니트릴에 의해 희석하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세트오니트릴 3 ml 및 물 0.5 ml 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트오니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트오니트릴에서 35분 90% 아세트오니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트오니트릴)에 의해 정제하였다. 60.2 mg의 표제 화합물 (이론치

의 28%, 100% 순도)을 수득하였다.

- [3544] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.81 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.15 (m, 4H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.75-1.54 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).
- [3545] LC-MS (방법 3): R_t = 1.92분; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H] $^+$
- [3546] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 60 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OZ-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 20% 에탄올, 80% 이소헥산; 온도: 25°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [3547] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 10.1 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) R_t = 1.77분 및 21 mg (98% de)의 부분입체이성질체 2 R_t = 2.56분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 OZ-3 3 μm 20 x 4.6 mm; 용리액: 80% 에탄올, 50% 이소헥산; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm]
- [3548] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 13.6 mg의 실시예 411로부터의 표제 화합물 (이론치의 6.3%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [3549] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 19.6 mg의 실시예 412로부터의 표제 화합물 (이론치의 9.1%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [3550] 실시예 411
- [3551] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 1)
- [3552] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.81 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.15 (m, 4H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.76-1.55 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).
- [3553] LC-MS (방법 3): R_t = 1.90분; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H] $^+$
- [3554] 실시예 412
- [3555] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 2)
- [3556] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.81 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.14 (m, 4H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.75-1.54 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).
- [3557] LC-MS (방법 3): R_t = 1.89분; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H] $^+$
- [3558] 실시예 413
- [3559] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3560]

[3561]

GP3에 따라서, 실시예 108C로부터의 화합물 150 mg (312 μmol)을 디메틸포름아미드 3.1 ml 중 3-아자비시클로 [3.1.0]헥산-1-올 히드록로라이드 (라세미체) 51.2 mg (344 μmol , 91% 순도) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 190 μl (1.09 mmol)와 반응시켰다. 반응 용액을 아세토니트릴 1 ml 및 물 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 100.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 59%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3562]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.42 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.80-7.64 (m, 2H), 6.84-6.67 (m, 1H), 6.07 (s, 0.5H), 5.95 (s, 0.5H), 4.80-4.66 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 0.5H), 3.71-3.38 (m, 2H), 3.26-3.02 (m, 1.5H), 1.94-1.82 (m, 1H), 1.72-1.48 (m, 2H), 1.07-0.92 (m, 4H), 0.48-0.37 (m, 1H).

[3563]

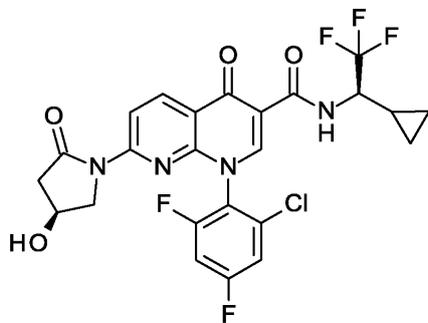
LC-MS (방법 3): R_t = 2.05분; MS (ESIpos) m/z 543 [M+H] $^+$.

[3564]

실시예 414

[3565]

1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3566]

[3567]

GP2에 따라서, 실시예 138A로부터의 화합물 150 mg (305 μmol)을 1,4-디옥산 2.8 ml 중 탄산칼륨 63.2 mg (457 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 12 mg (55 μmol) 및 Xantphos 63.5 mg (110 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 30.8 mg (305 μmol)과 반응시켰다. 이어서, 이를 아세토니트릴에 의해 희석하고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트릴 3 ml 및 물 0.5 ml 중에 용해시키고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, LM: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴, 및 칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125x30 mm, LM: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 22분 55% 아세토니트릴;에서 35분 65% 아세토니트릴, 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 2회 정제하였다. 양쪽 실행으로부터의 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 정상 크로마토그래피 (디클로로메탄-메탄올 구배)에 의해 1회 다시 정제하였다. 58 mg의 표제 화합물 (이론치의 34%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3568]

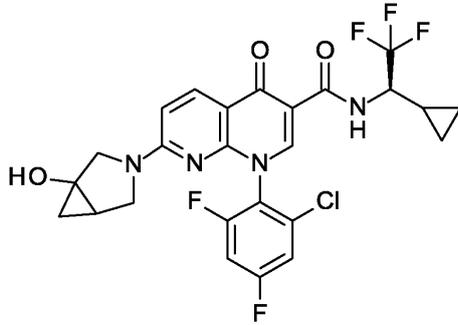
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.27 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.82-7.72 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.66-4.35 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 1H),

2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.28-1.19 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.39-0.31 (m, 1H).

[3569] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.08$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 557$ [M+H]⁺

[3570] 실시예 415

[3571] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3572]

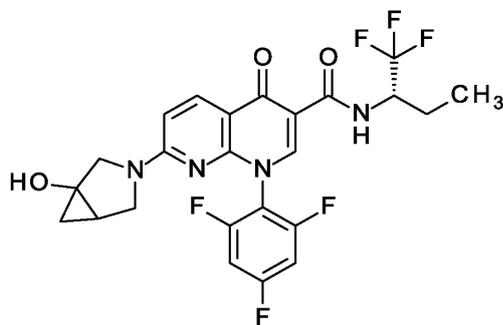
[3573] GP3에 따라서, 실시예 138A로부터의 화합물 150 mg (305 μ mol)을 디메틸포름아미드 1.4 ml 중 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-올 히드록로라이드 (라세미체) 49.9 mg (335 μ mol, 91% 순도) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 186 μ l (1.07 mmol)와 반응시켰다. 반응 용액을 아세트니트릴 4 ml로 희석하고, 여과하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 112 mg의 표제 화합물 (이론치의 66%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3574] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.55 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.80-7.64 (m, 2H), 6.83-6.67 (m, 1H), 6.07 (s, 0.5H), 5.95 (s, 0.5H), 4.45-4.29 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 0.5H), 3.71-3.38 (m, 2H), 3.27-3.01 (m, 1.5H), 1.70-1.49 (m, 1H), 1.26-1.13 (m, 1H), 1.07-0.98 (m, 1H), 0.71-0.29 (m, 5H).

[3575] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.07$ 분; MS (ESIpos) m/z 555 [M+H]⁺.

[3576] 실시예 416

[3577] 7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3578]

[3579] GP3에 따라서, 실시예 115A로부터의 화합물 150 mg (323 μ mol)을 디메틸포름아미드 1.5 ml 중 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-올 히드록로라이드 (라세미체) 53.0 mg (356 μ mol, 91% 순도) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 197 μ l (1.13 mmol)와 반응시켰다. 반응 용액을 아세트니트릴 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 116 mg의 표제 화합물 (이론치

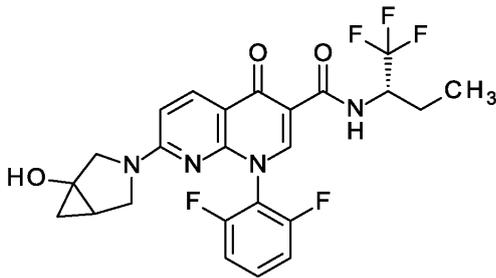
의 67%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3580] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.40 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.65-7.49 (m, 2H), 6.83-6.69 (m, 1H), 6.08 (s, 0.5H), 5.96 (s, 0.5H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.93-3.83 (m, 0.5H), 3.71-3.40 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.71-1.49 (m, 2H), 1.07-0.91 (m, 4H), 0.49-0.41 (m, 1H).

[3581] LC-MS (방법 3): R_t = 2.03분; MS (ESIpos) m/z 527 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3582] 실시예 417

[3583] 1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3584]

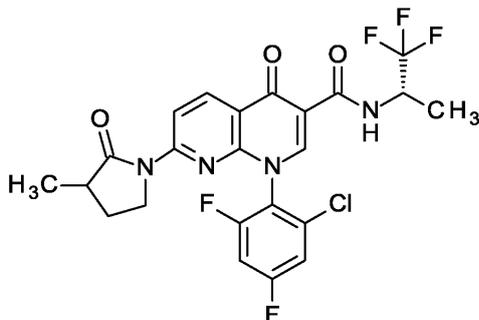
[3585] GP3에 따라서, 실시예 114A로부터의 화합물 100 mg (224 μmol)을 디메틸포름아미드 2.2 ml 중 3-아자비시클로[3.1.0]헥산-1-올 히드록로라이드 (라세미체) 50.1 mg (336 μmol , 91% 순도) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 137 μl (785 μmol)와 반응시켰다. 반응 용액을 아세트니트릴 0.5 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 86.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 75%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3586] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.41 (d, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.77-7.65 (m, 1H), 7.47-7.36 (m, 2H), 6.83-6.68 (m, 1H), 6.07 (s, 0.5H), 5.93 (s, 0.5H), 4.81-4.67 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 0.5H), 3.71-3.39 (m, 2H), 3.26-3.03 (m, 1.5H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.70-1.47 (m, 2H), 1.06-0.92 (m, 4H), 0.48-0.37 (m, 1H).

[3587] LC-MS (방법 3): R_t = 1.99분; MS (ESIpos) m/z 509 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3588] 실시예 418

[3589] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3590]

[3591] GP2에 따라서, 실시예 111A로부터의 화합물 100 mg (215 μmol)을 1,4-디옥산 2 ml 중 탄산칼륨 44.5 mg (322 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 8.7 mg (39 μmol) 및 Xantphos 45 mg (77 μmol)의 존재 하에 메틸피롤리딘은

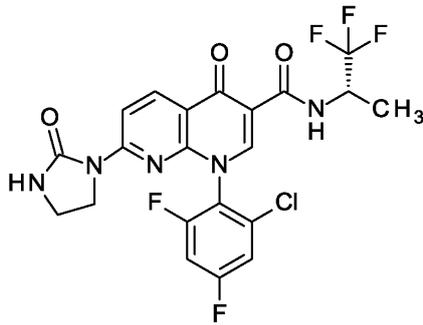
(라세미체) 23.4 mg (236 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물을 1N 수성 염산 0.5 ml를 사용하여 산성화시키고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 8 ml 중에 용해시키고, 정상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-시클로헥산 구배)에 의해 정제하였다. 78.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 69%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3592] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10.18 (d, 1H), 9.04-9.02 (m, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 4.97-4.86 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 1H), 2.24-2.15 (m, 1H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 3H), 1.17-1.11 (m, 3H).

[3593] LC-MS (방법 3): R_t = 2.31분; MS (ESIpos): m/z = 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3594] 실시예 419

[3595] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3596]

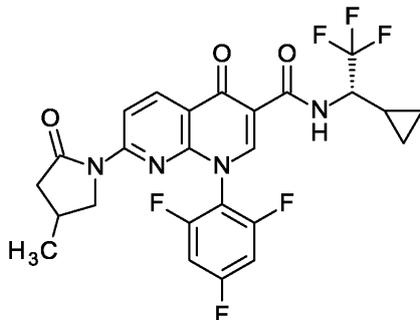
[3597] GP2에 따라서, 실시예 111A로부터의 화합물 100 mg (215 μmol)을 1,4-디옥산 6 ml 중 탄산칼륨 44.5 mg (322 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 2.4 mg (11 μmol) 및 Xantphos 12 mg (21 μmol)의 존재 하에 이미다졸리딘-2-온 92.3 mg (1.07 mmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물을 1N 수성 염산을 사용하여 산성화시키고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 8 ml 중에 용해시키고, 정상 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 68.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 59%, 95% 순도)을 수득하였다.

[3598] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10.28 (d, 1H), 8.96-8.94 (m, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.78-7.64 (m, 3H), 4.97-4.85 (m, 1H), 3.61-3.48 (m, 2H), 1.42-1.35 (m, 3H).

[3599] LC-MS (방법 1): R_t = 1.00분; MS (ESIpos): m/z = 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[3600] 실시예 420

[3601] N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[4-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3602]

[3603] GP2에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 200 mg (420 μmol)을 1,4-디옥산 3.7 ml 중 탄산칼륨 87.1 mg (631 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 4.7 mg (21 μmol) 및 Xantphos 24 mg (42 μmol)의 존재 하에 4-메틸-2-피롤리디논 (라세미체) 45.8 mg (462 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물을 1N 수성 염산을 사용하여 산성

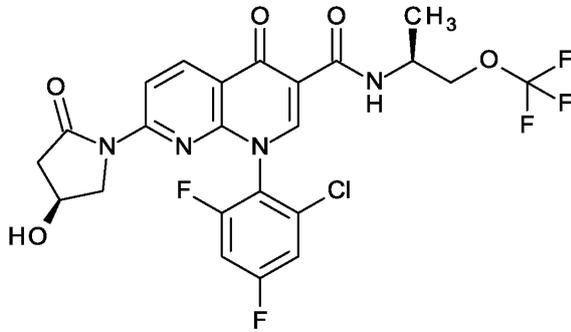
화시키고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 8 ml 중에 용해시키고, 정상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-시클로헥산 구배)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시켰다. 잔류물을 디에틸 에테르 10 ml 중에 2회 교반하고, 경사분리하고, 고진공 하에 건조시키고, 최종적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 159.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 70%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3604] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.26 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 4.47-4.35 (m, 1H), 3.72 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H), 2.48-2.36 (m, 1H), 2.30 (dd, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

[3605] LC-MS (방법 3): R_t = 2.30분; MS (ESIpos): m/z = 539 [M+H] $^+$

[3606] 실시예 421

[3607] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1-(트리플루오로메톡시)프로판-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3608]

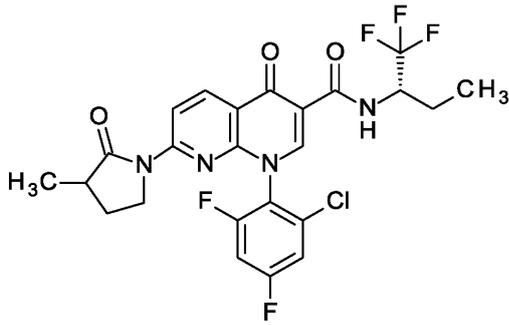
[3609] GP2에 따라서, 실시예 112A로부터의 화합물 80.0 mg (161 μmol)을 1,4-디옥산 1.6 ml 중 탄산칼륨 33.4 mg (242 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 1.8 mg (8.1 μmol) 및 Xantphos 9.3 mg (16 μmol)의 존재 하에 4-(4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 17.9 mg (177 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, N-아세틸시스테인 80 mg을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 30 ml를 첨가하고, 유기 상을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 15.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 17%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3610] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 9.85 (dd, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.82-7.71 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.42-4.14 (m, 4H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.27 (dd, 3H).

[3611] LC-MS (방법 1): R_t = 0.98분; MS (ESIpos): m/z = 561 [M+H] $^+$

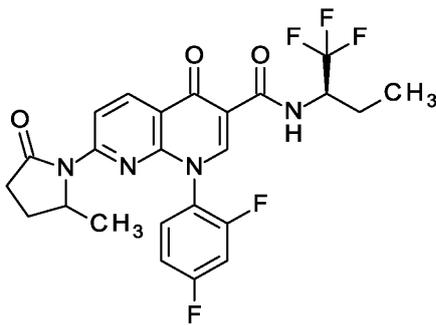
[3612] 실시예 422

[3613] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



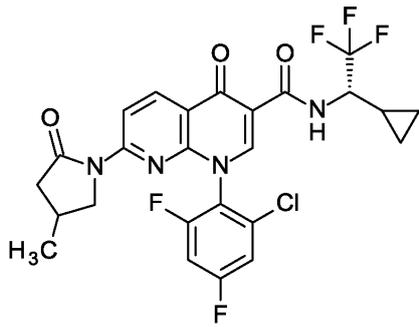
- [3614]
- [3615] GP2에 따라서, 실시예 108C로부터의 화합물 100 mg (208 μmol)을 1,4-디옥산 1.9 μl 중 탄산칼륨 43.2 mg (312 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 8.4 mg (37 μmol) 및 Xantphos 43 mg (75 μmol)의 존재 하에 메틸피롤리딘-2-온 (라세미체) 22.7 mg (229 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물을 1N 수성 염산 0.5 ml를 사용하여 산성화시키고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 5 ml 중에 용해시키고, 정상 크로마토그래피 (에틸 아세이트-시클로헥산 구배)에 의해 정제하였다. 67.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 59%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [3616] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.26-2.14 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.75-1.54 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 1.02-0.94 (m, 3H).
- [3617] LC-MS (방법 1): R_t = 1.26분; MS (ESIpos): m/z = 543 [M+H] $^+$
- [3618] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 46 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 15% 에탄올, 85% 이소헥산; 온도: 30 $^\circ\text{C}$; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [3619] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 35 mg의 부분입체이성질체 1 (회전장애 이성질체 혼합물) R_t = 8.71분 및 16 mg (99% de, 회전장애 이성질체 혼합물)의 부분입체이성질체 2 R_t = 9.96/10.69분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IC 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 20% 에탄올, 80% 이소헥산; 유량: 1 ml/분; 온도: 30 $^\circ\text{C}$; UV 검출: 220 nm]
- [3620] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 13.6 mg (이론치의 12%, 99% 순도)의 실시예 423으로부터의 표제 화합물을 수득하였다.
- [3621] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 다이셀 키랄팩 IC 5 μm 250x20 mm; 용리액: 25% 에탄올, 75% 이소헥산; 온도: 25 $^\circ\text{C}$; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 정제하고, 이어서 칼럼으로부터의 용리 순서로 수득하였다: 10 mg의 회전장애이성질체 1 (99% de) R_t = 10.21분 및 11 mg (96% de)의 회전장애이성질체 2 R_t = 11.11분.
- [3622] 회전장애이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 7.8 mg의 실시예 424로부터의 표제 화합물 (이론치의 6.8%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [3623] 회전장애이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 7.9 mg의 실시예 425로부터의 표제 화합물 (이론치의 6.9%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [3624] 실시예 423

- [3625] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [3626] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 1.01-0.93 (m, 3H).
- [3627] LC-MS (방법 1): R_t = 1.25분; MS (ESIpos): m/z = 543 [M+H] $^+$
- [3628] 실시예 424
- [3629] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (회전장애이성질체 1)
- [3630] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 4.83-4.71 (m, 1H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.74-1.55 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 1.02-0.94 (m, 3H).
- [3631] LC-MS (방법 1): R_t = 1.26분; MS (ESIpos): m/z = 543 [M+H] $^+$
- [3632] 실시예 425
- [3633] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (회전장애이성질체 2)
- [3634] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.13 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 4.83-4.70 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 2.82-2.70 (m, 1H), 2.25-2.14 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 2H), 1.14 (d, 3H), 1.03-0.94 (m, 3H).
- [3635] LC-MS (방법 1): R_t = 1.26분; MS (ESIpos): m/z = 543 [M+H] $^+$
- [3636] 실시예 426
- [3637] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[2-메틸-5-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



- [3638]
- [3639] GP2에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 200 mg (449 μmol)을 1,4-디옥산 4.4 ml 중 탄산칼륨 93.0 mg (673 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 5.0 mg (22 μmol) 및 Xantphos 26 mg (45 μmol)의 존재 하에 5-메틸피롤리딘-2-온 (라세미체) 48.9 mg (494 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, N-아세틸시스테인 80 mg을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 30 ml와 혼합하고, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 120 mg의 표제 화합물 (이론치의 53%, 100% 순도)을 수득하였다.

- [3640] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 4.83-4.70 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.07 (d, 1.5H), 0.98 (t, 3H), 0.92 (d, 1.5H).
- [3641] LC-MS (방법 1): R_t = 1.17분; MS (ESIpos): m/z = 509 [M+H] $^+$
- [3642] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 120 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5 μm 250 x 30 mm; 용리액: 60% 에탄올, 40% 이소헥산; 온도: 23°C; 유량: 50 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [3643] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 부분입체이성질체 1 (99% de) R_t = 1.41분 및 부분입체이성질체 2 (99% de) R_t = 2.24분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 50% 에탄올, 50% 이소헥산; 유량: 1 ml/분; UV 검출: 220 nm]
- [3644] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 41 mg의 실시예 427로부터의 표제 화합물 (이론치의 18%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [3645] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; (0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 35.6 mg의 실시예 428로부터의 표제 화합물 (이론치의 16%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [3646] 실시예 427
- [3647] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[2-메틸-5-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [3648] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 7.92-7.84 (m, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 4.84-4.71 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.24-2.09 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.07 (d, 1.5H), 0.98 (t, 3H), 0.92 (d, 1.5H).
- [3649] LC-MS (방법 1): R_t = 1.17분; MS (ESIpos): m/z = 509 [M+H] $^+$
- [3650] 실시예 428
- [3651] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[2-메틸-5-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [3652] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.70 (dd, 1H), 8.49 (dd, 1H), 7.93-7.83 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.21-4.09 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.25-2.06 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.08 (d, 1.5H), 0.98 (t, 3H), 0.93 (d, 1.5H).
- [3653] LC-MS (방법 1): R_t = 1.17분; MS (ESIpos): m/z = 509 [M+H] $^+$
- [3654] 실시예 429
- [3655] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[4-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3656]

[3657]

GP2에 따라서, 실시예 110A로부터의 화합물 200 mg (406 μmol)을 1,4-디옥산 3.6 ml 중 탄산칼륨 84.2 mg (609 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 4.6 mg (20 μmol) 및 Xantphos 24 mg (41 μmol)의 존재 하에 4-메틸피롤리딘-2-온 (라세미체) 44.3 mg (447 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물을 1N 수성 염산을 사용하여 산성화시키고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 8 ml 중에 용해시키고, 정상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-시클로헥산 구배)에 의해 정제하였다. 183 mg의 표제 화합물 (이론치의 80%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3658]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.27 (d, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.81-7.71 (m, 2H), 4.47-4.33 (m, 1H), 3.71-3.62 (m, 1H), 3.13-3.03 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.29 (dd, 1H), 1.29-1.18 (m, 1H), 1.01 (d, 3H), 0.72-0.51 (m, 3H), 0.40-0.30 (m, 1H).

[3659]

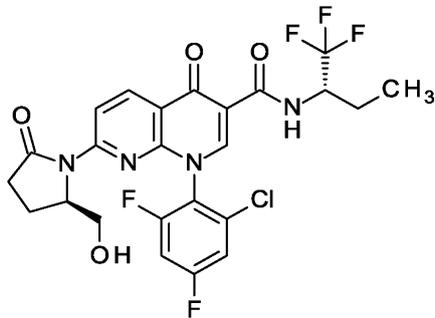
LC-MS (방법 3): R_t = 1.26분; MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H] $^+$

[3660]

실시예 430

[3661]

1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(2R)-2-(히드록시메틸)-5-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3662]

[3663]

GP2에 따라서, 실시예 108C로부터의 화합물 95.2 mg (198 μmol)을 1,4-디옥산 2 ml 중 탄산칼륨 41.1 mg (297 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 2.2 mg (10 μmol) 및 Xantphos 11 mg (20 μmol)의 존재 하에 실시예 139A로부터의 화합물 50.0 mg (218 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, N-아세틸시스테인 100 mg을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 30 ml와 혼합하고, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 생성물-함유 분획을 합하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 빙조로 냉각시키면서 THF 1.5 ml에 녹이고, 트리스(디메틸아미노)황 트리메틸실릴디플루오라이드 57.5 mg (198 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 물 15 ml를 반응 용액에 첨가하고, 반응 용액을 에틸 아세테이트 15 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 12 mg의 표제 화합물 (이론치의 10%, 90% 순도)을 수득하였다.

[3664]

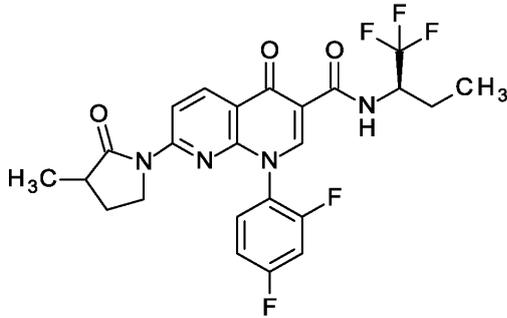
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.13 (dd, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.78-

7.68 (m, 2H), 4.84-4.69 (m, 2H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 1H), 3.22-3.11 (m, 0.5H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.45-2.34 (m, 0.5H), 2.19-1.83 (m, 3H), 1.75-1.58 (m, 1H), 1.02-0.93 (m, 3H).

[3665] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.96/1.99$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 559 [M+H]^+$

[3666] 실시예 431

[3667] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3668]

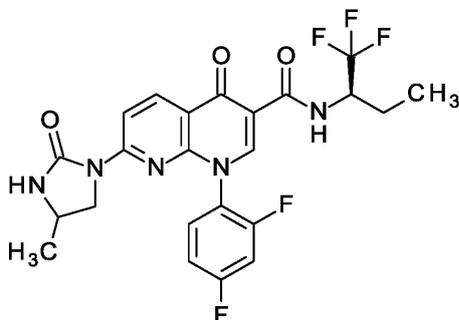
[3669] GP2에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 150 mg (336 μmol)을 1,4-디옥산 3.4 ml 중 탄산칼륨 69.8 mg (505 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 3.8 mg (17 μmol) 및 Xantphos 19 mg (34 μmol)의 존재 하에 3-메틸피롤리디논 36.7 mg (370 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 반응 혼합물을 농축시키고, 물과 혼합하고, 1 M 수성 염산으로 산성화시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발에 의해 농축시켰다. 잔류물을 정상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-시클로헥산 구배)에 의해 정제하였다. 113 mg의 표제 화합물 (이론치의 66%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3670] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm] = 10.22 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.53 (dd, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.48-3.34 (m, 1H), 2.83-2.68 (m, 1H), 2.26-2.15 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.73-1.52 (m, 2H), 1.17-1.11 (m, 3H), 0.98 (t, 3H).

[3671] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.32$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 509 [M+H]^+$

[3672] 실시예 432

[3673] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)



[3674]

[3675] GP2에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 250 mg (561 μmol)을 1,4-디옥산 5 ml 중 탄산칼륨 116 mg (841 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 6.3 mg (28 μmol) 및 Xantphos 32 mg (56 μmol)의 존재 하에 4-메틸이미다졸리딘-2-온 (라세미체) 61.7 mg (617 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, N-아세틸시스테인 250 mg을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 30 ml와 혼합하고, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세토니트

릴 4 ml에 녹이고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 35분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 정제를 추가적으로 정상 크로마토그래피 (디클로로메탄-메탄올 95/5) 및 또 다른 정제용 HPLC에 의해 실시하였다.

[3676] 조 생성물 (부분입체이성질체 및 위치이성질체 혼합물) 35 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AD-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 20% 에탄올, 80% 이소헥산; 온도: 30°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 위치이성질체 및 부분입체이성질체로 분리하였다.

[3677] [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IB 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 15% 에탄올, 85% 이소헥산; 유량: 1 ml/분; 온도: 25°C; UV 검출: 220 nm]

[3678] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 10 mg의 표제 화합물 (부분입체이성질체 1 99% de) $R_t = 10.21$ 분, 10 mg의 실시예 433으로부터의 부분입체이성질체 2 (99% de) $R_t = 12.52$ 분 및 4 mg의 실시예 434로부터의 위치이성질체 (부분입체이성질체 혼합물) $R_t = 10.93/14.93$ 분.

[3679] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.31 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.90-7.83 (m, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 4.83-4.69 (m, 1H), 3.81-3.65 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.72-1.59 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 3H), 0.97 (t, 3H).

[3680] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.05$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 510$ [M+H] $^+$

[3681] 실시예 433

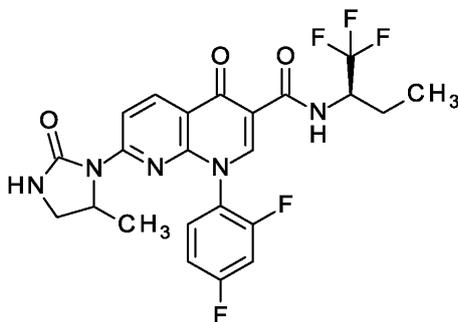
[3682] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 2)

[3683] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.31 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.91-7.82 (m, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.66-7.55 (m, 1H), 7.39-7.31 (m, 1H), 4.82-4.70 (m, 1H), 3.80-3.66 (m, 2H), 3.13-3.02 (m, 1H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 1H), 1.18-1.07 (m, 3H), 0.97 (t, 3H).

[3684] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.05$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 510$ [M+H] $^+$

[3685] 실시예 434

[3686] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[5-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



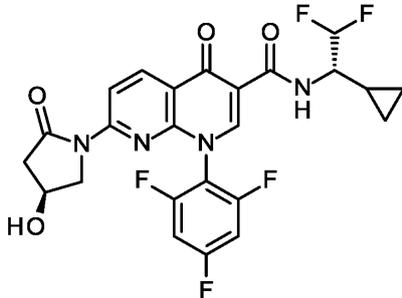
[3687] 표제 화합물을 실시예 432로부터의 위치이성질체로서 수득하였다.

[3689] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.31 (d, 1H), 8.82-8.78 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42-8.36 (m, 1H), 7.92-7.83 (m, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 1H), 4.81-4.71 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 2.91 (dd, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.08 (d, 1.5H), 0.98 (t, 3H), 0.92 (d, 1.5H).

[3690] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.04$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 510 [M+H]^+$

[3691] 실시예 435

[3692] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2-디플루오로에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3693]

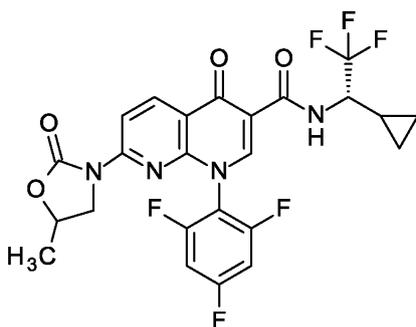
[3694] GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 40 mg (95 μ mol)을 디메틸포름아미드 0.55 ml 중 HATU 36 mg (95 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 40.0 μ l (229 μ mol)의 존재 하에 실시예 140D로부터의 화합물 16.5 mg (105 μ mol)과 반응시켰다. 반응 혼합물을 수성 1N 염산 1 ml를 사용하여 산성화시키고, 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 36.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 72%, 97.5% 순도)을 수득하였다.

[3695] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.04 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 6.25 (dt, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 4.03-3.88 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.16-1.04 (m, 1H), 0.63-0.41 (m, 3H), 0.37-0.29 (m, 1H).

[3696] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.74$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 523 [M+H]^+$.

[3697] 실시예 436

[3698] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2-트리플루오로에틸]-7-[5-메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3699]

[3700] GP2에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 50.0 mg (105 μ mol)을 1,4-디옥산 0.7 ml 중 탄산칼륨 21.8 mg (158 μ mol), 아세트산팔라듐 (II) 2.4 mg (11 μ mol) 및 Xantphos 12 mg (21 μ mol)의 존재 하에 5-메틸-1,3-옥사졸리딘-2-온 (라세미체) 12.8 mg (126 μ mol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물을 1N 수성 염산 0.1 ml 및 아세트니트릴 3 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 40.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 70%, 99% 순도)을 수득하였다.

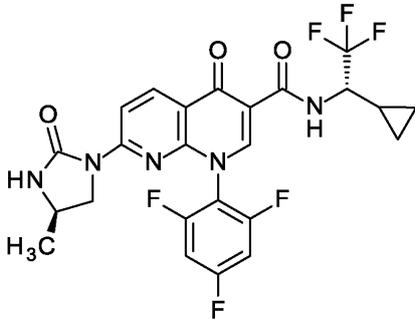
[3701] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 1.36 (d, 3H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.71-

0.52 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

[3702] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.18$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 541$ [M+H]⁺.

[3703] 실시예 437

[3704] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4R)-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3705]

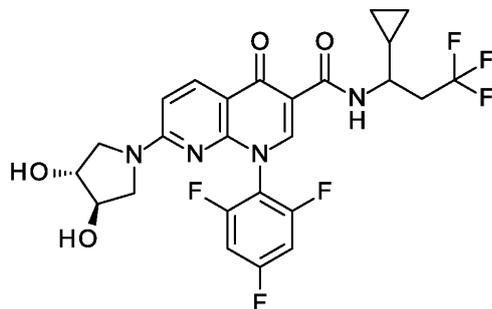
[3706] 디메틸포름아미드 5.9 ml 중 실시예 141B로부터의 화합물 168 mg (268 μ mol)의 용액에, 실온에서, 탄산칼륨 37.0 mg (268 μ mol) 및 1,1'-카르보닐다이미다졸 109 mg (699 μ mol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 48시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 1N 수성 염산 0.1 ml 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 122 mg의 표제 화합물 (이론치의 77%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3707] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.35 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 1H), 1.28-1.17 (m, 1H), 1.12 (d, 3H), 0.71-0.50 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

[3708] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.04$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 540$ [M+H]⁺.

[3709] 실시예 438

[3710] N-[1-시클로프로필-3,3,3-트리플루오로프로필]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



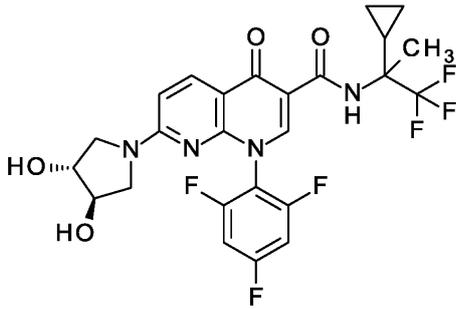
[3711]

[3712] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 100 mg (237 μ mol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 HATU 108 mg (285 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 104 μ l (593 μ mol)의 존재 하에 1-시클로프로필-3,3,3-트리플루오로프로판-1-아민 히드록로라이드 (라세미체) 54.0 mg (285 μ mol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 2 ml 및 DMSO 2 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 15분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 111 mg의 표제 화합물 (이론치의 84%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3713] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.14 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H),

6.75 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.85-2.59 (m, 2H), 1.21-1.10 (m, 1H), 0.57-0.43 (m, 2H), 0.39-0.24 (m, 2H).

- [3714] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.91$ 분; 557 [M+H]⁺.
- [3715] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 110 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AD-H 5 μ m 250 x 20 mm; 용리액: 20% 에탄올, 80% n-헵탄; 온도: 23°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [3716] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 38.7 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 2.49$ 분 및 41.0 mg (92% de)의 부분입체이성질체 2 $R_t = 3.09$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 IE-3 5 μ m 50 x 4.6 mm; 용리액: 20% 에탄올, 80% 이소헥산; UV 검출: 220 nm].
- [3717] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.1% 포름산 구배; (0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 35.4 mg의 실시예 439로부터의 표제 화합물 (이론치의 27%, 100% 순도)을 수득하였다.
- [3718] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.1% 포름산 구배; (0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 37.1 mg의 실시예 440으로부터의 표제 화합물 (이론치의 28%, 100% 순도)을 수득하였다.
- [3719] 실시예 439
- [3720] N-[1-시클로프로필-3,3,3-트리플루오로프로필]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [3721] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.14 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.06 (d, 1H), 2.85-2.60 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.57-0.43 (m, 2H), 0.39-0.25 (m, 2H).
- [3722] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.90$ 분; 557 [M+H]⁺.
- [3723] 실시예 440
- [3724] N-[1-시클로프로필-3,3,3-트리플루오로프로필]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [3725] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 10.14 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.82-2.60 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.57-0.43 (m, 2H), 0.39-0.25 (m, 2H).
- [3726] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.90$ 분; 557 [M+H]⁺.
- [3727] 실시예 441
- [3728] N-[2-시클로프로필-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3729]

[3730] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 100 mg (237 μmol)을 디메틸포름아미드 3.3 ml 중 HATU 108 mg (285 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 104 μl (593 μmol)의 존재 하에 2-시클로프로필-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 (라세미체) 36.3 mg (237 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 1 ml 및 DMSO 2 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴에서 15분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 71.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 54%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3731] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.38 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.45-1.37 (m, 1H), 0.72-0.66 (m, 1H), 0.59-0.46 (m, 3H).

[3732] LC-MS (방법 1): R_t = 0.96분; 557 [M+H] $^+$.

[3733] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 70 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IB 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 25% 이소프로판올, 75% n-헵탄; 온도: 30°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[3734] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 33.0 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) R_t = 4.61분 및 32.0 mg (98.5% de)의 부분입체이성질체 2 R_t = 5.24분을 수득하였다.

[3735] [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IB 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 30% 이소프로판올, 70% n-헵탄; 유량: 1.0 ml/분; 온도: 35°C; UV 검출: 220 nm]

[3736] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (0.1% 포름산; 물-아세토니트릴 구배)에 의해 수득하고, 29.2 mg의 실시예 442로부터의 표제 화합물 (이론치의 22%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3737] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (0.1% 포름산; 물-아세토니트릴 구배)에 의해 수득하고, 30.7 mg의 실시예 443으로부터의 표제 화합물 (이론치의 23%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3738] 실시예 442

[3739] N-[2-시클로프로필-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[3740] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.38 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.45-1.36 (m, 1H), 0.73-0.65 (m, 1H), 0.60-0.45 (m, 3H).

[3741] LC-MS (방법 3): R_t = 1.82분; 557 [M+H] $^+$.

[3742] 실시예 443

[3743] N-[2-시클로프로필-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

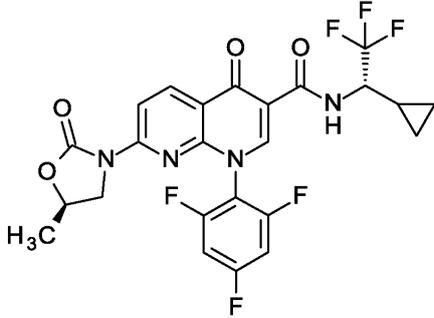
[3744] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.38 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H),

6.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.06 (d, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.46-1.37 (m, 1H), 0.73-0.64 (m, 1H), 0.61-0.45 (m, 3H).

[3745] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.82$ 분; 557 [M+H]⁺.

[3746] 실시예 444

[3747] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(5R)-5-메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3748]

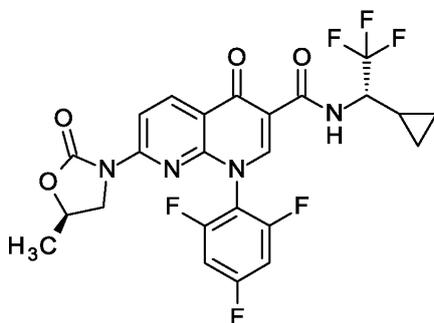
[3749] 디메틸포름아미드 5.9 ml 중 실시예 378로부터의 화합물 137 mg (266 μ mol)의 용액에, 실온에서, 1,1'-카르보닐디이미다졸 108 mg (666 μ mol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 6일 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 1N 수성 염산 0.1 ml 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 90 mg의 표제 화합물 (이론치의 62%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3750] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.29-1.18 (m, 1H), 0.72-0.52 (m, 3H), 0.39-0.31 (m, 1H), 물 신호 하의 공명.

[3751] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.20$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 541$ [M+H]⁺.

[3752] 실시예 445

[3753] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(5S)-5-메틸-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3754]

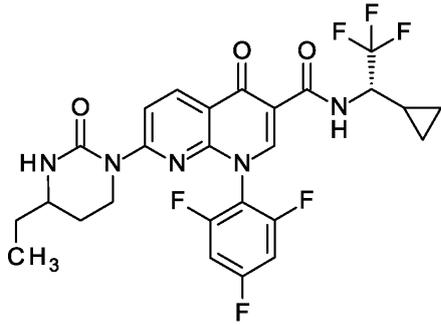
[3755] 디메틸포름아미드 4.9 ml 중 실시예 142A로부터의 화합물 114 mg (222 μ mol)의 용액에, 실온에서, 1,1'-카르보닐디이미다졸 126 mg (775 μ mol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 7일 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 1N 수성 염산 0.1 ml 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 45.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 37%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3756] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.47-4.34 (m, 1H), 3.91 (dd, 1H), 1.37 (d, 3H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.71-0.52 (m, 3H), 0.39-0.32 (m, 1H), 공명 under 물 신호.

[3757] LC-MS (방법 1): R_t = 1.18분; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H] $^+$.

[3758] 실시예 446

[3759] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[4-에틸-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3760]

[3761] GP2에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 100 mg (210 μmol)을 1,4-디옥산 2.1 ml 중 탄산칼륨 43.6 mg (315 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 4.7 mg (21 μmol) 및 Xantphos 24 mg (42 μmol)의 존재 하에 4-에틸테트라히드로피리미딘-2(1H)-온 (라세미체) 29.6 mg (231 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물을 아세토니트릴 3 ml 및 물 2 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 15% 아세토니트릴에서 15분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 24.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 20%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3762] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.33 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.46-4.34 (m, 1H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.61-1.46 (m, 2H), 1.41-1.18 (m, 2H), 0.85 (t, 3H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.39-0.31 (m, 1H).

[3763] LC-MS (방법 3): R_t = 2.15분; MS (ESIpos): m/z = 568 [M+H] $^+$.

[3764] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 24 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5 μm 250 x 30 mm; 용리액: 50% 에탄올, 50% n-헵탄; 온도: 23°C; 유량: 50 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[3765] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 5.6 mg의 부분입체이성질체 1 (화합물 447, 99% de, 100% 순도) R_t = 1.23분 및 9.9 mg (화합물 448, 99% de, 100% 순도)의 부분입체이성질체 2 R_t = 1.63분을 수득하였다.

[3766] [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 50% 에탄올, 50% 이소헵산; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[3767] 실시예 447

[3768] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[4-에틸-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[3769] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.33 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.47-4.33 (m, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 2H), 1.41-1.18 (m, 2H), 0.85 (t, 3H), 0.71-0.49 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

[3770] LC-MS (방법 1): R_t = 1.16분; MS (ESIpos): m/z = 568 [M+H] $^+$.

[3771] 실시예 448

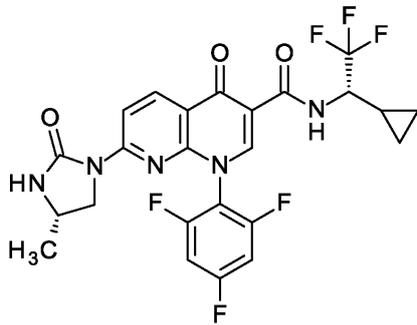
[3772] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[4-에틸-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[3773] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.33 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.65-7.54 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.47-4.33 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.00-1.91 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 2H), 1.41-1.11 (m, 2H), 0.85 (t, 3H), 0.71-0.50 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

[3774] LC-MS (방법 1): R_t = 1.16분; MS (ESIpos): m/z = 568 [M+H] $^+$.

[3775] 실시예 449

[3776] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4S)-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3777]

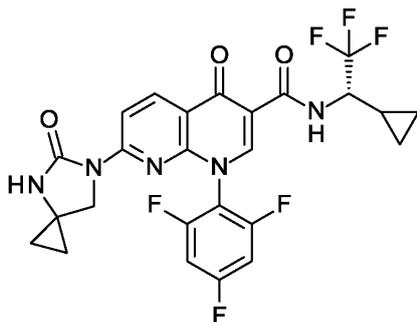
[3778] 디메틸포름아미드 6.4 ml 중 실시예 143B로부터의 화합물 184 mg (292 μmol)의 용액에, 실온에서, 탄산칼륨 40.4 mg (292 μmol) 및 1,1'-카르보닐다이미다졸 119 mg (731 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 48시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 1N 수성 염산 0.2 ml 및 아세트ونی트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트ونی트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트ونی트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트ونی트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트ونی트릴)에 의해 정제하였다. 111 mg의 표제 화합물 (이론치의 70%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3779] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.35 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 4.47-4.34 (m, 1H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 0.71-0.50 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H).

[3780] LC-MS (방법 1): R_t = 1.10분; MS (ESIpos): m/z = 540 [M+H] $^+$.

[3781] 실시예 450

[3782] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-7-(5-옥소-4,6-디아자스피로[2.4]헵트-6-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3783]

[3784] 디메틸포름아미드 5.4 ml 중 실시예 144B로부터의 화합물 183 mg (243 μmol)의 용액에, 실온에서, 탄산칼륨

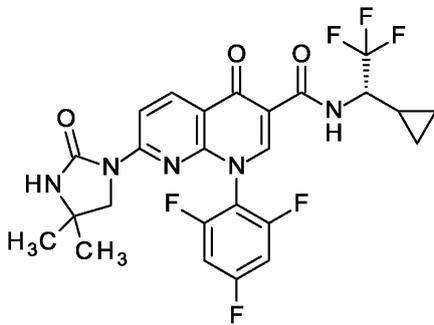
67.1 mg (486 μmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 98.5 mg (607 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 6시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 1N 수성 염산 0.2 ml 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 116 mg의 표제 화합물 (이론치의 86%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3785] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.34 (d, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 4.47-4.34 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.82-0.50 (m, 7H), 0.39-0.30 (m, 1H).

[3786] LC-MS (방법 3): R_t = 2.08분; MS (ESIpos): m/z = 552 [M+H] $^+$.

[3787] 실시예 451

[3788] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-(4,4-디메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3789]

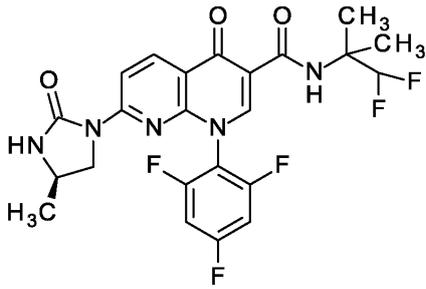
[3790] 디메틸폼아미드 5.5 ml 중 실시예 145B로부터의 화합물 190 mg (251 μmol)의 용액에, 실온에서, 탄산칼륨 69.4 mg (502 μmol) 및 1,1'-카르보닐디이미다졸 102 mg (628 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 4일 동안 교반하였다. 추가로 1 당량의 각각의 1,1'-카르보닐디이미다졸 및 탄산칼륨을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 추가로 48시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 혼합물을 0.5 M 수성 염산 25 ml 및 에틸 아세테이트 50 ml로 희석하였다. 상을 분리하고, 수성 상을 에틸 아세테이트 25 ml로 3회 추출하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류물을 1N 수성 염산 0.2 ml 및 아세트니트릴 1 ml에 녹이고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.1% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 39.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 28%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3791] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.35 (d, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 4.46-4.33 (m, 1H), 1.28-1.14 (m, 7H), 0.70-0.50 (m, 3H), 0.39-0.29 (m, 1H).

[3792] LC-MS (방법 3): R_t = 2.07분; MS (ESIpos): m/z = 554 [M+H] $^+$.

[3793] 실시예 452

[3794] N-(1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일)-7-[(4R)-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3795]

[3796]

GP1에 따라서, 실시예 146D로부터의 화합물 100 mg (232 μmol , 97% 순도)을 디메틸포름아미드 6.2 ml 중 HATU 106 mg (278 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 101 μl (580 μmol)의 존재 하에 1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-아민 히드로클로라이드 40.5 mg (278 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 15분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 47 mg의 표제 화합물 (이론치의 40%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3797]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.12 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 6.43 (t, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 1.45 (s, 6H), 1.12 (d, 3H).

[3798]

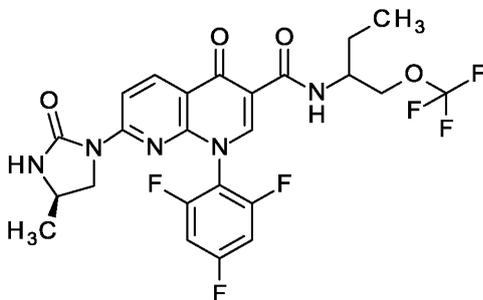
LC-MS (방법 3): R_t = 1.94분; 510 [M+H] $^+$.

[3799]

실시예 453

[3800]

7-[(4R)-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3801]

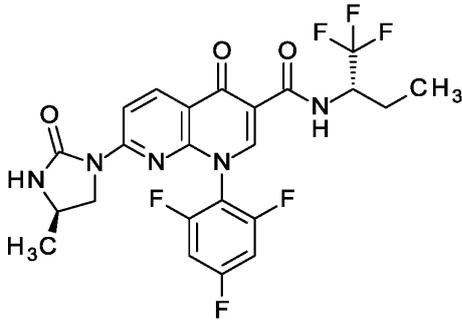
[3802]

GP1에 따라서, 실시예 146D로부터의 화합물 100 mg (232 μmol , 97% 순도)을 디메틸포름아미드 2.3 ml 중 HATU 106 mg (278 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 101 μl (580 μmol)의 존재 하에 1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-아민 히드로클로라이드 53.9 mg (278 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산을 사용하여 pH 1로 조정하고, 물 20 ml로 희석하고, 에틸 아세테이트 20 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 아세트니트릴, DMSO, 디옥산 및 THF 중에 부분적으로 용해시켰다. 불용성 구성성분을 흡인 하에 여과하였으며, 표제 화합물 (109 mg, 이론치의 84%, 100% 순도)에 상응하였다. 모액을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 15분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켰다. 56.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 44%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3803]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.89 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.64-7.52 (m, 2H), 4.26-4.13 (m, 3H), 3.82-3.69 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 1H), 1.76-1.53 (m, 2H), 1.13 (d, 3H), 0.95 (t, 3H).

- [3804] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.03$ 분; 558 [M+H]⁺.
- [3805] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 166 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: YMC 키랄아트 셀룰로스 SA 5 μ m 250 x 30 mm; 용리액: 20% 이소프로판올, 80% n-헵탄; 온도: 30°C; 유량: 30 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [3806] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 27 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 7.09$ 분 및 28 mg (98% de)의 부분입체이성질체 2 $R_t = 7.87$ 분을 수득하였다.
- [3807] [분석용 HPLC: 칼럼: YMC 키랄아트 아밀로스 SA 5 μ m 250 x 4.6 mm; 용리액: 20% 이소프로판올, 80% n-헵탄; 유량: 1.0 ml/분; 온도: 30°C; UV 검출: 220 nm]
- [3808] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.1% 포름산 구배; (0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 26.5 mg의 실시예 454로부터의 표제 화합물 (이론치의 20%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [3809] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.1% 포름산 구배; (0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴))에 의해 정제하고, 26.5 mg의 실시예 455로부터의 표제 화합물 (이론치의 20%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [3810] 실시예 454
- [3811] 7-[(4R)-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [3812] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.89 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 4.25-4.13 (m, 3H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 1.75-1.53 (m, 2H), 1.12 (d, 3H), 0.95 (t, 3H).
- [3813] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.04$ 분; 558 [M+H]⁺.
- [3814] 실시예 455
- [3815] 7-[(4R)-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [3816] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.89 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63-7.52 (m, 2H), 4.26-4.14 (m, 3H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 1H), 1.75-1.53 (m, 2H), 1.13 (d, 3H), 0.95 (t, 3H).
- [3817] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.03$ 분; 558 [M+H]⁺.
- [3818] 실시예 456
- [3819] 7-[(4R)-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3820]

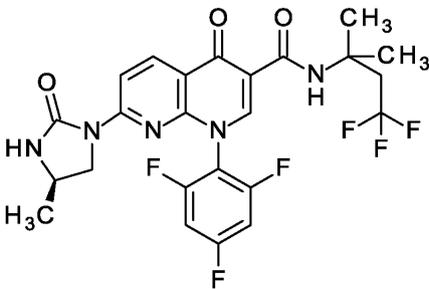
[3821] GP1에 따라서, 실시예 146D로부터의 화합물 100 mg (232 μmol , 97% 순도)을 디메틸포름아미드 2.3 ml 중 HATU 106 mg (278 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 101 μl (580 μmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 히드록로라이드 45.5 mg (278 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 15분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켰다. 57.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 47%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3822] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.21 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 4.83-4.68 (m, 1H), 3.81-3.68 (m, 2H), 3.16-3.03 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 1H), 1.74-1.58 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 0.98 (t, 3H).

[3823] LC-MS (방법 3): R_t = 2.00분; 528 [M+H] $^+$.

[3824] 실시예 457

[3825] 7-[(4R)-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아מיד



[3826]

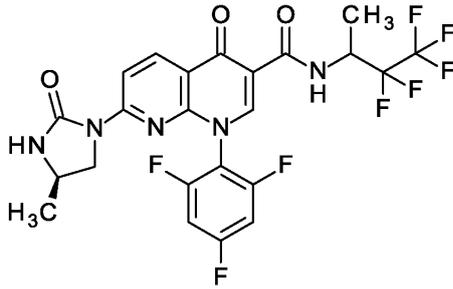
[3827] GP1에 따라서, 실시예 146D로부터의 화합물 100 mg (232 μmol , 97% 순도)을 디메틸포름아미드 2.3 ml 중 HATU 106 mg (278 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 101 μl (580 μmol)의 존재 하에 4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-아민 히드록로라이드 20.6 mg (116 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 15분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켰다. 49.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 40%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3828] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.98 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.96 (q, 2H), 1.49 (s, 6H), 1.13 (d, 3H).

[3829] LC-MS (방법 3): R_t = 2.02분; 542 [M+H] $^+$.

[3830] 실시예 458

[3831] 7-[(4R)-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-N-[3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3832]

[3833] GP1에 따라서, 실시예 146D로부터의 화합물 100 mg (232 μmol , 97% 순도)을 디메틸포름아미드 2.3 ml 중 HATU 106 mg (278 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 101 μl (580 μmol)의 존재 하에 실시예 147B로부터의 화합물 53.9 mg (278 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 15분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켰다. 52.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 40%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3834] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.33 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 5.11-4.95 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 2H), 3.14-3.04 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 1.13 (d, 3H).

[3835] LC-MS (방법 3): R_t = 2.05분; 564 [M+H] $^+$.

[3836] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 50 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AD-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 30% 에탄올, 70% n-헵탄; 온도: 25°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 210 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[3837] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 20.8 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) R_t = 1.51분 및 20.2 mg (99% de)의 부분입체이성질체 2 R_t = 2.09분을 수득하였다.

[3838] [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 AD-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 20% 에탄올, 80% 이소헥산; UV 검출: 220 nm].

[3839] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.1% 포름산 구배; (0에서 2.5분 10% 아세트니트릴, 15.5분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 2분 90% 아세트니트릴))에 의해 정제하고, 19.1 mg의 실시예 459로부터의 표제 화합물 (이론치의 15%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3840] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.1% 포름산 구배; (0에서 2.5분 10% 아세트니트릴, 15.5분에 걸쳐 90% 아세트니트릴 및 추가로 2분 90% 아세트니트릴))에 의해 정제하고, 11.8 mg의 실시예 460으로부터의 표제 화합물 (이론치의 9%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3841] 실시예 459

[3842] 7-[(4R)-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-N-[3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[3843] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.33 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 5.10-4.95 (m, 1H), 3.80-3.69 (m, 2H), 3.15-3.05 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 1.13 (d, 3H).

[3844] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.05$ 분; 564 $[M+H]^+$.

[3845] 실시예 460

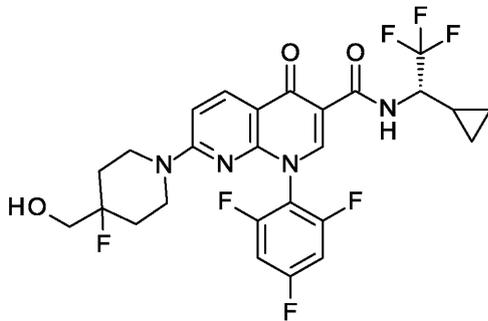
[3846] 7-[(4R)-4-메틸-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-4-옥소-N-[3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[3847] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.33 (d, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64-7.53 (m, 2H), 5.11-4.96 (m, 1H), 3.81-3.69 (m, 2H), 3.14-3.03 (m, 1H), 1.41 (d, 3H), 1.12 (d, 3H).

[3848] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.05$ 분; 564 $[M+H]^+$.

[3849] 실시예 461

[3850] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[4-플루오로-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3851]

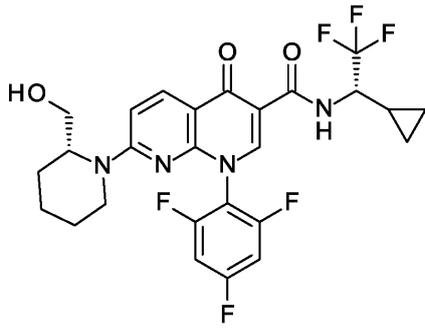
[3852] GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 100 mg (210 μmol)을 디메틸포름아미드 2.1 ml 중 (4-플루오로피페리딘-4-일)메탄올 히드록로라이드 39.2 mg (231 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 128 μl (736 μmol)와 반응시켰다. 반응 용액을 아세트니트릴 및 1N 수성 염산 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴 최대 15분에서 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하고, 102 mg의 표제 화합물 (이론치의 85%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3853] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.51 (d, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 4.96 (t, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.05-3.93 (m, 2H), 3.39 (dd, 2H), 3.24-3.10 (m, 2H), 1.78-1.47 (m, 4H), 1.26-1.15 (m, 1H), 0.70-0.47 (m, 3H), 0.39-0.29 (m, 1H).

[3854] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.01$ 분; MS (ESIpos) m/z 573 $[M+H]^+$.

[3855] 실시예 462

[3856] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(2R)-2-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3857]

[3858]

GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 100 mg (210 μmol)을 디메틸포름아미드 2.1 ml 중 (2R)-피페리딘-2-일메탄올 히드록로라이드 35.1 mg (231 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 128 μl (736 μmol)와 반응시켰다. 반응 용액을 아세토니트릴 및 1N 수성 염산 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴 최대 15분에서 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 74.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 64%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3859]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.55 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 2H), 2.91-2.73 (m, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.64-1.40 (m, 4H), 1.36-1.14 (m, 2H), 0.70-0.48 (m, 3H), 0.38-0.30 (m, 1H).

[3860]

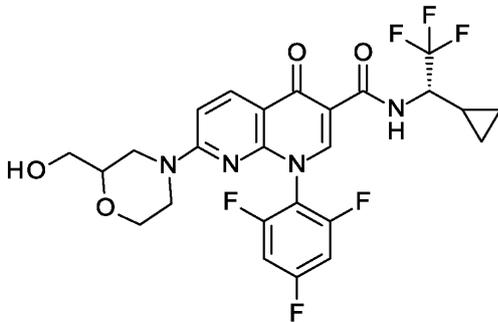
LC-MS (방법 3): R_t = 2.14분; MS (ESIpos) m/z 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3861]

실시예 463

[3862]

N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3863]

[3864]

GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 100 mg (210 μmol)을 디메틸포름아미드 2.1 ml 중 모르폴린-2-일메탄올 히드록로라이드 37.4 mg (231 μmol , 95% 순도) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 128 μl (736 μmol)와 반응시켰다. 반응 용액을 아세토니트릴 및 1N 수성 염산 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세토니트릴 최대 15분에서 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 102 mg의 표제 화합물 (이론치의 87%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3865]

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 10.50 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.98 (br. s, 1H), 2.72 (br. s, 1H), 1.26-1.15 (m, 1H), 0.71-0.48 (m, 3H), 0.39-0.30.

[3866]

LC-MS (방법 3): R_t = 1.88분; MS (ESIpos) m/z 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3867]

표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 100 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 ID 5 μm 250

x 20 mm; 용리액: 20% 이소프로판올, 80% n-헵탄; 온도: 30℃; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분 입체이성질체로 분리하였다.

[3868] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 45 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 13.46$ 분 및 30 mg (99% de)의 부분입체이성질체 2 $R_t = 14.69$ 분을 수득하였다.

[3869] [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 ID 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 20% 이소프로판올, 80% 이소헥산; 유량: 1 ml/분; 온도: 30℃; UV 검출: 220 nm]

[3870] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.1% 포름산 구배; (0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 40.0 mg의 실시예 464로부터의 표제 화합물 (이론치의 34%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3871] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴 / 0.1% 포름산 구배; (0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분에 걸쳐 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하고, 24.6 mg의 실시예 465로부터의 표제 화합물 (이론치의 21%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3872] 실시예 464

[3873] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[3874] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.50 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.78-4.72 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.98 (br. s, 1H), 2.72 (br. s, 1H), 1.26-1.16 (m, 1H), 0.70-0.48 (m, 3H), 0.38-0.30.

[3875] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.88$ 분; MS (ESIpos) m/z 557 [M+H] $^+$.

[3876] 실시예 465

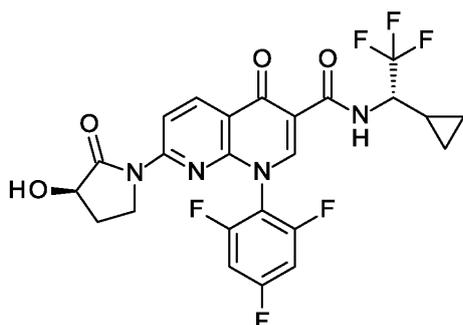
[3877] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[2-(히드록시메틸)모르폴린-4-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[3878] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.50 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.59-7.48 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 4.10 (d, 1H), 3.96 (d, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.48-3.37 (m, 2H), 2.98 (br. s, 1H), 2.72 (br. s, 1H), 1.26-1.15 (m, 1H), 0.71-0.48 (m, 3H), 0.38-0.30.

[3879] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.88$ 분; MS (ESIpos) m/z 557 [M+H] $^+$.

[3880] 실시예 466

[3881] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3R)-3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3882]

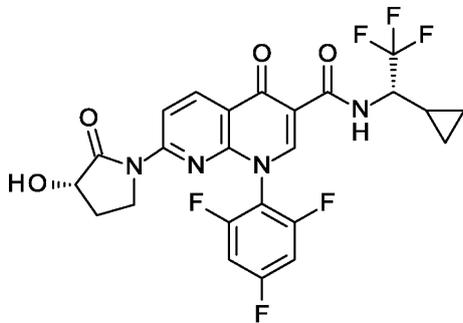
[3883] GP2에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 100 mg (210 μmol)을 1,4-디옥산 2.1 ml 중 탄산칼륨 43.6 mg (315 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 4.7 mg (21 μmol) 및 Xantphos 24 mg (42 μmol)의 존재 하에 (3R)-3-히드록시피롤리딘-2-온 23.4 mg (231 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물을 물 및 아세토니트릴로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 15% 아세토니트릴에서 15분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 58.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 51%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3884] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 5.92 (d, 1H), 4.46-4.34 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 1H), 2.37-2.27 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H), 공명 물 신호 하에 부분적임.

[3885] LC-MS (방법 3): R_t = 1.88분; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H] $^+$.

[3886] 실시예 467

[3887] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3S)-3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3888]

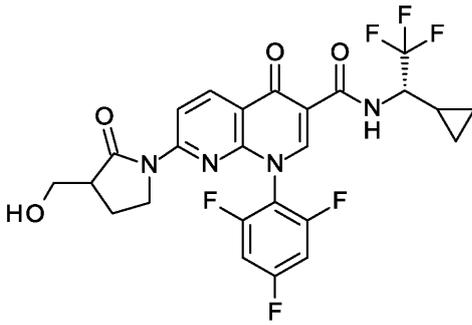
[3889] GP2에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 100 mg (210 μmol)을 1,4-디옥산 2.1 ml 중 탄산칼륨 43.6 mg (315 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 4.7 mg (21 μmol) 및 Xantphos 24 mg (42 μmol)의 존재 하에 (3S)-3-히드록시피롤리딘-2-온 23.4 mg (231 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물을 물 및 아세토니트릴로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 15% 아세토니트릴에서 15분 90% 아세토니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 62.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 55%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3890] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.25 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 5.92 (d, 1H), 4.47-4.34 (m, 2H), 3.61-3.54 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.84-1.71 (m, 1H), 1.29-1.18 (m, 1H), 0.71-0.51 (m, 3H), 0.39-0.30 (m, 1H), 공명 물 신호 하에 부분적임.

[3891] LC-MS (방법 3): R_t = 1.88분; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H] $^+$.

[3892] 실시예 468

[3893] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[3-(히드록시메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3894]

[3895]

GP2에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 57.3 mg (120 μmol)을 1,4-디옥산 3 ml 중 탄산칼륨 24.9 mg (181 μmol), 아세트산팔라듐 (II) 2.7 mg (12 μmol) 및 Xantphos 11 mg (24 μmol)의 존재 하에 실시예 148A로부터의 화합물 30.4 mg (133 μmol)과 반응시켰다. 후속적으로, 혼합물을 물 2 ml 및 아세트니트릴 3 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 15% 아세트니트릴에서 15분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 농축시키고, 잔류물을 THF 3 ml에 녹였다. 용액을 빙조로 냉각시키면서 혼합하고, 34.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 120 μmol)의 트리스(디메틸아미노)황 (트리메틸실릴)디플루오라이드와 혼합하고, 0-5°C에서 30분 동안 및 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물 10 ml와 혼합하고, 에틸 아세테이트 15 ml로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 3분 10% 아세트니트릴에서 35분 90% 아세트니트릴 및 추가로 3분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켰다. 최종적으로, 조 생성물을 정제용 박층 크로마토그래피 (시클로헥산:에틸 아세테이트, 1:1, v/v)에 의해 정제하였다. 생성물 밴드를 스크래치 오프하고, 생성물을 디클로로메탄/메탄올 9:1 (v/v) 중에 용해시키고, 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄에 녹이고, 미세 필터를 통해 여과하고, 농축시키고, 동결건조시켰다. 5 mg의 표제 화합물 (이론치의 7%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3896]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm] = 10.26 (d, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 4.86 (br. s, 1H), 4.46-4.35 (m, 1H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.28-1.19 (m, 2H), 0.70-0.52 (m, 3H), 0.38-0.31 (m, 1H).

[3897]

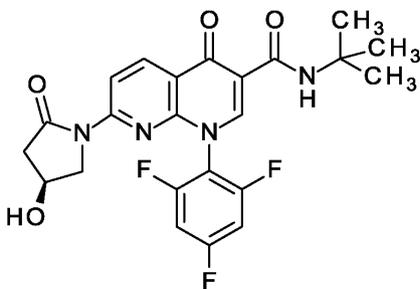
LC-MS (방법 3): R_t = 1.93분; MS (ESIpos): m/z = 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[3898]

실시예 469

[3899]

N-tert-부틸-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3900]

[3901]

GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 HATU 54.4 mg (143 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 52.0 μl (298 μmol)의 존재 하에 tert-부틸아민 10.5 mg (143 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴에

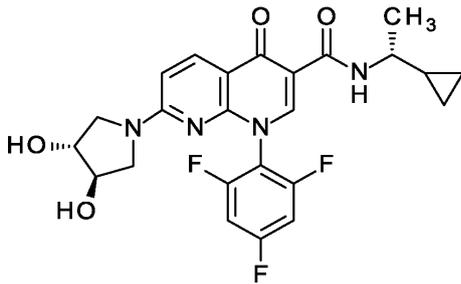
서 14분 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켰다. 37.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 65%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3902] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.70 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.32 (d, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.41 (s, 9H).

[3903] LC-MS (방법 3): R_t = 1.74분; 475 [M+H] $^+$.

[3904] 실시예 470

[3905] N-[(1R)-1-시클로프로필에틸]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3906]

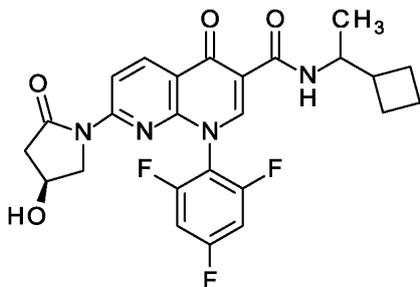
[3907] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 HATU 54.1 mg (142 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 52.0 μl (297 μmol)의 존재 하에 (1R)-1-시클로프로필에탄아민 12.1 mg (142 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세토니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 2.5분 10% 아세토니트릴, 16분 90% 아세토니트릴 및 추가로 2분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켰다. 38.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 67%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3908] $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.95 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.65-3.47 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.22 (d, 3H), 1.03-0.93 (m, 1H), 0.51-0.38 (m, 2H), 0.33-0.20 (m, 2H).

[3909] LC-MS (방법 3): R_t = 1.50분; 489 [M+H] $^+$.

[3910] 실시예 471

[3911] N-[1-시클로부틸에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3912]

[3913] GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 HATU 54.4 mg (143 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 73.0 μl (417 μmol)의 존재 하에 1-시클로부틸에탄아민 히드로클로라이드 (라세미체) 19.4 mg (143 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세토니트릴 1 ml

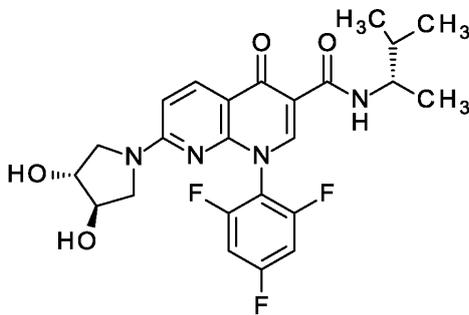
로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴에서 14분 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 합하고, 농축시키고, 동결건조시켰다. 30.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 51%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3914] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.61 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.65-7.56 (m, 2H), 5.36-5.30 (m, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.47-2.34 (m, 2H), 2.03-1.69 (m, 6H), 1.07 (d, 3H).

[3915] LC-MS (방법 3): R_t = 1.86분; 501 [M+H]⁺.

[3916] 실시예 472

[3917] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-N-[(2S)-3-메틸부탄-2-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3918]

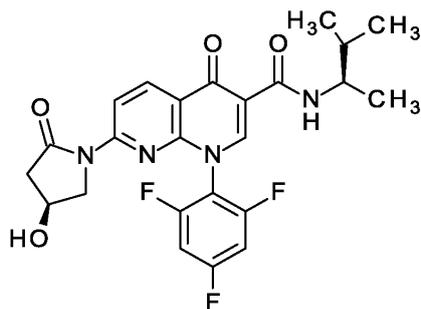
[3919] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 HATU 54.1 mg (142 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 52.0 μl (297 μmol)의 존재 하에 (2S)-3-메틸부탄-2-아민 12.4 mg (142 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세토니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm, 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세토니트릴, 14분 90% 아세토니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 36.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 61%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3920] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 9.96 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.11 (d, 3H), 0.97-0.88 (m, 6H).

[3921] LC-MS (방법 3): R_t = 1.57분; 491 [M+H]⁺.

[3922] 실시예 473

[3923] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-N-[(2R)-3-메틸부탄-2-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3924]

[3925] GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 HATU 54.4 mg

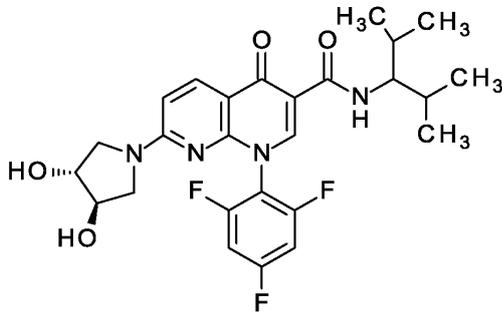
(143 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 52.0 μl (298 μmol)의 존재 하에 (2R)-3-메틸부탄-2-아민 12.5 mg (143 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴에서 14분 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 41.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 71%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3926] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.71 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.33 (br. s, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.99-3.89 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.85-1.74 (m, 1H), 1.13 (d, 3H), 0.98-0.89 (m, 6H).

[3927] LC-MS (방법 3): R_t = 1.78분; 489 [M+H] $^+$.

[3928] 실시예 474

[3929] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-N-(2,4-디메틸펜탄-3-일)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3930]

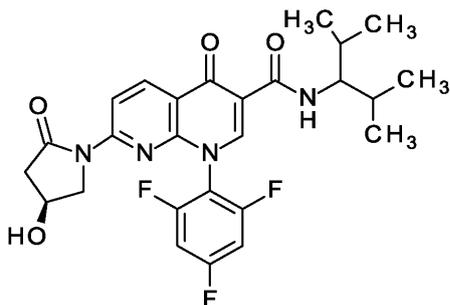
[3931] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 HATU 54.1 mg (142 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 52.0 μl (297 μmol)의 존재 하에 2,4-디메틸펜탄-3-아민 16.4 mg (142 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용리액: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 37.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 61%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3932] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.85 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.61-7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.71-3.56 (m, 2H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H), 0.91-0.85 (m, 12H).

[3933] LC-MS (방법 1): R_t = 0.94분; 519 [M+H] $^+$.

[3934] 실시예 475

[3935] N-(2,4-디메틸펜탄-3-일)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3936]

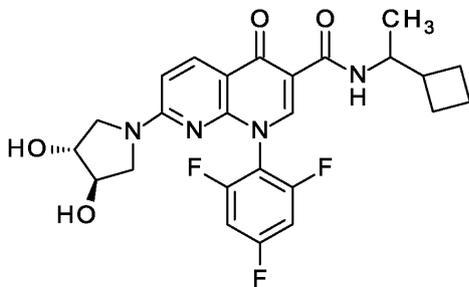
[3937] GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 HATU 54.4 mg (143 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 52.0 μl (298 μmol)의 존재 하에 2,4-디메틸펜탄-3-아민 16.5 mg (143 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용리액: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 최종적으로, 정제를 정상 크로마토그래피 (시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 실시하였다. 37.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 61%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3938] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.60 (d, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.29 (br. s, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H), 0.94-0.84 (m, 12H).

[3939] LC-MS (방법 3): R_t = 1.99분; 517 [M+H] $^+$.

[3940] 실시예 476

[3941] N-[1-시클로부틸에틸]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3942]

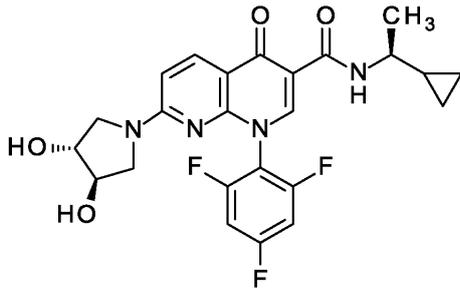
[3943] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 HATU 54.1 mg (142 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 72.0 μl (415 μmol)의 존재 하에 1-시클로부틸에탄아민 히드록로라이드 (라세미체) 19.3 mg (142 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 40.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 68%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3944] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.86 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.22 (br. s, 1H), 5.13 (br. s, 1H), 4.08-3.89 (m, 3H), 3.65-3.55 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.45-2.34 (m, 1H), 2.02-1.67 (m, 6H), 1.05 (d, 3H).

[3945] LC-MS (방법 3): R_t = 1.64분; 503 [M+H] $^+$.

[3946] 실시예 477

[3947] N-[(1S)-1-시클로프로필에틸]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3948]

[3949]

GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 HATU 54.1 mg (142 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 52.0 μl (297 μmol)의 존재 하에 (1S)-1-시클로프로필에탄아민 12.1 mg (142 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세토니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 2.5분 10% 아세토니트릴, 15.5분 90% 아세토니트릴 및 추가로 2분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 38.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 66%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3950]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.95 (d, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.22 (br. s, 1H), 5.13 (br. s, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.93 (br. s, 1H), 3.64-3.48 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.22 (d, 3H), 1.03-0.93 (m, 1H), 0.51-0.39 (m, 2H), 0.33-0.20 (m, 2H).

[3951]

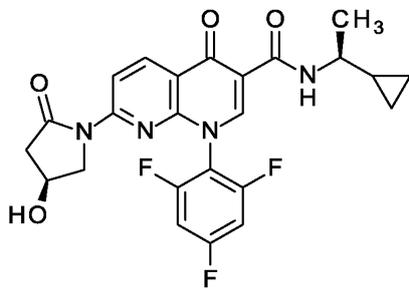
LC-MS (방법 3): R_t = 1.50분; 489 [M+H] $^+$.

[3952]

실시예 478

[3953]

N-[(1S)-1-시클로프로필에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3954]

[3955]

GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 HATU 54.4 mg (143 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 52.0 μl (298 μmol)의 존재 하에 (1S)-1-시클로프로필에탄아민 12.2 mg (143 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세토니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 2.5분 10% 아세토니트릴, 15.5분 90% 아세토니트릴 및 추가로 2분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 26.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 46%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3956]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.70 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.33-4.25 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.60-3.44 (m, 2H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.24 (d, 1H), 1.06-0.96 (m, 1H), 0.52-0.40 (m, 2H), 0.35-0.21 (m, 2H).

[3957]

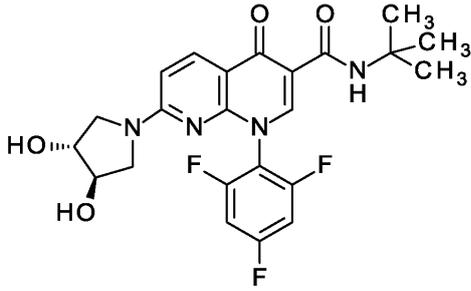
LC-MS (방법 3): R_t = 1.70분; 487 [M+H] $^+$.

[3958]

실시예 479

[3959]

N-tert-부틸-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[3960]

[3961]

GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 HATU 54.1 mg (142 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 52.0 μl (297 μmol)의 존재 하에 2-메틸프로판-2-아민 10.4 mg (142 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세토니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 2.5분 10% 아세토니트릴, 15.5분 90% 아세토니트릴 및 추가로 2분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 43.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 76%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3962]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.95 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.04 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.60 (dd, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.06 (d, 1H), 1.39 (s, 9H).

[3963]

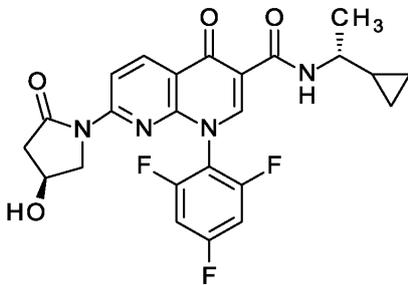
LC-MS (방법 3): R_t = 1.51분; 477 [M+H] $^+$.

[3964]

실시예 480

[3965]

N-[(1R)-1-시클로프로필에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3966]

[3967]

GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 HATU 54.4 mg (143 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 52.0 μl (298 μmol)의 존재 하에 (1R)-1-시클로프로필에탄아민 12.2 mg (143 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세토니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 2.5분 10% 아세토니트릴, 15.5분 90% 아세토니트릴 및 추가로 2분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 25.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 44%, 100% 순도)을 수득하였다.

[3968]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.70 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.65-7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.59-3.44 (m, 2H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.25 (d, 1H), 1.05-0.96 (m, 1H), 0.53-0.40 (m, 2H), 0.35-0.21 (m, 2H).

[3969]

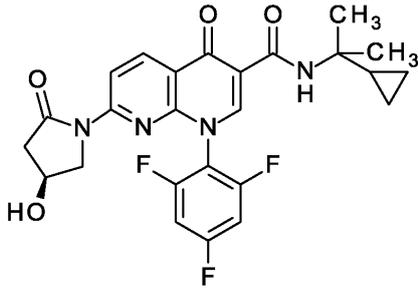
LC-MS (방법 3): R_t = 1.70분; 487 [M+H] $^+$.

[3970]

실시예 481

[3971]

N-(2-시클로프로필프로판-2-일)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3972]

[3973]

GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 HATU 54.4 mg (143 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 52.0 μl (298 μmol)의 존재 하에 2-시클로프로필프로판-2-아민 14.2 mg (143 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용리액: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 41.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 69%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3974]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.71 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.32 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.33 (s, 6H), 0.43 (s, 2H), 0.41 (s, 2H).

[3975]

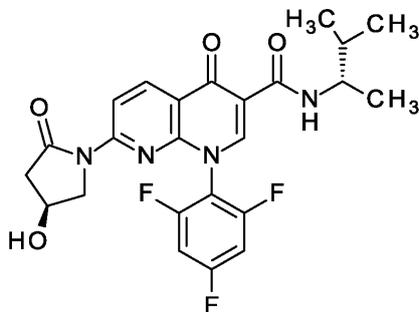
LC-MS (방법 3): R_t = 1.87분; 501 [M+H] $^+$.

[3976]

실시예 482

[3977]

7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-N-[(2R)-3-메틸부탄-2-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3978]

[3979]

GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 HATU 54.4 mg (143 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 52.0 μl (298 μmol)의 존재 하에 (2S)-3-메틸부탄-2-아민 12.5 mg (143 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 37.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 64%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3980]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.70 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.12 (d, 3H), 0.98-0.89 (m, 6H).

[3981]

LC-MS (방법 3): R_t = 1.77분; 489 [M+H] $^+$.

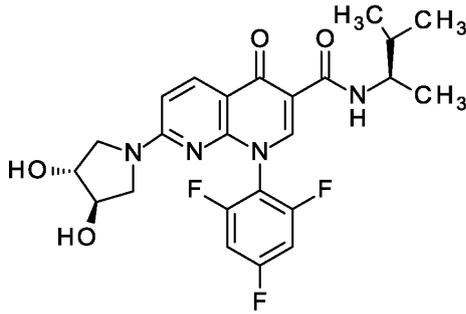
[3982]

실시예 483

[3983]

7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-N-[(2R)-3-메틸부탄-2-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-

1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[3984]

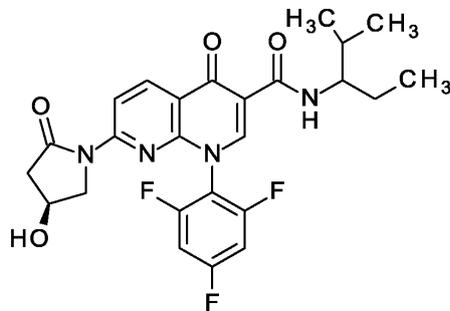
[3985] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 디메틸포름아미드 2.4 ml 중 HATU 54.1 mg (142 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 52.0 μl (297 μmol)의 존재 하에 (2R)-3-메틸부탄-2-아민 12.4 mg (142 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세토니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (0.05% 포름산, 물-아세토니트릴 구배)에 의해 정제하였다. 30.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 51%, 99% 순도)을 수득하였다.

[3986] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.96 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.97-3.86 (m, 2H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.82-1.72 (m, 1H), 1.11 (d, 3H), 0.96-0.86 (m, 6H).

[3987] LC-MS (방법 3): R_t = 1.56분; 491 [M+H] $^+$.

[3988] 실시예 484

[3989] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-N-[2-메틸헨탄-3-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[3990]

[3991] GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 100 mg (238 μmol)을 디메틸포름아미드 4.6 ml 중 HATU 109 mg (286 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 145 μl (835 μmol)의 존재 하에 2-메틸헨탄-3-아민 히드록로라이드 (라세미체) 39.4 mg (286 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세토니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세토니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 5.5분 10% 아세토니트릴, 34분 90% 아세토니트릴 및 추가로 7.5분 동안 90% 아세토니트릴)에 의해 정제하였다. 83.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 69%, 99% 순도)을 수득하였다.

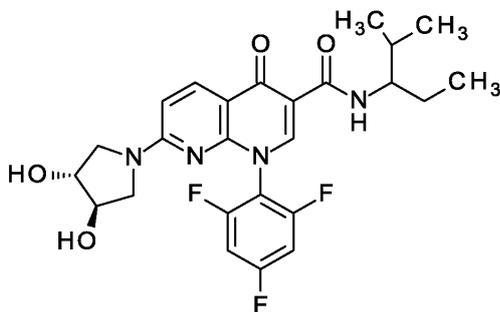
[3992] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.61 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 1H), 0.96-0.82 (m, 9H).

[3993] LC-MS (방법 3): R_t = 1.89분; 503 [M+H] $^+$.

[3994] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 80 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 25% 에탄올, 75% n-헵탄; 온도: 23°C; 유량: 30 ml/분; UV 검출: 260 nm)에 의해 부분입체이

성질체로 분리하였다.

- [3995] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 30.7 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 4.00$ 분 및 31.7 mg (99% de)의 부분입체이성질체 2 $R_t = 4.99$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 OX-3 50 x 4.6 mm; 용리액: 20% 에탄올, 80% 이소헥산; UV 검출: 220 nm].
- [3996] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (물-아세트니트릴 구배)에 의해 수득하고, 29.8 mg의 실시예 485로부터의 표제 화합물 (이론치의 25%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [3997] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (물-아세트니트릴 구배)에 의해 수득하고, 28.6 mg의 실시예 486으로부터의 표제 화합물 (이론치의 24%, 99% 순도)을 수득하였다.
- [3998] 실시예 485
- [3999] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-N-[2-메틸펜탄-3-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 1)
- [4000] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.60 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 1H), 0.96-0.83 (m, 9H).
- [4001] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.91$ 분; 503 [M+H] $^+$.
- [4002] 실시예 486
- [4003] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-N-[2-메틸펜탄-3-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 2)
- [4004] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.60 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.32-4.26 (m, 1H), 3.87-3.78 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.37 (d, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.50-1.37 (m, 1H), 0.95-0.84 (m, 9H).
- [4005] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.91$ 분; 503 [M+H] $^+$.
- [4006] 실시예 487
- [4007] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-N-[2-메틸펜탄-3-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



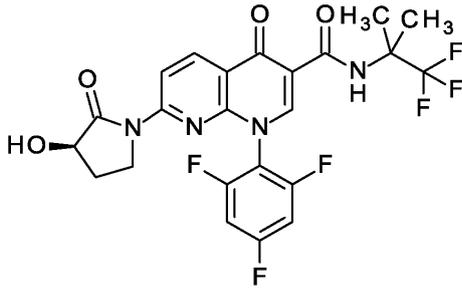
- [4008]
- [4009] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 100 mg (237 μmol)을 디메틸포름아미드 4.6 ml 중 HATU 108 mg (285 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 145 μl (835 μmol)의 존재 하에 2-메틸펜탄-3-아민 히드록로라이드 (라세미체) 39.2 mg (285 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.3 ml 및 아세트니트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트니트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트니트릴, 14분 90% 아세트니트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트니트릴)에 의해 정제하였다. 80.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 67%, 99% 순도)을 수득하였다.

[4010] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 9.86 (d, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.05 (br. s, 1H), 3.92 (br. s, 1H), 3.84-3.75 (m, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 9H).

[4011] LC-MS (방법 3): R_t = 1.69분; 505 [M+H] $^+$.

[4012] 실시예 488

[4013] 7-[(3R)-3-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-(1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4014]

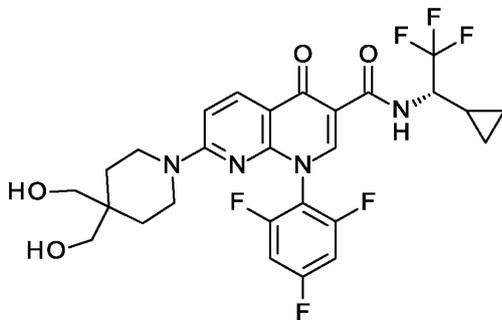
[4015] GP1에 따라서, 실시예 149A로부터의 화합물 63.0 mg (150 μmol)을 디메틸포름아미드 2.1 ml 중 HATU 68.6 mg (180 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 65.0 μl (376 μmol)의 존재 하에 1,1,1-트리플루오로-2-메틸프로판-2-아민 21.0 mg (165 μmol)과 반응시켰다. 혼합물을 1 M 수성 염산 0.1 ml 및 아세트ونی트릴 1 ml로 희석하고, 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125 x 30 mm, 용매: 아세트ونی트릴/0.05% 포름산 구배; 0에서 5분 10% 아세트ونی트릴, 14분 90% 아세트ونی트릴 및 추가로 4분 동안 90% 아세트ونی트릴)에 의해 정제하였다. 64.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 81%, 99% 순도)을 수득하였다.

[4016] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 10.34 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 5.91 (d, 1H), 4.43-4.35 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.65 (s, 6H).

[4017] LC-MS (방법 3): R_t = 1.91분; 529 [M+H] $^+$.

[4018] 실시예 489

[4019] 7-[4,4-비스(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4020]

[4021] 실시예 126A로부터의 화합물 (60.0 mg, 126 μmol)을 먼저 DMF 1.3 ml에 채우고, 4,4-피페리딘디일디메탄올 히드록로라이드 (32 mg, 177 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (99 μl , 567 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 용액을 아세트ونی트릴/물/TFA와 혼합하고, 정제용 HPLC (RP18 칼럼, 용리액: 아세트ونی트릴/물 구배, 0.1% TFA의 첨가)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 농축시키고, 잔류물을 디클로로메

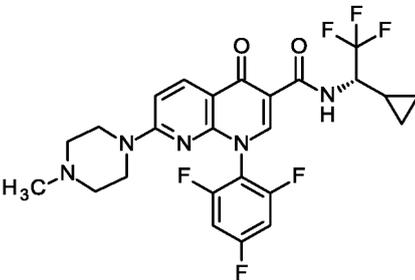
탄 중에 용해시키고, 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 2회 세척하였다. 합한 수성 상을 디클로로메탄으로 1회 재추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발에 의해 농축시켰다. 이와 같이 하여 목적 화합물 (이론치의 89%, 순도 98%) 67 mg을 수득하였다.

[4022] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.83$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 585 [M+H]^+$

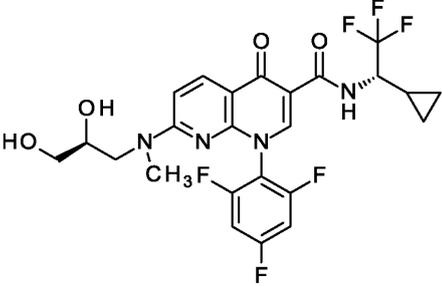
[4023] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.91), 0.006 (0.40), 0.008 (0.59), 1.334 (0.64), 2.519 (0.77), 2.524 (0.69), 3.276 (1.91), 3.290 (1.96), 3.310 (16.00), 3.475 (0.57), 4.399 (0.74), 4.412 (1.55), 4.426 (0.61), 7.078 (0.69), 7.101 (0.69), 7.542 (0.48), 7.564 (0.88), 7.586 (0.48), 8.244 (0.95), 8.267 (0.87), 8.792 (1.45), 10.539 (0.54), 10.562 (0.51).

[4024] 실시예 489과 유사하게, 표 23에 제시된 실시예 화합물을, 순수된 출발 화합물 실시예 126A 또는 실시예 115A를 적절한 아민 (또는 그의 염; 1.2-4 당량)과 기재된 반응 조건 (실온에서 1.5시간 내지 18시간) 하에 반응시킴으로써 제조하였다.

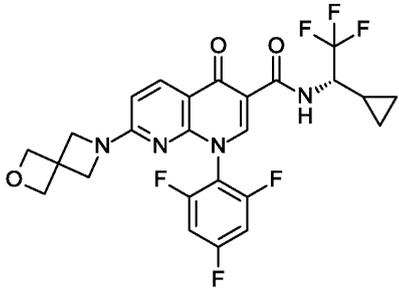
[4025] 표 23:

Ex.	IUPAC 명칭 구조 사용된 아민 수율	LC-MS 방법 체류 시간 검출된 질량 NMR 데이터
490	<p>N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>1-메틸피페라진 (이론치의 84%)</p>	<p>LC-MS (방법 3): $R_t = 1.34$분 $m/z = 540 [M+H]^+$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.008 (2.50), 0.320 (0.77), 0.330 (1.18), 0.343 (1.15), 0.355 (0.91), 0.366 (0.44), 0.511 (0.83), 0.523 (1.21), 0.535 (1.10), 0.547 (1.19), 0.555 (0.93), 0.566 (1.24), 0.577 (1.01), 0.587 (0.92), 0.597 (0.75), 0.611 (0.46), 0.626 (0.65), 0.636 (0.63), 0.647 (1.12), 0.657 (0.98), 0.663 (0.93), 0.670 (0.89), 0.678 (0.44), 1.177 (0.50), 1.185 (0.71), 1.197 (1.20), 1.206 (0.87), 1.217 (1.15), 1.229 (0.69), 1.238 (0.50), 2.073 (0.92), 2.159 (16.00), 2.276 (3.99), 2.288 (5.69), 2.299 (4.00), 2.323 (0.63), 2.328 (0.70), 2.366 (0.42), 2.524 (1.74), 2.670 (0.54), 3.494 (4.95), 4.350 (0.61), 4.371 (1.07), 4.392 (1.03), 4.412 (0.56), 5.754 (1.16), 7.126 (3.15), 7.149 (3.22), 7.543 (2.11), 7.565 (4.02), 7.587 (2.14), 8.284 (3.99), 8.306 (3.73), 8.811 (6.22), 10.498 (2.43), 10.521 (2.35).</p>

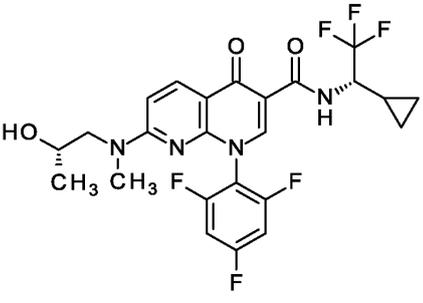
[4026]

<p>491</p>	<p>N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(2S)-2,3-디히드록시프로필](메틸)아미노}-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(2S)-3-(메틸아미노)프로판-1,2-디올 (이론치의 74%)</p>	<p>LC-MS (방법 3): $R_t = 1.76$분 $m/z = 545 [M+H]^+$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.45), -0.008 (4.12), 0.008 (3.53), 0.146 (0.46), 0.322 (1.80), 0.333 (2.84), 0.346 (2.88), 0.357 (2.23), 0.369 (1.13), 0.509 (1.97), 0.520 (2.93), 0.533 (2.58), 0.547 (2.54), 0.555 (2.30), 0.567 (2.93), 0.577 (2.52), 0.588 (2.25), 0.598 (1.89), 0.612 (1.13), 0.626 (1.39), 0.636 (1.63), 0.646 (2.58), 0.657 (2.36), 0.662 (2.26), 0.671 (2.23), 0.682 (1.10), 0.691 (0.72), 1.163 (0.59), 1.175 (1.21), 1.183 (1.76), 1.195 (3.01), 1.204 (2.17), 1.216 (3.01), 1.228 (1.78), 1.236 (1.60), 2.328 (1.08), 2.366 (0.67), 2.524 (3.51), 2.670 (1.28), 2.710 (0.85), 2.832 (1.95), 3.136 (2.77), 3.371 (1.04), 3.488 (1.45), 3.690 (0.58), 4.352 (1.52), 4.372 (2.82), 4.394 (3.08), 4.414 (2.02), 4.608 (0.82), 4.744 (0.67), 4.937 (0.61), 6.935 (0.85), 7.541 (3.01), 8.273 (1.43), 8.793 (16.00), 10.551 (3.17), 10.575 (3.08).</p>
------------	---	---

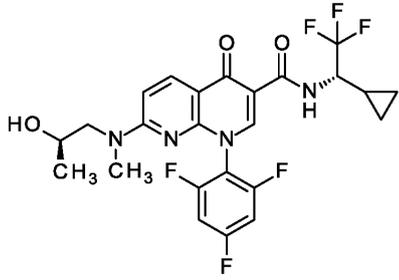
[4027]

<p>492</p>	<p>N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵트-6-일)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-에탄디오산 (이론치의 74%)</p>	<p>LC-MS (방법 3): $R_t = 2.06$분 $m/z = 539 [M+H]^+$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (1.90), 0.008 (1.59), 0.314 (0.60), 0.325 (0.95), 0.337 (0.94), 0.348 (0.72), 0.505 (0.67), 0.517 (0.97), 0.530 (0.86), 0.541 (0.95), 0.549 (0.73), 0.560 (0.98), 0.571 (0.79), 0.581 (0.74), 0.591 (0.60), 0.622 (0.51), 0.632 (0.53), 0.642 (0.86), 0.653 (0.77), 0.659 (0.76), 0.666 (0.73), 1.172 (0.40), 1.181 (0.55), 1.193 (1.00), 1.201 (0.71), 1.213 (0.98), 1.225 (0.52), 1.233 (0.47), 2.073 (7.30), 2.328 (0.46), 2.524 (1.43), 2.670 (0.46), 4.348 (0.62), 4.368 (0.92), 4.390 (0.90), 4.410 (0.48), 4.658 (16.00), 5.754 (1.18), 6.593 (3.51), 6.615 (3.56), 7.530 (1.77), 7.552 (3.33), 7.574 (1.80), 8.272 (3.89), 8.294 (3.66), 8.796 (5.72), 10.506 (1.93), 10.530 (1.84).</p>
------------	--	--

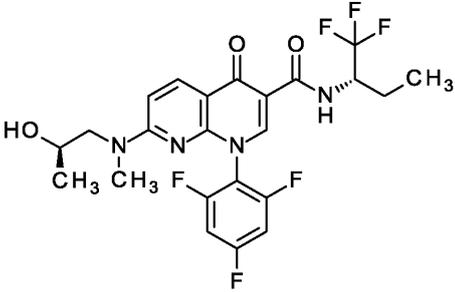
[4028]

<p>493</p>	<p>N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(2S)-2-히드록시프로필](메틸)아미노}-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(2S)-1-(메틸아미노)프로판-2-올 (이론치의 81%)</p>	<p>LC-MS (방법 3): $R_t = 2.01$분 $m/z = 529 [M+H]^+$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.59), -0.008 (8.10), 0.008 (5.14), 0.146 (0.65), 0.322 (2.70), 0.333 (3.90), 0.345 (3.93), 0.357 (2.97), 0.369 (1.47), 0.508 (2.94), 0.520 (4.26), 0.532 (3.73), 0.546 (3.67), 0.554 (3.38), 0.566 (4.17), 0.576 (3.61), 0.587 (3.29), 0.597 (2.73), 0.611 (1.85), 0.625 (2.23), 0.635 (2.58), 0.646 (3.76), 0.656 (3.58), 0.661 (3.46), 0.670 (3.38), 0.678 (1.94), 0.691 (1.73), 0.737 (4.79), 1.076 (1.32), 1.163 (1.20), 1.175 (2.03), 1.183 (2.70), 1.195 (4.37), 1.204 (3.14), 1.216 (4.23), 1.228 (2.64), 1.236 (2.44), 2.328 (1.41), 2.366 (1.14), 2.524 (8.46), 2.670 (1.73), 2.710 (1.32), 2.834 (2.14), 3.142 (5.58), 3.420 (2.79), 3.602 (1.32), 3.865 (0.47), 4.354 (2.32), 4.375 (3.64), 4.396 (3.29), 4.416 (1.88), 4.631 (1.79), 4.825 (0.50), 5.754 (0.53), 6.927 (1.61), 7.546 (5.55), 7.568 (9.95), 7.590 (5.40), 8.281 (2.08), 8.804 (16.00), 10.546 (4.40), 10.569 (4.20).</p>
------------	---	--

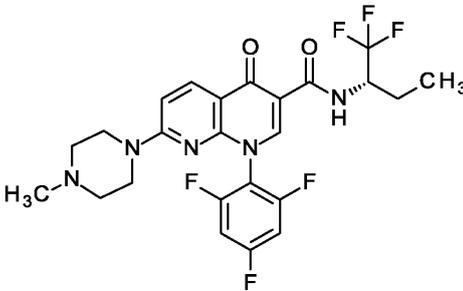
[4029]

<p>494</p>	<p>N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[[2R)-2-히드록시프로필](메틸)아미노}-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(2R)-1-(메틸아미노)프로판-2-올 (이론치의 75%)</p>	<p>LC-MS (방법 3): $R_t = 2.01$분 $m/z = 529 [M+H]^+$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.149 (0.60), -0.008 (5.76), 0.008 (5.76), 0.146 (0.70), 0.323 (2.44), 0.334 (3.89), 0.346 (3.91), 0.358 (3.04), 0.369 (1.55), 0.510 (2.67), 0.522 (3.96), 0.534 (3.49), 0.547 (3.66), 0.555 (3.17), 0.567 (3.99), 0.578 (3.41), 0.588 (3.17), 0.599 (2.59), 0.612 (1.67), 0.626 (2.02), 0.637 (2.27), 0.647 (3.64), 0.658 (3.29), 0.663 (3.24), 0.671 (3.26), 0.683 (1.82), 0.693 (1.60), 0.742 (4.64), 1.079 (1.25), 1.163 (0.90), 1.175 (1.72), 1.183 (2.52), 1.195 (4.06), 1.204 (2.99), 1.216 (4.04), 1.228 (2.49), 1.236 (2.12), 1.249 (0.85), 2.073 (0.47), 2.328 (1.42), 2.366 (1.05), 2.523 (5.73), 2.670 (1.69), 2.710 (1.17), 2.835 (1.99), 3.140 (5.51), 3.420 (2.77), 3.452 (1.87), 3.606 (1.25), 3.877 (0.45), 4.330 (0.50), 4.350 (2.02), 4.372 (3.59), 4.392 (3.46), 4.413 (1.87), 4.625 (1.72), 4.826 (0.47), 6.925 (1.57), 7.546 (5.38), 7.568 (10.14), 7.590 (5.53), 8.281 (1.94), 8.804 (16.00), 10.546 (4.54), 10.569 (4.46).</p>
------------	---	--

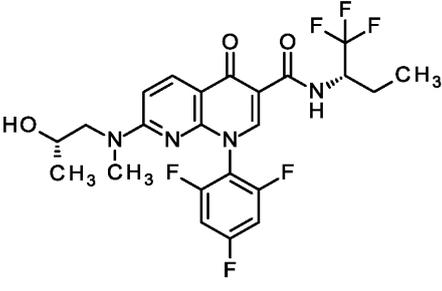
[4030]

<p>495</p>	<p>7-[(2R)-2-히드록시프로필](메틸)아미노]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>(2R)-1-(메틸아미노)프로판-2-올 (이론치의 84%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): $R_t = 1.06$분 $m/z = 517 [M+H]^+$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: 0.008 (1.41), 0.744 (2.98), 0.953 (7.32), 0.971 (16.00), 0.989 (8.01), 1.072 (0.79), 1.233 (0.48), 1.603 (1.07), 1.621 (1.44), 1.628 (1.30), 1.638 (1.76), 1.646 (1.56), 1.656 (1.51), 1.663 (1.70), 1.682 (1.28), 1.832 (0.43), 1.851 (1.32), 1.861 (1.53), 1.869 (1.55), 1.879 (1.73), 1.886 (1.56), 1.896 (1.35), 1.904 (1.16), 1.914 (0.98), 2.672 (0.42), 2.837 (1.27), 3.140 (3.52), 3.423 (1.78), 3.455 (1.21), 3.606 (0.79), 4.626 (1.12), 4.732 (1.60), 4.752 (1.51), 6.925 (1.01), 7.549 (3.71), 7.571 (7.04), 7.593 (3.75), 8.277 (1.34), 8.814 (11.16), 10.413 (2.70), 10.437 (2.70).</p>
------------	--	--

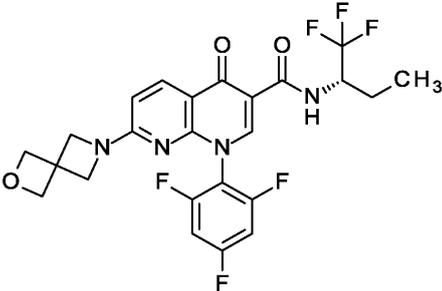
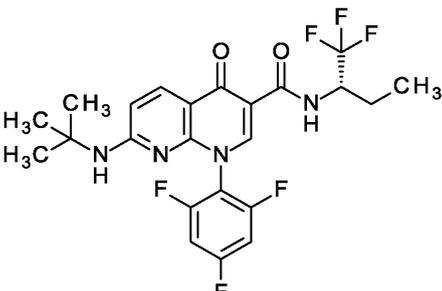
[4031]

<p>496</p>	<p>7-(4-메틸피페라진-1-일)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>1-메틸피페라진 (이론치의 83%)</p>	<p>LC-MS (방법 3): $R_t = 1.29$분 $m/z = 528 [M+H]^+$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ [ppm]: -0.008 (2.46), 0.008 (1.22), 0.949 (3.48), 0.968 (7.30), 0.986 (3.51), 1.602 (0.53), 1.620 (0.71), 1.627 (0.64), 1.637 (0.86), 1.646 (0.74), 1.655 (0.73), 1.662 (0.79), 1.681 (0.59), 1.850 (0.66), 1.859 (0.74), 1.868 (0.76), 1.878 (0.82), 1.884 (0.72), 1.894 (0.63), 1.903 (0.55), 1.913 (0.44), 2.074 (2.23), 2.159 (16.00), 2.275 (4.12), 2.287 (5.55), 2.299 (3.79), 2.324 (0.52), 2.329 (0.50), 2.520 (1.93), 2.524 (1.72), 2.671 (0.41), 3.494 (4.82), 4.732 (0.68), 4.744 (0.64), 7.125 (3.28), 7.148 (3.25), 7.546 (2.19), 7.568 (3.87), 7.590 (2.11), 8.281 (4.40), 8.303 (4.08), 8.820 (6.90), 10.361 (2.35), 10.385 (2.20).</p>
------------	---	---

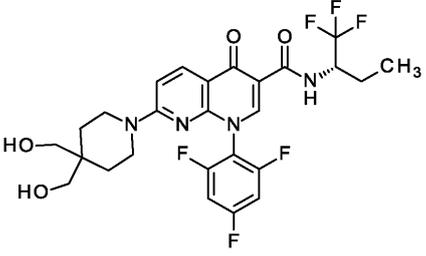
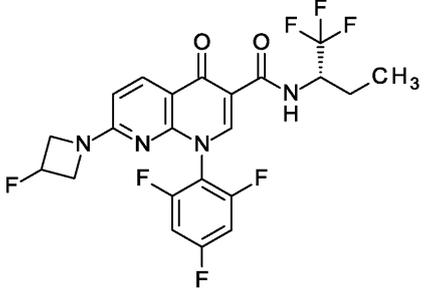
[4032]

<p>497</p>	<p>7-[(2S)-2-히드록시프로필](메틸)아미노}-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>(2S)-1-(메틸아미노)프로판-2-올 (이론치의 65%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.06분 m/z = 517 [M+H]⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.008 (1.19), 0.741 (2.95), 0.951 (7.33), 0.969 (16.00), 0.988 (7.97), 1.075 (0.77), 1.601 (1.08), 1.619 (1.44), 1.626 (1.29), 1.636 (1.75), 1.645 (1.57), 1.655 (1.49), 1.662 (1.69), 1.680 (1.28), 1.832 (0.43), 1.841 (0.55), 1.850 (1.31), 1.860 (1.52), 1.868 (1.53), 1.878 (1.73), 1.885 (1.53), 1.895 (1.33), 1.903 (1.15), 1.913 (0.96), 2.524 (1.06), 2.835 (1.25), 3.140 (3.53), 3.422 (1.68), 3.454 (1.12), 3.610 (0.78), 4.633 (1.10), 4.677 (0.40), 4.708 (0.94), 4.723 (1.49), 4.732 (1.56), 4.752 (1.47), 4.767 (0.90), 6.927 (1.00), 7.550 (3.12), 7.571 (5.75), 7.593 (3.15), 8.279 (1.27), 8.815 (9.96), 10.413 (2.71), 10.437 (2.67).</p>
------------	---	--

[4033]

<p>498</p>	<p>7-(2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵트-6-일)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>2-옥사-6-아자스피로[3.3]헵탄-에탄디오산 (이론치의 63%)</p>	<p>LC-MS (방법 1): R_t = 1.09분 m/z = 527 [M+H]⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.062 (5.60), -0.008 (0.86), 0.945 (2.72), 0.963 (6.04), 0.981 (2.96), 1.597 (0.40), 1.615 (0.55), 1.622 (0.49), 1.632 (0.65), 1.640 (0.59), 1.650 (0.56), 1.658 (0.65), 1.676 (0.49), 1.846 (0.49), 1.855 (0.56), 1.864 (0.58), 1.874 (0.65), 1.880 (0.58), 1.891 (0.50), 1.899 (0.43), 2.074 (1.54), 4.660 (16.00), 4.727 (0.57), 4.747 (0.55), 6.592 (3.38), 6.614 (3.40), 7.533 (1.68), 7.555 (3.05), 7.577 (1.68), 8.269 (3.76), 8.291 (3.59), 8.806 (5.71), 10.371 (1.89), 10.395 (1.83).</p>
<p>499</p>	<p>7-(tert-부틸아미노)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드</p>  <p>2-메틸프로판-2-아민 (이론치의 69%)</p>	<p>LC-MS (방법 3): R_t = 2.30분 m/z = 501 [M+H]⁺ ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.947 (1.18), 0.966 (2.54), 0.984 (1.25), 1.101 (16.00), 5.756 (1.58), 6.696 (1.28), 6.718 (1.30), 7.564 (0.71), 7.586 (1.32), 7.608 (0.71), 7.706 (1.31), 8.099 (1.42), 8.121 (1.33), 8.793 (2.57), 10.463 (0.78), 10.487 (0.76).</p>

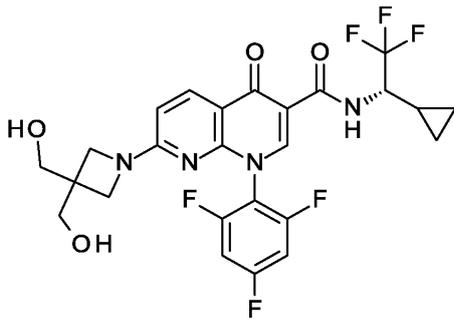
[4034]

<p>500</p>	<p>7-[4,4-비스(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>피페리딘-4,4-디일디메탄올 히드로클로라이드 (이론치의 71%)</p>	<p>LC-MS (방법 3): R_t = 1.79분 m/z = 573 [M+H]⁺ 'H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.149 (0.46), 0.008 (4.07), 0.146 (0.50), 0.949 (6.73), 0.967 (14.80), 0.986 (7.36), 1.236 (0.98), 1.334 (5.59), 1.600 (1.00), 1.618 (1.26), 1.635 (1.55), 1.643 (1.41), 1.660 (1.55), 1.679 (1.26), 1.849 (1.11), 1.858 (1.35), 1.867 (1.39), 1.877 (1.61), 1.894 (1.22), 1.912 (0.94), 2.328 (1.37), 2.366 (0.87), 2.670 (1.39), 2.710 (0.91), 3.276 (15.39), 3.290 (16.00), 3.471 (5.03), 4.291 (1.07), 4.399 (5.14), 4.412 (11.69), 4.425 (4.99), 4.724 (1.35), 4.811 (0.44), 5.754 (1.89), 7.076 (5.44), 7.099 (5.70), 7.127 (0.54), 7.544 (4.24), 7.566 (7.79), 7.588 (4.11), 8.241 (7.03), 8.263 (6.70), 8.291 (0.57), 8.801 (12.73), 8.815 (1.11), 10.404 (4.64), 10.428 (4.22).</p>
<p>501</p>	<p>7-(3-플루오로아제티딘-1-일)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드</p>  <p>3-플루오로아제티딘 (이론치의 56%)</p>	<p>LC-MS (방법 3): R_t = 2.19분 m/z = 503 [M+H]⁺ 'H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.149 (0.53), 0.147 (0.78), 0.949 (7.00), 0.968 (16.00), 0.986 (7.76), 1.235 (3.76), 1.398 (2.13), 1.603 (1.09), 1.621 (1.51), 1.639 (1.71), 1.663 (1.60), 1.681 (1.22), 1.868 (1.53), 1.879 (1.71), 1.895 (1.38), 2.073 (0.87), 2.328 (1.18), 2.367 (0.71), 2.670 (1.42), 2.711 (0.73), 3.997 (1.27), 4.276 (1.38), 4.747 (1.51), 5.378 (1.67), 5.522 (1.69), 6.671 (8.96), 6.693 (8.89), 7.524 (4.58), 7.546 (8.47), 7.568 (4.60), 8.318 (9.71), 8.340 (9.11), 8.834 (14.82), 10.344 (4.87), 10.369 (4.64).</p>

[4035]

[4036] 실시예 502

[4037] 7-[3,3-비스(히드록시메틸)아제티딘-1-일]-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4038]

[4039]

실시에 492로부터의 화합물 (86.0 mg, 160 μ mol)을 먼저 트리플루오로아세트산 1 ml, 물 1 ml 및 아세토니트릴 1 ml에 채우고, 혼합물을 실온에서 주말에 걸쳐 교반하였다. 혼합물을 정제용 HPLC (RP18 칼럼, 용리액: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% TFA의 첨가)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 회전 증발기에 의해 실질적으로 농축시키고; 잔류물을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 2회 세척하였다. 합한 수성 상을 디클로로메탄으로 1회 재추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 회전 증발에 의해 농축시켰다. 목적 화합물 (이론치의 97%) 86 mg을 수득하였다.

[4040]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.75$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 557$ [M+H]⁺

[4041]

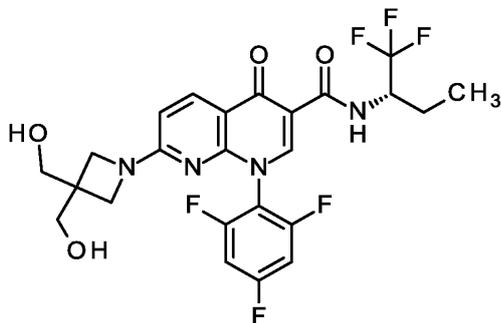
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (2.85), 0.008 (2.81), 0.319 (1.20), 0.330 (1.93), 0.342 (1.91), 0.354 (1.47), 0.366 (0.73), 0.495 (0.49), 0.507 (1.35), 0.518 (1.98), 0.531 (1.75), 0.544 (1.78), 0.553 (1.55), 0.564 (1.94), 0.575 (1.69), 0.585 (1.52), 0.596 (1.25), 0.609 (0.79), 0.623 (0.98), 0.634 (1.10), 0.645 (1.77), 0.655 (1.61), 0.660 (1.54), 0.668 (1.55), 0.676 (0.78), 0.689 (0.54), 0.835 (0.50), 0.853 (0.53), 1.161 (0.74), 1.173 (1.24), 1.182 (1.63), 1.194 (2.31), 1.202 (1.75), 1.214 (2.20), 1.226 (1.46), 1.234 (1.53), 2.074 (1.23), 2.328 (0.58), 2.367 (0.46), 2.671 (0.59), 2.710 (0.43), 3.471 (16.00), 3.484 (15.15), 3.820 (2.70), 4.349 (0.99), 4.370 (1.73), 4.391 (1.70), 4.412 (0.88), 4.823 (4.75), 4.836 (11.08), 4.850 (4.63), 5.754 (0.48), 6.588 (6.33), 6.610 (6.39), 7.519 (3.46), 7.541 (6.53), 7.564 (3.44), 8.246 (6.51), 8.268 (6.21), 8.777 (10.05), 10.542 (4.05), 10.565 (3.86).

[4042]

실시에 503

[4043]

7-[3,3-비스(히드록시메틸)아제티딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4044]

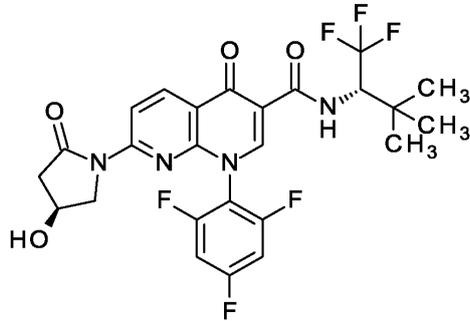
[4045]

실시에 498로부터의 화합물 (80.0 mg, 150 μ mol)을 먼저 트리플루오로아세트산 0.94 ml를 채우고, 물 0.94 ml 및 아세토니트릴 0.94 ml를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 정제용 HPLC (RP18 칼럼, 이동상: 아세토니트릴/물 구배, 0.1% TFA의 첨가)에 의해 정제하였다. 생성물 분획을 회전 증발에 의해 매우 실질적으로 농축시키고; 잔류물을 디클로로메탄으로 2회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액으로 2회 세척하였다. 합한 수성 상을 디클로로메탄으로 1회 재추출하였다. 합한 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발에 의해 농축시켰다. 목적 화합물 (이론치의 76%) 63 mg을 수득하였다.

[4046] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.72$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 545$ $[M+H]^+$

[4047] 실시예 504

[4048] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4049]

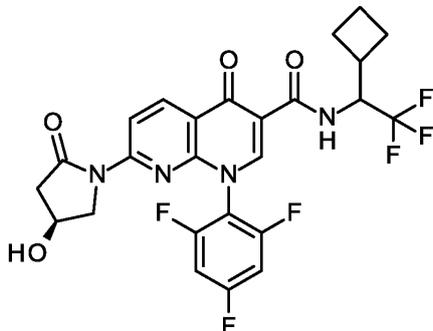
[4050] 실시예 117A로부터의 화합물 (35.0 mg, 83.5 μ mol)을 먼저 디메틸포름아미드 1.0 ml에 채우고, HATU (38.1 mg, 100 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (44 μ l, 250 μ mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 디메틸포름아미드 1.0 ml 중에 용해된 (2S)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-아민 (19.4 mg, 125 μ mol)을 첨가하였다. 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하고, 아세트니트릴/물에 의해 희석하고, 시린지 필터를 통해 여과하고, 정제용 RP-HPLC (칼럼: 레프로실 125x30; 10 μ , 유량 50 ml/분, MeCN/물/0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 40.5 mg (100% 순도, 이론치의 87%)을 수득하였다.

[4051] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.04$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 557$ $[M+H]^+$

[4052] 1 H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.102 (16.00), 2.359 (0.89), 2.403 (1.04), 2.921 (0.87), 2.936 (0.91), 2.964 (0.80), 2.979 (0.79), 3.465 (1.13), 3.495 (1.20), 3.677 (0.80), 3.689 (0.97), 3.707 (0.75), 3.719 (0.65), 4.296 (0.86), 4.652 (0.73), 7.604 (0.76), 7.613 (0.92), 7.627 (0.92), 7.636 (0.77), 8.535 (2.24), 8.557 (2.68), 8.738 (2.64), 8.760 (2.19), 9.086 (3.22), 10.465 (1.20), 10.490 (1.15).

[4053] 실시예 505

[4054] N-[1-시클로부틸-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4055]

[4056] 실시예 117A로부터의 화합물 (40.0 mg, 95.4 μ mol)을 먼저 디메틸포름아미드, 및 HATU의 1.0 ml (43.5 mg, 114 μ mol)에 채우고, N,N-디이소프로필에틸아민 (49.5 μ l, 295 μ mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 디메틸포름아미드 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (16.5 μ l, 95 μ mol) 1.0 ml 중에 용해된 rac-1-시클로부틸-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드록로라이드 (27.1 mg, 143 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하고, 아세트니트릴/물로 희석하고, 시린지 필터를 통해 여과하고, 정제용 RP-

HPLC (칼럼: 레프로실 125x30; 10 μ, 유량 50 ml/분, MeCN/물/0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 42.0 mg (100% 순도, 이론치의 79%)을 수득하였다.

[4057] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.04$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 555$ [M+H]⁺

[4058] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.008 (3.58), 0.008 (3.53), 1.762 (2.39), 1.789 (0.95), 1.883 (1.62), 1.891 (1.42), 1.904 (3.54), 1.916 (4.79), 1.926 (6.49), 1.933 (5.05), 1.940 (5.04), 1.960 (3.53), 1.990 (3.65), 2.005 (4.84), 2.019 (3.84), 2.040 (1.04), 2.074 (0.76), 2.358 (4.51), 2.402 (5.27), 2.814 (1.33), 2.834 (2.24), 2.857 (1.87), 2.876 (1.04), 2.919 (3.64), 2.933 (3.83), 2.962 (3.27), 2.977 (3.23), 3.467 (4.50), 3.496 (5.56), 3.676 (3.62), 3.688 (4.30), 3.706 (3.25), 3.718 (2.96), 4.297 (3.95), 4.787 (1.50), 4.806 (2.49), 4.829 (2.58), 4.849 (1.47), 5.337 (2.09), 7.597 (2.46), 7.604 (3.04), 7.617 (4.69), 7.626 (4.84), 7.634 (2.83), 7.640 (2.96), 7.647 (2.43), 8.536 (11.34), 8.559 (13.70), 8.728 (13.13), 8.750 (10.68), 9.090 (16.00), 10.272 (5.16), 10.296 (4.99).

[4059] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 25.8 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IE-H 5 μm 250 x 25 mm; 용리액: 15% 에탄올, 75% n-헵탄; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[4060] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 8 mg의 실시예 506으로부터의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 7.20$ 분 및 15 mg (99% de)의 실시예 507로부터의 부분입체이성질체 2 $R_t = 8.83$ 분을 수득하였다.

[4061] [분석용 HPLC: 칼럼: 키랄팩 IE-3 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 25% 에탄올, 75% 이소헥산; 온도: 30°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[4062] 실시예 506

[4063] N-[1-시클로부틸-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[4064] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.03$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 555$ [M+H]⁺

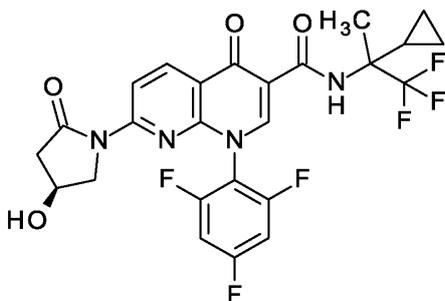
[4065] 실시예 507

[4066] N-[1-시클로부틸-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[4067] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.02$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 555$ [M+H]⁺

[4068] 실시예 508

[4069] N-[2-시클로프로필-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4070]

[4071] 실시예 117A로부터의 화합물 (35.0 mg, 83.5 μmol)을 먼저 디메틸포름아미드 1.0 ml에 채우고, HATU (38.1 mg, 100 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (44 μl, 250 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10

분 동안 교반하고, 디메틸포름아미드 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (15 μ l, 83.5 μ mol) 1.0 ml 중에 용해된 rac-2-시클로프로필-1,1,1-트리플루오로프로판-2-아민 히드록로라이드 (23.7 mg, 125 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하고, 아세트니트릴/물로 희석하고, 시린지 필터를 통해 여과하고, 정제용 RP-HPLC (칼럼: 레프로실 125x30; 10 μ , 유량 50 ml/분, MeCN/물/0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 31.1 mg (100% 순도, 이론치의 67%)을 수득하였다.

[4072] LC-MS (방법 3): R_t = 1.98분; MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H]⁺

[4073] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: -0.149 (0.61), -0.008 (5.62), 0.008 (4.93), 0.146 (0.60), 0.512 (1.29), 0.576 (3.31), 0.597 (3.28), 0.696 (1.33), 1.415 (0.99), 1.422 (0.99), 1.432 (1.47), 1.435 (1.43), 1.444 (1.03), 1.609 (16.00), 2.355 (2.29), 2.398 (2.68), 2.914 (2.19), 2.929 (2.31), 2.957 (2.01), 2.972 (1.93), 3.460 (2.44), 3.490 (2.91), 3.670 (2.01), 3.682 (2.46), 3.700 (1.89), 3.712 (1.65), 4.279 (1.30), 4.292 (2.20), 7.592 (1.30), 7.599 (1.69), 7.611 (2.45), 7.621 (2.55), 7.634 (1.67), 7.642 (1.30), 8.521 (5.65), 8.543 (6.72), 8.717 (6.71), 8.739 (5.41), 8.999 (9.09), 10.088 (6.29).

[4074] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 30 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 IB 5 μ m 250 x 30 mm; 용리액: 20% 에탄올, 70% n-헵탄; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[4075] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 2.8 mg의 실시예 509 (99% de)로부터의 부분입체이성질체 1 R_t = 1.58분 및 3.7 mg (99% de)의 실시예 510으로부터의 부분입체이성질체 2 R_t = 2.86분을 수득하였다.

[4076] [분석용 HPLC: 칼럼: 키랄팩 IB-3 3 μ m 250 x 4.6 mm; 용리액: 20% 에탄올, 80% n-헵탄; 온도: 30°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[4077] 실시예 509

[4078] N-[2-시클로프로필-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[4079] LC-MS (방법 3): R_t = 1.99분; MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H]⁺

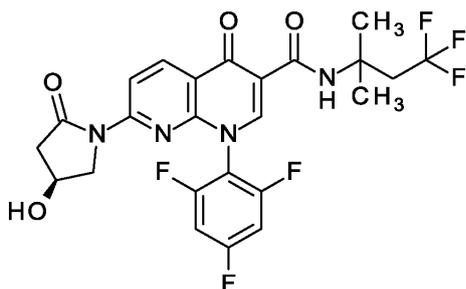
[4080] 실시예 510

[4081] N-[2-시클로프로필-1,1,1-트리플루오로프로판-2-일]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[4082] LC-MS (방법 3): R_t = 2.00분; MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H]⁺

[4083] 실시예 511

[4084] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4085]

[4086] 실시예 117A로부터의 화합물 (120 mg, 286 μ mol)을 먼저 디메틸포름아미드 4.0 ml 중에 채우고, HATU (131

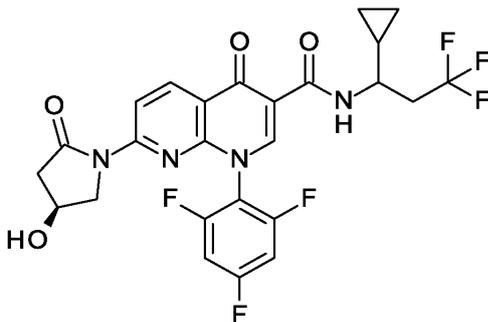
mg, 343 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (150 μl , 870 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 디메틸포름아미드 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (50 μl , 290 μmol) 1.0 ml 중에 용해된 4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-아민 히드록로라이드 (1:1) (76.2 mg, 429 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하고, 아세트니트릴/물로 희석하고, 시린지 필터를 통해 여과하고, 정제용 RP-HPLC (칼럼: 레프로실 125x30; 10 μm , 유량 50 ml/분, MeCN/물/0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 84.4 mg (100% 순도, 이론치의 54%)을 수득하였다.

[4087] LC-MS (방법 3): R_t = 1.89분; MS (ESIpos): m/z = 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4088] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: -0.008 (0.78), 1.500 (16.00), 2.351 (1.25), 2.395 (1.44), 2.912 (1.44), 2.918 (0.93), 2.927 (1.42), 2.948 (2.18), 2.955 (1.57), 2.970 (1.54), 2.978 (2.05), 3.007 (0.63), 3.459 (1.24), 3.489 (1.53), 3.669 (1.11), 3.681 (1.35), 3.699 (1.04), 3.711 (0.90), 4.290 (0.98), 5.325 (0.99), 7.589 (0.69), 7.596 (0.88), 7.609 (1.31), 7.619 (1.31), 7.627 (0.77), 7.632 (0.86), 7.639 (0.68), 8.510 (3.14), 8.533 (3.85), 8.686 (3.77), 8.708 (2.99), 8.963 (4.50), 9.902 (3.32).

[4089] 실시예 512

[4090] N-[1-시클로프로필-3,3,3-트리플루오로프로필]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4091]

[4092] 실시예 117A로부터의 화합물 (45.0 mg, 107 μmol)을 먼저 디메틸포름아미드 1.0 ml 중에 채우고, HATU (38.1 mg, 100 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (57 μl , 321 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 디메틸포름아미드 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (19 μl , 107 μmol) 1.0 ml 중에 용해된 rac-1-시클로프로필-3,3,3-트리플루오로프로판-1-아민 히드록로라이드 (30.5 mg, 161 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하고, 아세트니트릴/물로 희석하고, 시린지 필터를 통해 여과하고, 정제용 RP-HPLC (칼럼: 레프로실 125x30; 10 μm , 유량 50 ml/분, MeCN/물/0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 45.1 mg (100% 순도, 이론치의 76%)을 수득하였다.

[4093] LC-MS (방법 3): R_t = 1.85분; MS (ESIpos): m/z = 555 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4094] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 0.008 (2.32), 0.295 (1.35), 0.304 (2.35), 0.316 (3.52), 0.327 (3.43), 0.346 (3.20), 0.359 (3.36), 0.370 (2.17), 0.381 (1.35), 0.457 (1.08), 0.466 (2.14), 0.478 (2.89), 0.488 (2.87), 0.498 (2.48), 0.507 (2.64), 0.515 (2.35), 0.528 (3.32), 0.536 (2.78), 0.549 (2.23), 0.557 (1.06), 1.150 (1.06), 1.159 (1.62), 1.170 (2.69), 1.179 (2.12), 1.191 (2.60), 1.203 (1.40), 1.211 (0.93), 2.329 (0.79), 2.352 (4.49), 2.367 (1.13), 2.395 (5.21), 2.520 (3.20), 2.524 (2.93), 2.636 (1.02), 2.648 (1.42), 2.666 (1.65), 2.675 (2.84), 2.687 (1.78), 2.704 (1.87), 2.711 (1.76), 2.715 (1.67), 2.769 (1.58), 2.789 (1.81), 2.798 (1.92), 2.807 (1.26), 2.818 (1.78), 2.828 (1.53), 2.836 (1.08), 2.856 (0.99), 2.913 (3.95), 2.928 (4.08), 2.956 (3.59), 2.971 (3.50), 3.462 (5.84), 3.492 (7.00), 3.672 (4.08), 3.684 (4.85), 3.701 (3.77), 3.714 (3.29), 3.770 (0.95), 3.783

(1.15), 3.792 (2.53), 3.803 (2.57), 3.813 (2.55), 3.825 (2.35), 3.834 (1.04), 3.846 (0.81), 4.279 (2.60), 4.292 (4.36), 4.305 (2.41), 6.947 (1.38), 7.074 (1.47), 7.202 (1.33), 7.586 (2.53), 7.593 (3.14), 7.606 (4.74), 7.616 (4.74), 7.629 (3.11), 7.636 (2.41), 8.515 (9.59), 8.537 (11.96), 8.689 (12.12), 8.711 (9.66), 8.970 (16.00), 9.869 (6.05), 9.890 (5.84).

[4095] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 40 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IE-H 5 μ m 250 x 20 mm; 용리액: 50% 에탄올, 50% n-헵탄; 온도: 25°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 210 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[4096] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 13.2 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) R_t = 2.50분 및 13.3 mg (95% de)의 부분입체이성질체 2 R_t = 2.91분을 수득하였다.

[4097] [분석용 HPLC: 칼럼: 키랄팩 IE-3 3 μ m 250 x 4.6 mm; 용리액: 25% 에탄올, 75% 이소헵산; 온도: 30°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[4098] 실시예 513

[4099] N-[1-시클로프로필-3,3,3-트리플루오로프로필]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 1)

[4100] LC-MS (방법 3): R_t = 1.84분; MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H]⁺

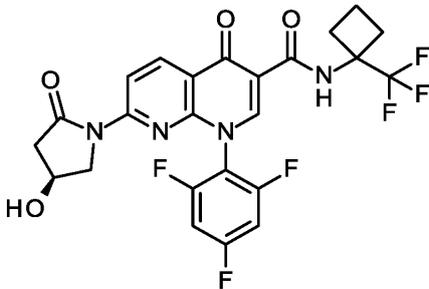
[4101] 실시예 514

[4102] N-[1-시클로프로필-3,3,3-트리플루오로프로필]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 2)

[4103] LC-MS (방법 3): R_t = 1.84분; MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H]⁺

[4104] 실시예 515

[4105] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[4106]

[4107] 실시예 117A로부터의 화합물 (35.0 mg, 83.5 μ mol)을 먼저 디메틸포름아미드 1.0 ml에 채우고, HATU (38.1 mg, 100 μ mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (44.0 μ l, 246 μ mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 디메틸포름아미드 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (15 μ l, 84 μ mol) 1.0 ml 중에 용해된 1-(트리플루오로메틸)시클로부탄아민 히드로클로라이드 (22.0 mg, 125 μ mol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하고, 아세트니트릴/물로 희석하고, 시린지 필터를 통해 여과하고, 정제용 RP-HPLC (칼럼: 레프 로실 125x30; 10 μ , 유량 50 ml/분, MeCN/물/0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 35.8 mg (100% 순도, 이론치의 79%)을 수득하였다.

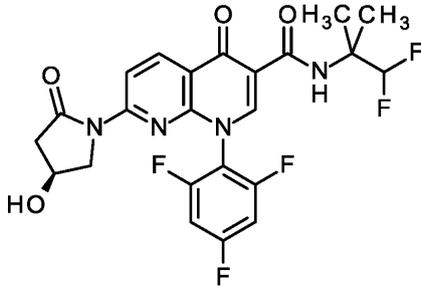
[4108] LC-MS (방법 3): R_t = 1.89분; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H]⁺

[4109] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 1.943 (2.33), 1.964 (2.95), 1.985 (2.04), 2.038 (2.61), 2.051 (2.53), 2.073 (5.69), 2.355 (4.96), 2.398 (5.89), 2.561 (6.85), 2.576 (7.95), 2.599 (6.71), 2.622

(4.45), 2.914 (4.08), 2.929 (4.26), 2.958 (3.72), 2.972 (3.66), 3.462 (5.03), 3.491 (6.09), 3.672 (3.95), 3.684 (4.67), 3.702 (3.59), 3.713 (3.21), 4.293 (4.61), 5.335 (4.12), 7.615 (6.03), 8.527 (8.73), 8.549 (10.88), 8.700 (10.72), 8.723 (8.55), 9.016 (16.00), 10.219 (12.50).

[4110] 실시예 516

[4111] N-(1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[4112]

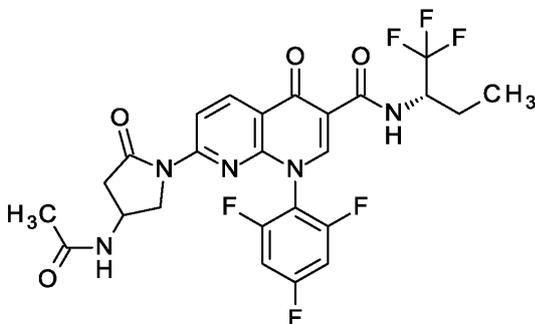
[4113] 실시예 117A로부터의 화합물 (40.0 mg, 95.4 μmol)을 먼저 디메틸포름아미드 1.0 ml에 채우고, HATU (43.5 mg, 114 μmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (49.5 μl , 285 μmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 디메틸포름아미드 및 N,N-디이소프로필에틸아민 (16.5 μl , 95 μmol) 1.0 ml 중에 용해된 1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-아민 히드록로라이드 (20.8 mg, 143 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 10분 동안 교반하고, 아세토니트릴/물로 희석하고, 시린지 필터를 통해 여과하고, 정제용 RP-HPLC (칼럼: 레프로실 125x30; 10 μm , 유량 50 ml/분, MeCN/물/0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 46.4 mg (100% 순도, 이론치의 95%)을 수득하였다.

[4114] LC-MS (방법 3): R_t = 1.82분; MS (ESIpos): m/z = 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4115] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ [ppm]: 1.455 (16.00), 2.074 (9.78), 2.353 (1.20), 2.396 (1.40), 2.911 (1.02), 2.926 (1.06), 2.955 (0.93), 2.970 (0.91), 3.459 (1.18), 3.489 (1.46), 3.669 (0.98), 3.681 (1.16), 3.699 (0.89), 3.711 (0.80), 4.292 (1.02), 5.325 (1.11), 5.332 (1.09), 6.289 (0.85), 6.432 (1.58), 6.574 (0.73), 7.591 (0.69), 7.599 (0.86), 7.611 (1.32), 7.621 (1.33), 7.634 (0.86), 7.641 (0.69), 8.517 (2.07), 8.539 (2.63), 8.693 (2.51), 8.715 (2.03), 8.986 (3.49), 10.038 (2.99).

[4116] 실시예 517

[4117] 7-[(4S)-4-아세트아미도-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4118]

[4119] 디클로로메탄 2.0 ml 중 실시예 151C (25.7 mg, 34.0 μmol)의 초기 충전물에 트리에틸아민 (14 μl , 100 μmol)을 첨가하였다. 아세트릴 클로라이드 (2.9 μl , 41 μmol)를 반응 혼합물에 0°C에서 천천히 첨가한 다음, 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 아세토니트릴/물로 희석하고, 정제용 RP-HPLC (칼럼: 레프로실 125x30; 10 μm , 유량: 50 ml/분, MeCN/물/0.1% TFA)에 의해 정제하

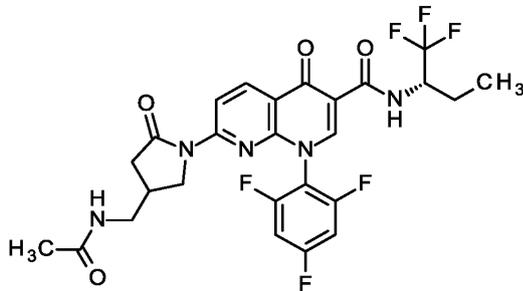
였다. 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 16.6 mg (100% 순도, 이론치의 86%)을 수득하였다.

[4120] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.77$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 570$ [M+H]⁺

[4121] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]: 0.964 (3.36), 0.982 (6.75), 1.000 (3.60), 1.633 (0.51), 1.655 (0.80), 1.667 (0.95), 1.691 (0.94), 1.710 (0.66), 1.776 (16.00), 1.876 (0.94), 1.885 (0.96), 1.895 (1.03), 1.911 (0.83), 2.404 (1.58), 2.453 (2.17), 2.969 (1.38), 2.988 (1.50), 3.012 (1.28), 3.032 (1.25), 3.437 (1.58), 3.463 (1.75), 3.777 (1.40), 3.793 (1.73), 3.806 (1.45), 3.823 (1.29), 4.274 (2.02), 4.765 (1.03), 4.776 (1.01), 7.582 (1.88), 7.603 (3.43), 7.625 (1.86), 8.328 (2.08), 8.344 (2.05), 8.510 (2.75), 8.532 (3.34), 8.723 (3.32), 8.745 (2.77), 9.073 (4.94), 10.091 (2.30), 10.115 (2.24).

[4122] 실시예 518

[4123] 7-[4-(아세트아미도메틸)-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



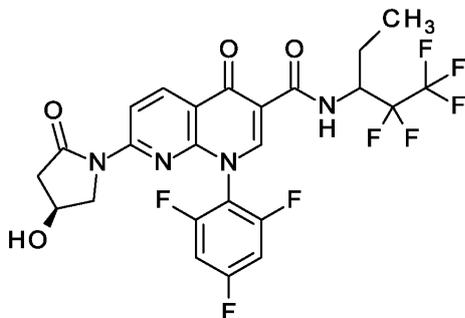
[4124]

[4125] 탄산칼륨 (12.9 mg, 93.6 μ mol), 아세트산팔라듐 (II) (2.80 mg, 12.5 μ mol) 및 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)크산텐 (7.22 mg, 12.5 μ mol)을 디옥산 3.0 ml 중에서 아르곤 하에 실온에서 10분 동안 교반하였다. 이어서, 115A로부터의 화합물 (29.0 mg, 62.4 μ mol) 및 실시예 152A로부터의 화합물 (11.7 mg)을 첨가하고, 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반하였다. 혼합물을 직접 정제용 RP-HPLC (칼럼: 레프로실 125x30; 10 μ , 유량: 50 ml/분, MeCN/물, 0.1% TFA)에 의해 정제하였다. 휘발성 구성성분을 감압 하에 제거하고, 잔류물을 고진공 하에 건조시켰다. 이와 같이 하여 표제 화합물 1.70 mg (100% 순도, 이론치의 5%)을 수득하였다.

[4126] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.97$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 584$ [M+H]⁺

[4127] 실시예 519

[4128] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1,2,2-펜타플루오로펜탄-3-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)

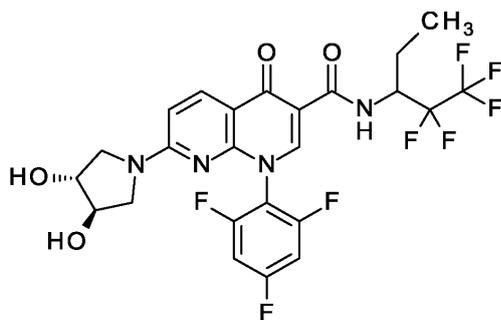


[4129]

[4130] GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 1.18 g (2.81 mmol)을 DMF 8.0 ml 중 HATU 1.28 g (3.37 mmol) 및 DIPEA 2.0 ml (11.0 mmol)의 존재 하에 실시예 153B로부터의 화합물 300 mg (1.40 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 528 mg의 표제 화합물 (이론치의 33%,

100% 순도)을 수득하였다.

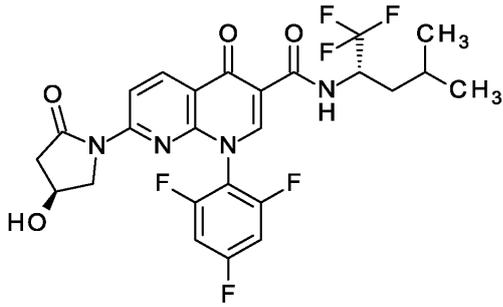
- [4131] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.00$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 579$ $[M+H]^+$
- [4132] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.16 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.56-7.67 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.82-4.96 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).
- [4133] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 523 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IE 5 μ m 250 x 20 mm; 용리액: 80% n-헵탄, 20% 이소프로판올; 온도: 30°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [4134] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 249 mg (이론치의 15%, 100% 순도)의 실시예 520으로부터의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 11.07$ 분 및 241 mg (이론치의 15%, 100% 순도)의 실시예 521로부터의 부분입체이성질체 2 (99% de) $R_t = 13.85$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IE 5 μ m 250 x 4.6 mm; 용리액: 80% 이소헥산, 20% 이소프로판올; 온도: 30°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]
- [4135] 실시예 520
- [4136] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1,2,2-펜타플루오로펜탄-3-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [4137] LC-MS (방법1): $R_t = 1.08$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 579$ $[M+H]^+$
- [4138] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.16 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.56-7.67 (m, 2H), 5.34 (d, 1H), 4.82-4.95 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.62-1.64 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).
- [4139] 실시예 521
- [4140] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1,2,2-펜타플루오로펜탄-3-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [4141] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.08$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 579$ $[M+H]^+$
- [4142] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.16 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.57-7.67 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.82-4.96 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).
- [4143] 실시예 522
- [4144] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1,2,2-펜타플루오로펜탄-3-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



- [4145]
- [4146] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 947 mg (2.25 mmol)을 DMF 6.4 ml 중 HATU 1.03 g (2.70 mmol) 및 DIPEA 1.6 ml (9.00 mmol)의 존재 하에 실시예 153B로부터의 화합물 300 mg (1.40 mmol)과 반응시켰다. 조 생

성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 477 mg의 표제 화합물 (이론치의 37%, 100% 순도)을 수득하였다.

- [4147] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.83$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 581$ [M+H]⁺
- [4148] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.48 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.80-4.93 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 1.60-1.72 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).
- [4149] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 472 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IA 5 μ m 250 x 15 mm; 용리액: 85% n-헵탄, 20% 이소프로판올; 온도: 30°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [4150] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 203 mg (이론치의 16%, 100% 순도)의 실시예 523으로부터의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 12.94$ 분 및 209 mg (이론치의 16%, 100% 순도)의 실시예 524로부터의 부분입체이성질체 2 (99% de) $R_t = 15.48$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IA 5 μ m 250 x 4.6 mm; 용리액: 80% 이소헥산, 20% 이소프로판올; 온도: 25°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]
- [4151] 실시예 523
- [4152] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1,2,2-펜타플루오로펜탄-3-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [4153] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.83$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 581$ [M+H]⁺
- [4154] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.48 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.80-4.93 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.87-1.97 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).
- [4155] 실시예 524
- [4156] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1,2,2-펜타플루오로펜탄-3-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [4157] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.83$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 581$ [M+H]⁺
- [4158] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.48 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.79-4.93 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.20-3.29 (m, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.86-1.97 (m, 1H), 1.59-1.72 (m, 1H), 0.96 (t, 3H).
- [4159] 실시예 525
- [4160] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4161]

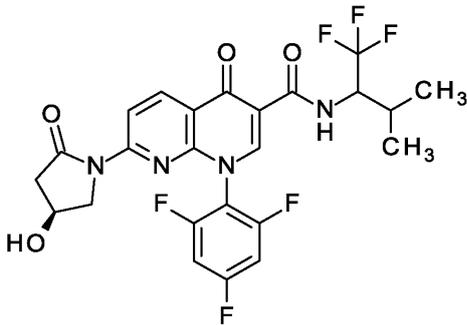
[4162] GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 DMF 460 μl 중 HATU 54.4 mg (143 μmol) 및 DIPEA 62 μl (360 μmol)의 존재 하에 2R)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-아민 히드록로라이드 27.4 mg (143 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 50.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 76%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4163] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.10$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 557$ [M+H]⁺

[4164] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.10 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.80-4.90 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 1.64-1.75 (m, 2H), 1.54-1.62 (m, 1H), 0.95 (d, 3H), 0.90 (d, 3H).

[4165] 실시예 526

[4166] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4167]

[4168] GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 80.0 mg (191 μmol)을 DMF 1.4 ml 중 HATU 87.1 mg (229 μmol) 및 DIPEA 100 μl (570 μmol)의 존재 하에 1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-아민 32.3 mg (229 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 81.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 79%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4169] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.97$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 543$ [M+H]⁺

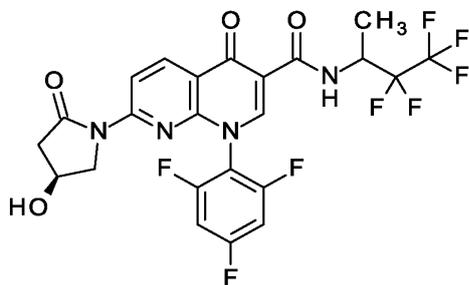
[4170] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.32 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 5.33 (dd, 1H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.98 (d, 3H).

[4171] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 68.0 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 50% n-헵탄, 50% 이소프로판올; 온도: 40°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[4172] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 31.0 mg (이론치의 30%, 100% 순도)의 실시예 527로부터의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 4.55$ 분 및 31.0 mg (이론치의 30%, 100% 순도)의 실시예 528로부터의 부분입체이성질체 2 (99% de) $R_t = 6.48$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX-H 5 μm 250 x 4.6

mm; 용리액: 50% 이소헥산, 50% 이소프로판올; 온도: 45°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]

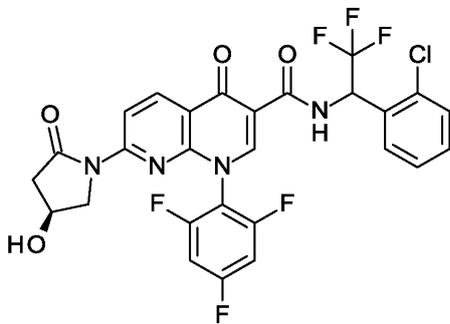
- [4173] 실시예 527
- [4174] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [4175] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.94$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 543$ [M+H]⁺
- [4176] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.32 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 5.34 (d, 1H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (br d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (br d, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.98 (d, 3H).
- [4177] 실시예 528
- [4178] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [4179] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.95$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 543$ [M+H]⁺
- [4180] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.32 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.74-4.84 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H), 3.48 (br d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (br d, 1H), 2.22-2.31 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.98 (d, 3H).
- [4181] 실시예 529
- [4182] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[3,3,4,4-테트라플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



- [4183]
- [4184] GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 500 mg (1.19 mmol)을 DMF 5.0 ml 중 HATU 544 mg (1.43 mmol) 및 DIPEA 830 μ l (4.80 mmol)의 존재 하에 화합물 147B 262 mg (1.31 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 498 mg의 표제 화합물 (이론치의 74%, 100% 순도)을 수득하였다.
- [4185] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.91$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 565$ [M+H]⁺
- [4186] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.24 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (dd, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 5.33 (t, 1H), 4.97-5.11 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 1H), 2.94 (ddd, 1H), 2.37 (br d, 1H), 1.41 (d, 3H).
- [4187] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 492 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AD-H 5 μ m 250 x 20 mm; 용리액: 80% n-헵탄, 20% 이소프로판올; 온도: 23°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [4188] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 200.4 mg (이론치의 30%, 100% 순도)의 실시예 530으로부터의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 6.05$ 분 및 199 mg (이론치의 30%, 100% 순도)의 실시예 531로부터의 부분입체이성질체 2 (99% de) $R_t = 8.82$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 AD-3 3 μ m 50 x 4.6 mm;

용리액: 80% 이소헥산, 20% 이소프로판올; UV 검출: 220 nm].

- [4189] 실시예 530
- [4190] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [4191] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.89$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 565 [M+H]^+$
- [4192] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.24 (d, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.54-7.69 (m, 2H), 5.34 (d, 1H), 4.98-5.12 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (br d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.38 (br d, 1H), 1.41 (d, 3H).
- [4193] 실시예 531
- [4194] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [4195] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.90$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 565 [M+H]^+$
- [4196] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.24 (d, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 5.33 (d, 1H), 4.98-5.12 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (br d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.37 (br d, 1H), 1.41 (d, 3H).
- [4197] 실시예 532
- [4198] N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



- [4199]
- [4200] GP1에 따라서, 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 50.0 mg (119 μ mol)을 DMF 460 μ l 중 HATU 54.4 mg (143 μ mol) 및 DIPEA 62 μ l (360 μ mol)의 존재 하에 1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄아민 30.0 mg (143 μ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 41.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 58%, 100% 순도)을 수득하였다.
- [4201] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.14$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 611 [M+H]^+$
- [4202] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 11.21 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.44-7.70 (m, 6H), 6.42-6.51 (m, 1H), 5.30-5.37 (m, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.65-3.72 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.94 (ddd, 1H), 2.38 (d, 1H).
- [4203] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 35.8 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: YMC 키랄아트 아밀로스 SA 5 μ m 250 x 30 mm; 용리액: 60% n-헵탄, 40% 이소프로판올; 온도: 30°C; 유량: 30 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [4204] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 15.0 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 6.50$ 분 및 15.0

mg (99% de)의 부분입체이성질체 2 Rt = 8.62분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: YMC 키랄아트 아밀로스 SA 5 μ m 250 x 4.6 mm; 용리액: 60% 이소헥산, 40% 이소프로판올; 온도: 30°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[4205] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125*40 mm, 용매: 아세토니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하고, 13.4 mg의 실시예 533으로부터의 표제 화합물 (이론치의 19%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4206] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125*40 mm, 용매: 아세토니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하고, 13.2 mg의 실시예 534로부터의 표제 화합물 (이론치의 18%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4207] 실시예 533

[4208] N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 1)

[4209] LC-MS (방법 1): Rt = 1.13분; MS (ESIpos): m/z = 611 [M+H]⁺

[4210] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.21 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.46-7.70 (m, 6H), 6.42-6.51 (m, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (br d, 1H).

[4211] 실시예 534

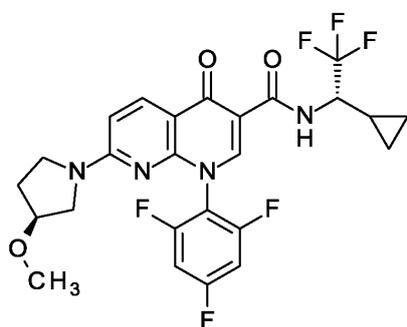
[4212] N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 2)

[4213] LC-MS (방법 1): Rt = 1.13분; MS (ESIpos): m/z = 611 [M+H]⁺

[4214] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.21 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.48-7.66 (m, 6H), 6.42-6.51 (m, 1H), 5.34 (d, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.47 (br d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.38 (br d, 1H).

[4215] 실시예 535

[4216] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3S)-3-메톡시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[4217]

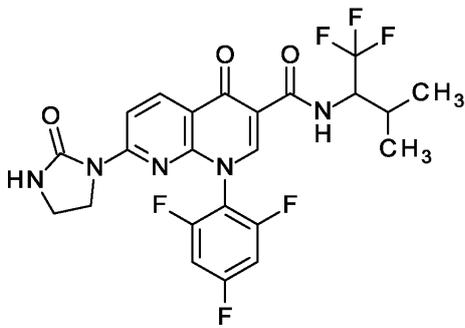
[4218] GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 60.0 mg (126 μ mol)을 DMF 700 μ l 중 (3S)-3-메톡시피롤리딘 히드로클로라이드 22.6 mg (164 μ mol) 및 DIPEA 99 μ l (570 μ mol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 58.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 85%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4219] LC-MS (방법 3): Rt = 2.27분; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H]⁺

[4220] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.56 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H), 6.79 (d, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.94-4.11 (m, 1H), 3.48-3.60 (m, 1.5H), 3.37-3.47 (m, 0.5H), 3.16-3.28 (m, 4.5H), 3.04-3.14 (m, 0.5H), 1.89-2.15 (m, 2H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.31-0.38 (m, 1H).

[4221] 실시예 536

[4222] 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (라세미체)



[4223]

[4224] GP1에 따라서, 실시예 113A로부터의 화합물 80.0 mg (198 μmol)을 DMF 1.4 ml 중 HATU 90.3 mg (237 μmol) 및 DIPEA 100 μl (590 μmol)의 존재 하에 1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-아민 33.5 mg (237 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 68.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 66%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4225] LC-MS (방법 3): R_t = 2.03분; MS (ESIpos): m/z = 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4226] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.41 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (t, 2H), 4.73-4.83 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.97 (d, 3H).

[4227] 표제 화합물 (라세미체) 57.0 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IE 5 μm 250 x 30 mm; 용리액: 70% n-헵탄, 20% 이소프로판올; 온도: 23°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 257 nm)에 의해 거울상이성질체로 분리하였다.

[4228] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 23.1 mg의 거울상이성질체 1 (R_t = 14.57분 및 24.4 mg (96% de)의 거울상이성질체 2 R_t = 18.53분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 80% n-헵탄, 20% 이소프로판올; 온도: 30°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 255 nm]

[4229] 거울상이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μm , 125*40 mm, 용매: 아세토니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하고, 11.0 mg의 실시예 537로부터의 표제 화합물 (이론치의 11%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4230] 거울상이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μm , 125*40 mm, 용매: 아세토니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하고, 12.9 mg의 실시예 538로부터의 표제 화합물 (이론치의 12%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4231] 실시예 537

[4232] 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (거울상이성질체 1)

[4233] LC-MS (방법 3): R_t = 2.01분; MS (ESIpos): m/z = 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4234] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.42 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (t, 2H), 4.73-4.84 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 3.35 (br t, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.97 (d, 3H).

[4235] 실시예 538

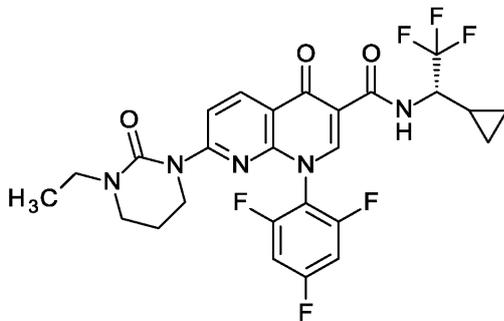
[4236] 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)

[4237] LC-MS (방법 3): R_t = 2.01분; MS (ESIpos): m/z = 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4238] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.41 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 (t, 2H), 4.72-4.84 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.31-3.39 (m, 2H), 2.21-2.30 (m, 1H), 1.04 (d, 3H), 0.97 (d, 3H).

[4239] 실시예 539

[4240] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-(3-에틸-2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4241]

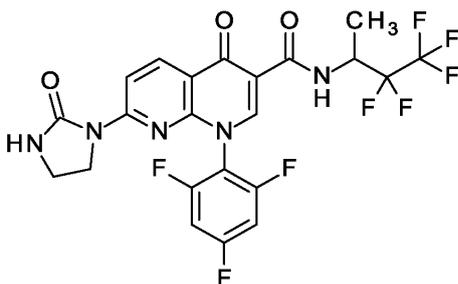
[4242] GP2에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 60.0 mg (126 μmol)을 1,4-디옥산 600 μl 중 탄산칼륨 26.1 mg (189 μmol), 아세트산팔라듐 5.66 mg (25.2 μmol) 및 Xantphos 14.6 mg (25.2 μmol)의 존재 하에 1-에틸테트라히드로피리미딘-2(1H)-온 19.4 mg (151 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물 /0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 25.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 35%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4243] LC-MS (방법 1): R_t = 1.20분; MS (ESIpos): m/z = 568 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4244] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.33 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.56-7.62 (m, 2H), 4.31-4.44 (m, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.32-3.39 (m, 3H), 1.87-1.94 (m, 2H), 1.18-1.27 (m, 1H), 1.08 (t, 3H), 0.53-0.70 (m, 3H), 0.30-0.38 (m, 1H).

[4245] 실시예 540

[4246] 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (라세미체)



[4247]

[4248] GP1에 따라서, 실시예 113A로부터의 화합물 500 mg (1.24 mmol)을 DMF 4.6 ml 중 HATU 564 mg (1.48 mmol) 및 DIPEA 650 μ l (3.70 mmol)의 존재 하에 실시예 147B로부터의 화합물 282 mg (1.73 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 361 mg의 표제 화합물 (이론치의 53%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4249] LC-MS (방법 3): R_t = 1.97분; MS (ESIpos): m/z = 550 [M+H]⁺

[4250] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.33 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.97-5.11 (m, 1H), 3.54-3.65 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.41 (d, 3H).

[4251] 표제 화합물 (라세미체) 358 mg을 키랄 SFC (정제용 SFC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OD-H 5 μ m 250 x 20 mm; 용리액: 88% 이산화탄소, 12% 이소프로판올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; UV 검출: 210 nm)에 의해 거울상이성질체로 분리하였다.

[4252] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 111 mg (이론치의 16%, 100% 순도)의 실시예 541로부터의 거울상이성질체 1 (99% ee) R_t = 11.45분 및 124 mg (이론치의 18%, 100% 순도)의 실시예 542로부터의 거울상이성질체 2 (99% ee) R_t = 13.60분을 수득하였다. [분석용 SFC: 칼럼: OD; 용리액: 80% 이산화탄소, 20% 이소프로판올; 유량: 3.0 ml/분; UV 검출: 210 nm].

[4253] 실시예 541

[4254] 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)

[4255] LC-MS (방법 3): R_t = 1.97분; MS (ESIpos): m/z = 550 [M+H]⁺

[4256] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.33 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.97-5.10 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.41 (d, 3H).

[4257] 실시예 542

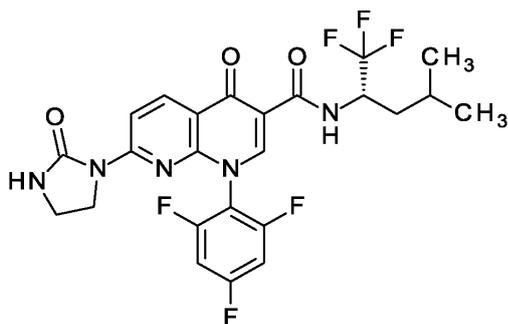
[4258] 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)

[4259] LC-MS (방법 3): R_t = 1.96분; MS (ESIpos): m/z = 550 [M+H]⁺

[4260] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.33 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.97-5.10 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.41 (d, 3H).

[4261] 실시예 543

[4262] 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4263]

[4264] GP1에 따라서, 실시예 113A로부터의 화합물 26.0 mg (64.3 μ mol)을 DMF 250 μ l 중 HATU 29.3 mg (77.2 μ

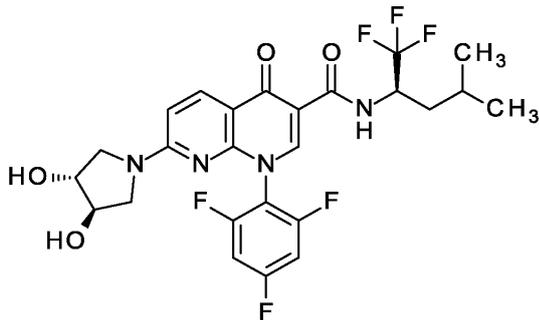
mol) 및 DIPEA 34 μ l (190 μ mol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-아민 12.0 mg (77.2 μ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 22.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 65%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4265] LC-MS (방법 3): R_t = 2.16분; MS (ESIpos): m/z = 542 [M+H]⁺

[4266] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.20 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.78-4.89 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 2H), 1.54-1.73 (m, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.90 (d, 3H).

[4267] 실시예 544

[4268] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4269]

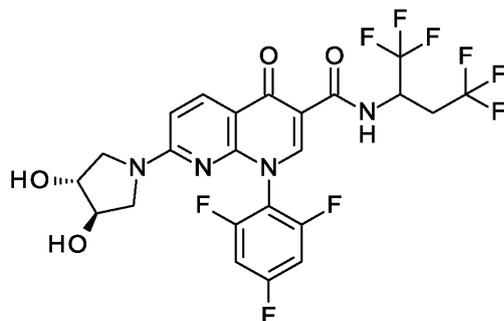
[4270] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μ mol)을 DMF 750 μ l 중 HATU 54.1 mg (142 μ mol) 및 DIPEA 62 μ l (360 μ mol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-아민 22.1 mg (142 μ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 47.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 67%, 94% 순도)을 수득하였다.

[4271] LC-MS (방법 3): R_t = 1.93분; MS (ESIpos): m/z = 559 [M+H]⁺

[4272] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.42 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.77-4.88 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.34 (br d, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.52-1.72 (m, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.89 (d, 3H).

[4273] 실시예 545

[4274] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-N-[1,1,1,4,4,4-헥사플루오로부탄-2-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4275]

[4276] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 40.0 mg (94.9 μ mol)을 DMF 350 μ l 중 HATU 43.3 mg (114 μ mol) 및 DIPEA 50 μ l (280 μ mol)의 존재 하에 1,1,1,4,4,4-헥사플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드 28.9 mg

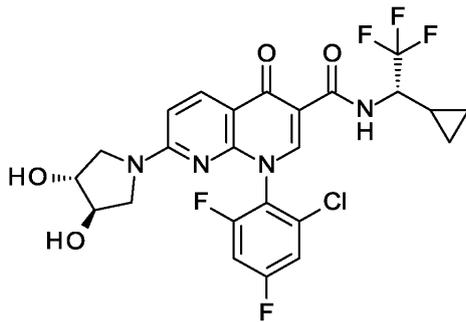
(133 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 32.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 58%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4277] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.70$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 585$ [M+H]⁺

[4278] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.71 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.10-5.28 (m, 2H), 4.03-4.06 (m, 1H), 3.91-3.94 (m, 1H), 3.58-3.64 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 2H), 3.02-3.14 (m, 2H), 2.91-3.01 (m, 1H).

[4279] 실시예 546

[4280] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (회전장애이성질체 혼합물)



[4281]

[4282] GP3에 따라서, 실시예 110A로부터의 화합물 50.0 mg (102 μmol)을 DMF 500 μl 중 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 히드록로라이드 17.0 mg (122 μmol) 및 DIPEA 62 μl (360 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 51.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 91%로부터의 화합물, 100% 순도)을 수득하였다.

[4283] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.76$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 559$ [M+H]⁺

[4284] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.59 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.66-7.76 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.20-5.26 (m, 1H), 5.12-5.17 (m, 1H), 4.32-4.43 (m, 1H), 4.01-4.08 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.16-3.26 (m, 1H), 2.97-3.08 (m, 1H), 1.14-1.25 (m, 1H), 0.49-0.69 (m, 3H), 0.34 (dt, 1H).

[4285] 표제 화합물 (회전장애이성질체 혼합물) 30.0 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 75% n-헵탄, 25% 이소프로판올; 온도: 40°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 회전장애이성질체로 분리하였다.

[4286] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 14.0 mg (이론치의 25%, 100% 순도)의 실시예 547로부터의 회전장애이성질체 1 (99% de) $R_t = 6.08$ 분 및 13.0 mg (이론치의 23%, 100% 순도)의 실시예 548로부터의 회전장애이성질체 2 (99% de) $R_t = 8.82$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX-H 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 70% 이소헵산, 30% 이소프로판올; 온도: 35°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[4287] 실시예 547

[4288] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (회전장애이성질체 1)

[4289] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.77$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 559$ [M+H]⁺

[4290] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.59 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.66-7.76 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.19-5.26 (m, 1H), 5.10-5.19 (m, 1H), 4.33-4.44 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 1H), 3.87-3.96 (m, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.17-3.25 (m, 1H), 3.01 (br d, 1H), 1.15-1.28 (m, 1H), 0.49-

0.69 (m, 3H), 0.29-0.38 (m, 1H).

[4291]

실시예 548

[4292]

1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (회전장애이성질체 2)

[4293]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.77$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 559$ [M+H]⁺

[4294]

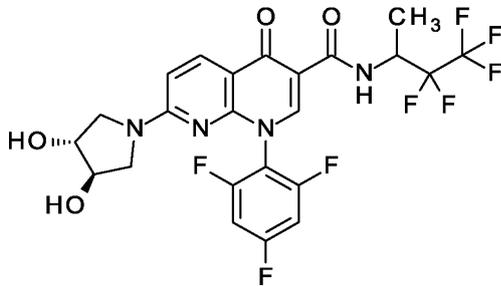
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.59 (d, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.66-7.77 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.19-5.25 (m, 1H), 5.12-5.19 (m, 1H), 4.32-4.42 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.20 (br dd, 1H), 3.04 (br d, 1H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.50-0.70 (m, 3H), 0.31-0.39 (m, 1H).

[4295]

실시예 549

[4296]

7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4297]

[4298]

GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 500 mg (1.19 mmol)을 DMF 5.0 ml 중 HATU 541 mg (1.42 mmol) 및 DIPEA 830 μ l (4.70 mmol)의 존재 하에 실시예 147B로부터의 화합물 260 mg (1.31 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 399 mg의 표제 화합물 (이론치의 59%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4299]

LC-MS (방법 1): $R_t = 0.93$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 567$ [M+H]⁺

[4300]

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.56 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (t, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.96-5.07 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (dt, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.39 (d, 3H).

[4301]

표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 395 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AD-H 5 μ m 250 x 20 mm; 용리액: 80% n-헵탄, 20% 이소프로판올; 온도: 23°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[4302]

이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 164.7 mg (이론치의 24%, 100% 순도)의 실시예 550으로부터의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 4.52$ 분 및 163.7 mg (이론치의 24%, 100% 순도)의 실시예 551로부터의 부분입체이성질체 2 (97% de) $R_t = 6.81$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AD-3 3 μ m 50 x 4.6 mm; 용리액: 80% n-헵탄, 20% 이소프로판올; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[4303]

실시예 550

[4304]

7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 1)

[4305]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.72$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 567$ [M+H]⁺

[4306] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.56 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.95-5.09 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.33 (br d, 1H), 3.24 (dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.39 (d, 3H).

[4307] 실시예 551

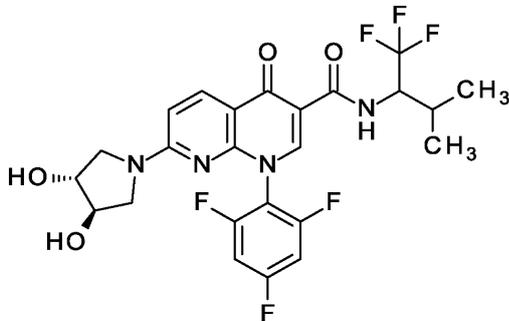
[4308] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[4309] LC-MS (방법 3): R_t = 1.72분; MS (ESIpos): m/z = 567 [M+H] $^+$

[4310] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.56 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.96-5.09 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 1.39 (d, 3H).

[4311] 실시예 552

[4312] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4313]

[4314] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 80 mg (190 μmol)을 DMF 1.4 ml 중 HATU 86.6 mg (228 μmol) 및 DIPEA 99 μl (570 μmol)의 존재 하에 1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-아민 32.2 mg (228 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 73.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 71%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4315] LC-MS (방법 3): R_t = 1.76분; MS (ESIpos): m/z = 545 [M+H] $^+$

[4316] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.62 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.57 (br t, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (t, 1H), 5.14 (t, 1H), 4.71-4.81 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.96 (d, 3H).

[4317] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 51.0 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 80% n-헵탄, 20% 이소프로판올; 온도: 23°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 270 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

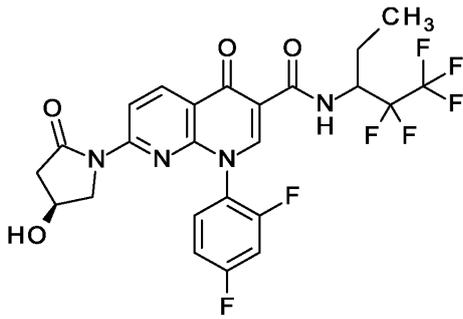
[4318] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 7.40 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) R_t = 7.55분 및 7.30 mg의 부분입체이성질체 2 (96% de) R_t = 9.20분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IE-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 80% n-헵탄, 20% 이소프로판올; 온도: 30°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[4319] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125*40 mm, 용매: 아세토니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하고, 2.40 mg의 실시예 553으로부터의 표제 화합물 (이론치의 2.3%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4320] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μm , 125*40 mm, 용매: 아세토니트

릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하고, 2.30 mg의 실시예 554로부터의 표제 화합물 (이론치의 2.2%, 100% 순도) 을 수득하였다.

- [4321] 실시예 553
- [4322] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)
- [4323] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.77$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 545$ [M+H]⁺
- [4324] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.62 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.71-4.82 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.03 (d, 3H), 0.97 (d, 3H).
- [4325] 실시예 554
- [4326] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1-트리플루오로-3-메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)
- [4327] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.77$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 545$ [M+H]⁺
- [4328] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.62 (br d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.30 (br d, 1H), 7.56 (br t, 2H), 6.78 (br d, 1H), 5.19-5.26 (m, 1H), 5.12-5.19 (m, 1H), 4.72-4.81 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 1H), 3.07 (br d, 1H), 2.19-2.29 (m, 1H), 1.03 (br d, 3H), 0.97 (br d, 3H).
- [4329] 실시예 555
- [4330] N-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드
-
- [4331]
- [4332] GP2에 따라서, 실시예 154A로부터의 화합물 60.0 mg (119 μ mol)을 1,4-디옥산 1.2 ml 중 탄산칼륨 24.7 mg (179 μ mol), 아세트산팔라듐 5.35 mg (23.8 μ mol) 및 Xantphos 13.8 mg (23.8 μ mol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 14.5 mg (143 μ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 42.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 62%, 100% 순도)을 수득하였다.
- [4333] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.99$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 569$ [M+H]⁺
- [4334] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.03 (d, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.59-7.67 (m, 2H), 6.33-6.43 (m, 1H), 5.34 (d, 1H), 4.27-4.32 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.48 (d, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.38 (d, 1H).
- [4335] 실시예 556
- [4336] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1,2,2-펜타플루오로펜탄-3-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4337]

[4338] GP1에 따라서, 실시예 63A로부터의 화합물 100 mg (249 μmol)을 DMF 1.0 ml 중 HATU 114 mg (299 μmol) 및 DIPEA 170 μl (1000 μmol)의 존재 하에 실시예 153B로부터의 화합물 63.9 mg (299 μmol) 과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 123 mg의 표제 화합물 (이론치의 88%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4339] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.96$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 561$ [M+H]⁺

[4340] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.27 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (br dd, 1H), 7.83-7.94 (m, 1H), 7.63 (br t, 1H), 7.37 (br t, 1H), 5.27-5.37 (m, 1H), 4.82-4.96 (m, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 3.66 (td, 1H), 3.47 (br t, 1H), 2.88-3.00 (m, 1H), 2.37 (br dd, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.97 (br t, 3H).

[4341] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 95.0 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IE 5 μm 250 x 30 mm; 용리액: 70% n-헥탄, 20% 이소프로판올; 온도: 23°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분 입체이성질체로 분리하였다.

[4342] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 35.1 mg (이론치의 25%, 100% 순도)의 실시예 557로부터의 부분 입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 7.05$ 분 및 34.9 mg (이론치의 25%, 100% 순도)의 실시예 558로부터의 부분입체 이성질체 2 (99% de) $R_t = 9.72$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IE-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 80% n-헥탄, 20% 이소프로판올; 온도: 30°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[4343] 실시예 557

[4344] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1,2,2-펜타플루오로펜탄-3-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[4345] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.97$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 561$ [M+H]⁺

[4346] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.27 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.83-7.94 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 1H), 5.28-5.37 (m, 1H), 4.83-4.96 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.66 (td, 1H), 3.47 (br t, 1H), 2.89-2.99 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

[4347] 실시예 558

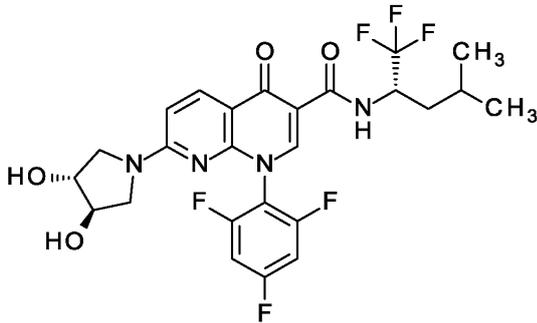
[4348] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1,1,1,2,2-펜타플루오로펜탄-3-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[4349] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.97$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 561$ [M+H]⁺

[4350] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.27 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.84-7.92 (m, 1H), 7.63 (br t, 1H), 7.37 (br t, 1H), 5.18-5.43 (m, 1H), 4.82-4.96 (m, 1H), 4.28 (br t, 1H), 3.59-3.72 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 2.94 (ddd, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 1.88-1.99 (m, 1H), 1.62-1.74 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

[4351] 실시예 559

[4352] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[4353]

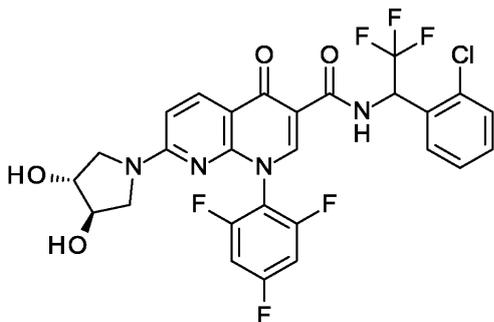
[4354] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 DMF 750 μl 중 HATU 54.1 mg (142 μmol) 및 DIPEA 62 μl (360 μmol)의 존재 하에 (2R)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-아민 22.1 mg (142 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 47.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 72%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4355] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.93$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 559$ [M+H]⁺

[4356] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.42 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.77-4.88 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.34 (br d, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.52-1.72 (m, 3H), 0.95 (d, 3H), 0.89 (d, 3H).

[4357] 실시예 560

[4358] N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4359]

[4360] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 DMF 460 μl 중 HATU 54.1 mg (142 μmol) 및 DIPEA 62 μl (360 μmol)의 존재 하에 1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄아민 29.8 mg (142 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 44.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 61%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4361] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.97$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 613$ [M+H]⁺

[4362] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.56 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.48-7.64 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 6.40-6.49 (m, 1H), 5.08-5.30 (m, 2H), 4.03-4.07 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 1H), 0.97-1.04 (m, 2H).

[4363] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 37.6 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX-H 5 μm

250 x 20 mm; 용리액: 45% n-헵탄, 55% 이소프로판올; 온도: 40°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[4364] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 14.0 mg (이론치의 19%, 100% 순도)의 실시예 561로부터의 부분입체이성질체 1 (99% de) Rt = 4.83분 및 15.0 mg (이론치의 20%, 100% 순도)의 실시예 562로부터의 부분입체이성질체 2 (99% de) Rt = 6.63분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX-H 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 50% 이소헥산, 50% 이소프로판올; 온도: 45°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[4365] 실시예 561

[4366] N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 1)

[4367] LC-MS (방법 3): Rt = 1.95분; MS (ESIpos): m/z = 613 [M+H]⁺

[4368] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.56 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.48-7.64 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 6.40-6.49 (m, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.24 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H).

[4369] 실시예 562

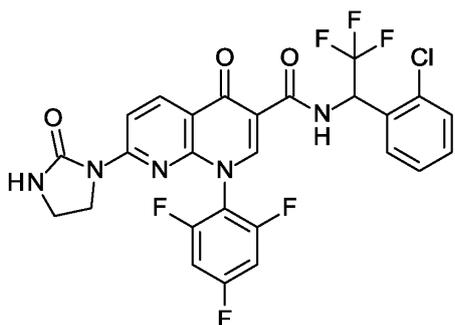
[4370] N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 2)

[4371] LC-MS (방법 3): Rt = 1.96분; MS (ESIpos): m/z = 613 [M+H]⁺

[4372] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.56 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.48-7.64 (m, 6H), 6.80 (d, 1H), 6.40-6.49 (m, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.06 (d, 1H).

[4373] 실시예 563

[4374] N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (라세미체)



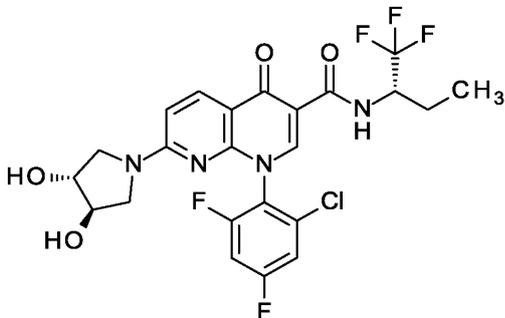
[4375]

[4376] GP1에 따라서, 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 (실시예 113A) 50.0 mg (124 μmol)을 DMF 480 μl 중 HATU 56.4 mg (148 μmol) 및 DIPEA 65 μl (370 μmol)의 존재 하에 1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에탄아민 31.1 mg (148 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 50.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 69%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4377] LC-MS (방법 1): Rt = 1.16분; MS (ESIpos): m/z = 596 [M+H]⁺

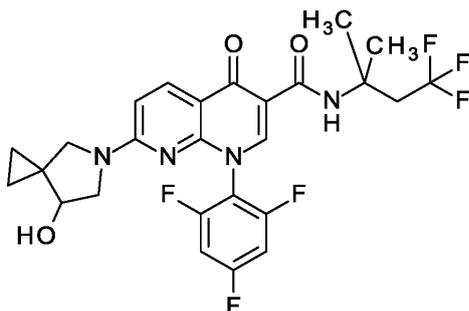
[4378] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.32 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.48-7.69 (m, 7H), 6.41-6.50 (m, 1H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 2H).

- [4379] 표제 화합물 (라세미체) 40.4 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 AZ-H 5 μ m 250 x 20 mm; 용리액: 25% n-헵탄, 75% 이소프로판올; 온도: 25°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 210 nm)에 의해 거울상이성질체로 분리하였다.
- [4380] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 19.3 mg의 거울상이성질체 1 (99% ee) Rt = 8.40분 및 16.8 mg의 거울상이성질체 2 (99% ee) Rt = 17.95분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 키랄텍 AZ-3 3 μ m; 용리액: 50% 이소헥산, 50% 이소프로판올; UV 검출: 220 nm].
- [4381] 거울상이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μ m, 125*40 mm, 용매: 아세토니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하고, 11.5 mg의 실시예 564로부터의 표제 화합물 (이론치의 16%, 97% 순도)을 수득하였다.
- [4382] 거울상이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토텍스 C18, 10 μ m, 125*40 mm, 용매: 아세토니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하고, 9.30 mg의 실시예 565로부터의 표제 화합물 (이론치의 13%, 100% 순도)을 수득하였다.
- [4383] 실시예 564
- [4384] N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)
- [4385] LC-MS (방법 4): Rt = 3.81분; MS (ESIpos): m/z = 596 [M+H]⁺
- [4386] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.32 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.49-7.68 (m, 7H), 6.42-6.49 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.33-3.37 (m, 2H).
- [4387] 실시예 565
- [4388] N-[1-(2-클로로페닐)-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)
- [4389] LC-MS (방법 3): Rt = 2.17분; MS (ESIpos): m/z = 596 [M+H]⁺
- [4390] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.32 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.49-7.68 (m, 7H), 6.42-6.49 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H).
- [4391] 실시예 566
- [4392] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (회전장애이성질체 혼합물)



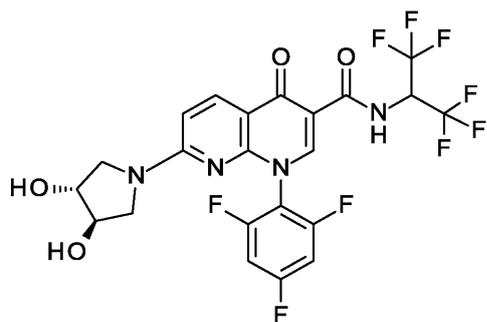
- [4393]
- [4394] GP3에 따라서, 실시예 108C로부터의 화합물 50.0 mg (104 μ mol)을 DMF 500 μ l 중 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 히드록로라이드 17.4 mg (125 μ mol) 및 DIPEA 63 μ l (360 μ mol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 50.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 88%, 100% 순도)을 수득하였다.

- [4395] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.72$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 547$ [M+H]⁺
- [4396] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.46 (dd, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.67-7.76 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.23 (br d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.17-3.25 (m, 1H), 3.02 (br dd, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.59-1.71 (m, 1H), 0.94-1.00 (m, 3H).
- [4397] 표제 화합물 (회전장애이성질체 혼합물) 30.0 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX-H 5 μ m 250 x 20 mm; 용리액: 75% n-헵탄, 25% 이소프로판올; 온도: 40°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 회전장애이성질체로 분리하였다.
- [4398] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 13.0 mg (이론치의 23%, 100% 순도)의 실시예 567로부터의 회전장애이성질체 1 (99% de) $R_t = 6.73$ 분 및 10.0 mg (이론치의 18%, 100% 순도)의 실시예 568로부터의 회전장애이성질체 2 (99% de) $R_t = 11.48$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX-H 5 μ m 250 x 4.6 mm; 용리액: 70% 이소헵산, 30% 이소프로판올; 온도: 35°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]
- [4399] 실시예 567
- [4400] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (회전장애이성질체 1)
- [4401] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.73$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 547$ [M+H]⁺
- [4402] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.46 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.67-7.76 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.68-4.80 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.61 (dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.22 (br dd, 1H), 3.01 (d, 1H), 1.82-1.94 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).
- [4403] 실시예 568
- [4404] 1-(2-클로로-4,6-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (회전장애이성질체 2)
- [4405] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.73$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 547$ [M+H]⁺
- [4406] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.45 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.68-7.75 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.20 (br dd, 1H), 3.04 (br d, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.59-1.71 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).
- [4407] 실시예 569
- [4408] 7-[7-히드록시-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일]-4-옥소-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (라세미체)



[4409]

- [4410] GP1에 따라서, 실시예 155A로부터의 화합물 80.0 mg (185 μmol)을 DMF 890 μl 중 HATU 84.6 mg (223 μmol) 및 DIPEA 97 μl (560 μmol)의 존재 하에 4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-아민 히드록로라이드 39.5 mg (223 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 80.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 79%, 100% 순도)을 수득하였다.
- [4411] LC-MS (방법 4): $R_t = 3.60$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 555$ [M+H]⁺
- [4412] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.16 (s, 1H), 8.66-8.71 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H), 6.78 (br d, 0.40H), 6.66 (br d, 0.60H), 5.06 (br s, 0.40H), 4.97 (br d, 0.60H), 3.59-3.78 (m, 2H), 3.36-3.49 (m, 1H), 3.10-3.26 (m, 2H), 2.95 (q, 2H), 1.48 (s, 6H), 0.82 (br t, 1H), 0.54-0.62 (m, 2H), 0.48 (br s, 1H).
- [4413] 표제 화합물 (라세미체) 76.6 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: YMC 키랄아트 아밀로스 SA 5 μm 250 x 30 mm; 용리액: 80% n-헵탄, 20% 에탄올; 온도: 25°C; 유량: 30 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 거울상이성질체로 분리하였다.
- [4414] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 30.0 mg (이론치의 29%, 100% 순도)의 실시예 570으로부터의 거울상이성질체 1 (99% ee) $R_t = 9.31$ 분 및 32.0 mg (이론치의 31%, 100% 순도)의 실시예 571로부터의 거울상이성질체 2 (99% ee) $R_t = 11.08$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: YMC 키랄아트 아밀로스 SA 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 80% 이소헵산, 20% 에탄올; 온도: 25°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]
- [4415] 실시예 570
- [4416] 7-[7-히드록시-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일]-4-옥소-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)
- [4417] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.12$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 555$ [M+H]⁺
- [4418] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.16 (s, 1H), 8.66-8.70 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 6.78 (br d, 0.40H), 6.66 (br d, 0.60H), 5.02-5.08 (m, 0.40H), 4.97 (br d, 0.60H), 3.60-3.78 (m, 2H), 3.31-3.47 (m, 2H), 3.20 (br dd, 1H), 2.95 (q, 2H), 1.48 (s, 6H), 0.77-0.87 (m, 1H), 0.53-0.62 (m, 2H), 0.48 (br s, 1H).
- [4419] 실시예 571
- [4420] 7-[7-히드록시-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일]-4-옥소-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)
- [4421] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.12$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 555$ [M+H]⁺
- [4422] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.16 (s, 1H), 8.66-8.70 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 6.78 (br d, 0.40H), 6.66 (br d, 0.60H), 5.07 (br s, 0.40H), 4.97 (br s, 0.60H), 3.60-3.77 (m, 2H), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.20 (br dd, 1H), 2.95 (q, 2H), 1.48 (s, 6H), 0.77-0.86 (m, 1H), 0.54-0.62 (m, 2H), 0.45-0.54 (m, 1H).
- [4423] 실시예 572
- [4424] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-N-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4425]

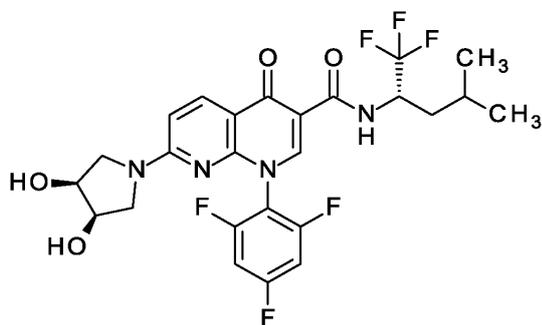
[4426] GP3에 따라서, 실시예 154A로부터의 화합물 60.0 mg (119 μmol)을 DMF 600 μl 중 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 히드로클로라이드 20.0 mg (143 μmol) 및 DIPEA 73 μl (420 μmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 58.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 87%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4427] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.83$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 571$ [M+H]⁺

[4428] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.41 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.24-6.37 (m, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 3.07 (br d, 1H).

[4429] 실시예 573

[4430] 7-[(3R,4S)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4431]

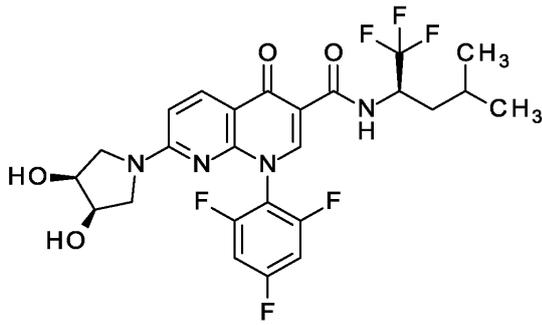
[4432] GP1에 따라서, 실시예 156A로부터의 화합물 60.0 mg (142 μmol)을 DMF 1.2 ml 중 HATU 65.0 mg (171 μmol) 및 DIPEA 74 μl (430 μmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-아민 26.5 mg (171 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 46.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 58%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4433] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.97$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 559$ [M+H]⁺

[4434] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.41 (br d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.99-5.07 (m, 1H), 4.94 (br d, 1H), 4.76-4.88 (m, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.18-3.28 (m, 2H), 2.96-3.05 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 1H), 0.95 (br d, 3H), 0.89 (br d, 3H).

[4435] 실시예 574

[4436] 7-[(3R,4S)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4437]

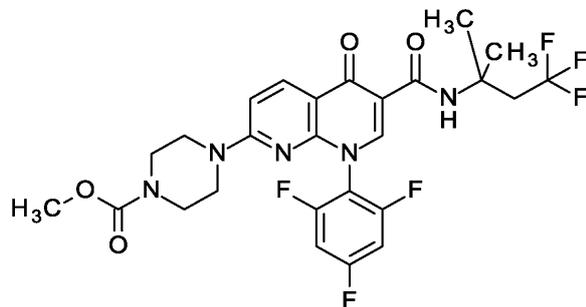
[4438] GP1에 따라서, 실시예 156A로부터의 화합물 60.0 mg (142 μmol)을 DMF 1.2 ml 중 HATU 65.0 mg (171 μmol) 및 DIPEA 74 μl (430 μmol)의 존재 하에 (2R)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-아민 26.5 mg (171 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 18.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 23%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4439] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.97$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 559$ [M+H]⁺

[4440] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.33-10.50 (m, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.19-8.34 (m, 1H), 7.46-7.66 (m, 2H), 6.68-6.84 (m, 1H), 4.78-5.07 (m, 3H), 3.94-4.21 (m, 2H), 3.53-3.66 (m, 1H), 2.95-3.08 (m, 1H), 1.49-1.76 (m, 3H), 0.82-1.02 (m, 6H).

[4441] 실시예 575

[4442] 메틸 4-{5-옥소-6-[(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)카르바모일]-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일}피페라진-1-카르복실레이트



[4443]

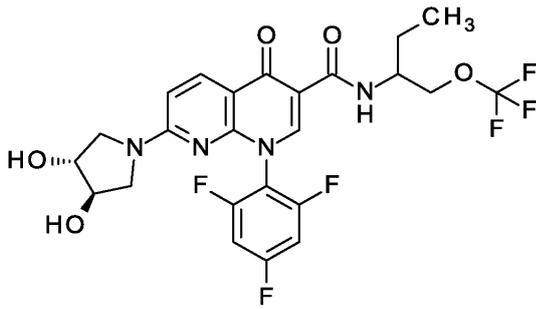
[4444] GP1에 따라서, 실시예 157A로부터의 화합물 70.0 mg (151 μmol)을 DMF 580 μl 중 HATU 69.1 mg (182 μmol) 및 DIPEA 110 μl (610 μmol)의 존재 하에 4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-아민 히드로클로라이드 32.3 mg (182 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 61.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 69%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4445] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.14$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 586$ [M+H]⁺

[4446] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.10 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.56 (t, 2H), 7.11 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.48-3.55 (m, 4H), 3.36-3.43 (m, 4H), 2.95 (q, 2H), 1.48 (s, 6H).

[4447] 실시예 576

[4448] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4449]

[4450] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 500 mg (1.19 mmol)을 DMF 5.0 ml 중 HATU 541 mg (1.42 mmol) 및 DIPEA 830 μ l (4.70 mmol)의 존재 하에 1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-아민 히드로클로라이드 276 mg (1.42 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 389 mg의 표제 화합물 (이론치의 58%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4451] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.94$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 561 [M+H]^+$

[4452] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.08 (br d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.13-4.23 (m, 3H), 4.05 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.53-1.73 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

[4453] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 385 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OZ-H 5 μ m 250 x 20 mm; 용리액: 80% n-헵탄, 20% 이소프로판올; 온도: 23°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[4454] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 119.4 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 5.13$ 분 및 96.4 mg의 부분입체이성질체 2 (95% de) $R_t = 6.74$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 OZ-3 3 μ m 50 x 4.6 mm; 용리액: 80% 이소헥산, 20% 이소프로판올; UV 검출: 220 nm].

[4455] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125*40 mm, 용매: 아세트니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 단리된 물질은 불순물을 함유하였고, 이를 아세트니트릴로부터 추가로 재결정화하고, 흡인 하에 여과하고, 약간의 아세트니트릴로 세척하고, 건조시켰다. 89.3 mg의 실시예 577로부터의 표제 화합물 (이론치의 13%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4456] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125*40 mm, 용매: 아세트니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 단리된 물질은 불순물을 함유하였고, 이를 아세트니트릴로부터 추가로 재결정화하고, 흡인 하에 여과하고, 약간의 아세트니트릴로 세척하고, 건조시켰다. 75.5 mg의 실시예 578로부터의 표제 화합물 (이론치의 11%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4457] 실시예 577

[4458] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[4459] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.92$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 561 [M+H]^+$

[4460] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.04-10.11 (m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.13-4.23 (m, 3H), 4.05 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.54-1.73 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

[4461] 실시예 578

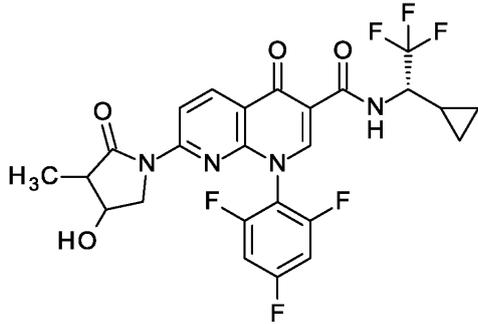
[4462] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[4463] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.92$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 561$ $[M+H]^+$

[4464] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.08 (br d, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.13-4.23 (m, 3H), 4.05 (br s, 1H), 3.89-3.96 (m, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.53-1.73 (m, 2H), 0.94 (t, 3H).

[4465] 실시예 579

[4466] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[4-히드록시-3-메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4467]

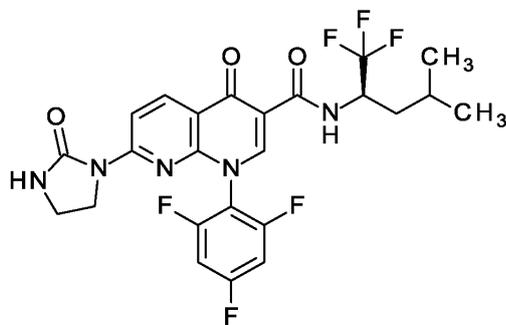
[4468] GP2에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 130 mg (273 μ mol)을 1,4-디옥산 2.4 ml 중 탄산칼륨 56.6 mg (410 μ mol), 아세트산팔라듐 12.3 mg (54.6 μ mol) 및 Xantphos 31.6 mg (54.6 μ mol)의 존재 하에 화합물 158D 37.8 mg (328 μ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 단리된 물질은 불순물을 함유하였고, 이를 아세트니트릴로부터 추가로 재결정화하고, 흡인 하에 여과하고, 약간의 아세트니트릴로 세척하고, 건조시켰다. 79.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 51%, 97% 순도)을 수득하였다.

[4469] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.06$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 555$ $[M+H]^+$

[4470] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.22-10.30 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.51-8.58 (m, 1H), 7.57-7.66 (m, 2H), 5.50 (d, 0.20H), 5.24 (d, 0.80H), 4.40 (sxt, 1H), 4.19 (q, 0.80H), 3.90-3.96 (m, 0.20H), 3.77 (dd, 0.20H), 3.56-3.64 (m, 0.80H), 3.47-3.53 (m, 0.80H), 3.25 (dd, 0.20H), 2.80-2.88 (m, 0.80H), 1.18-1.28 (m, 1H), 1.14 (d, 0.60H), 1.08 (d, 2.40H), 0.52-0.70 (m, 3H), 0.30-0.39 (m, 1H).

[4471] 실시예 580

[4472] 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4473]

[4474] GP1에 따라서, 실시예 113A로부터의 화합물 50.0 mg (124 μ mol)을 DMF 480 μ l 중 HATU 56.4 mg (148 μ mol) 및 DIPEA 65 μ l (370 μ mol)의 존재 하에 (2R)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-아민 23.0 mg (148 μ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 36.2 mg의 표제 화

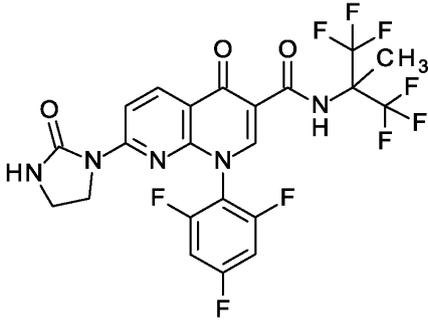
합물 (이론치의 54%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4475] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.16$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 542$ [M+H]⁺

[4476] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.20 (d, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.57 (t, 2H), 4.80-4.89 (m, 1H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.64-1.74 (m, 2H), 1.53-1.62 (m, 1H), 0.95 (d, 3H), 0.90 (d, 3H).

[4477] 실시예 581

[4478] N-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-메틸프로판-2-일)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4479]

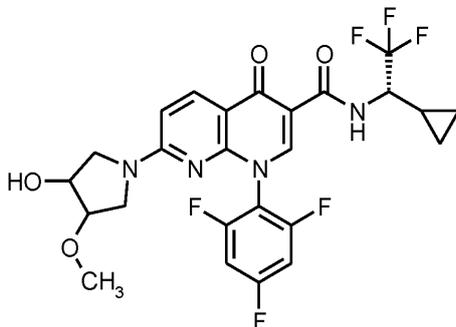
[4480] GP2에 따라서, 실시예 159A로부터의 화합물 22.0 mg (42.5 μ mol)을 1,4-디옥산 430 μ l 중 탄산칼륨 8.81 mg (63.7 μ mol), 아세트산팔라듐 1.91 mg (8.50 μ mol) 및 Xantphos 4.92 mg (8.50 μ mol)의 존재 하에 이미다졸리딘-2-온 36.6 mg (425 μ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 5.30 mg의 표제 화합물 (이론치의 22%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4481] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.12$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 568$ [M+H]⁺

[4482] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.36 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (t, 2H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.07 (s, 3H).

[4483] 실시예 582

[4484] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[트랜스-3-히드록시-4-메톡시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4485]

[4486] GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 150 mg (315 μ mol)을 DMF 1.3 ml 중 4-메톡시피롤리딘-3-올 44.3 mg (378 μ mol) 및 DIPEA 160 μ l (950 μ mol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 147 mg의 표제 화합물 (이론치의 84%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4487] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.95$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 557$ [M+H]⁺

[4488] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.56 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.80 (t, 1H), 5.35 (br s, 0.45H), 5.25 (br s, 0.55H), 4.33-4.44 (m, 1H), 4.27 (br s, 0.45H), 4.14 (br s, 0.55H), 3.79 (br s, 0.55H), 3.69 (br s, 0.45H), 3.50-3.64 (m, 1.55H), 3.35-3.40 (m, 0.45H), 3.26 (br d, 3.45H), 3.19 (br d, 1H), 3.05-3.12 (m, 0.55H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.31-0.38 (m, 1H).

[4489] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 138 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IA 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 85% n-헵탄, 15% 에탄올; 온도: 25°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 210 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[4490] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 62.7 mg (이론치의 36%, 100% 순도)의 실시예 583으로부터의 부분입체이성질체 1 (96% de) Rt = 12.53분 및 59.6 mg (이론치의 34%, 100% 순도)의 실시예 584로부터의 부분입체이성질체 2 (96% de) Rt = 14.78분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 IA-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 80% 이소헥산, 20% 에탄올; UV 검출: 220 nm].

[4491] 실시예 583

[4492] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[트랜스-3-히드록시-4-메톡시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[4493] LC-MS (방법 3): R_t = 1.96분; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H] $^+$

[4494] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.55 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.51-7.61 (m, 2H), 6.80 (br t, 1H), 5.30-5.37 (m, 0.45H), 5.22-5.30 (m, 0.55H), 4.33-4.44 (m, 1H), 4.22-4.31 (m, 0.45H), 4.11-4.20 (m, 0.55H), 3.73-3.82 (m, 0.55H), 3.66-3.71 (m, 0.45H), 3.49-3.64 (m, 1.55H), 3.35-3.41 (m, 0.45H), 3.26 (br d, 3.45H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.06-3.13 (m, 0.55H), 1.15-1.27 (m, 1H), 0.49-0.69 (m, 3H), 0.29-0.37 (m, 1H).

[4495] 실시예 584

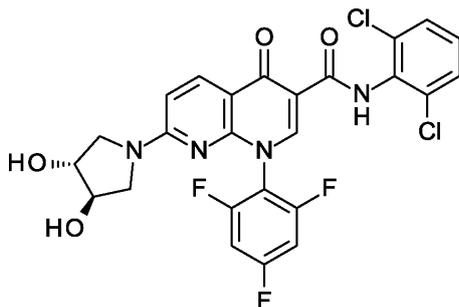
[4496] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[트랜스-3-히드록시-4-메톡시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[4497] LC-MS (방법 3): R_t = 1.96분; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H] $^+$

[4498] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.56 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.80 (br t, 1H), 5.23-5.39 (m, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 4.25-4.30 (m, 0.45H), 4.14 (br s, 0.55H), 3.75-3.82 (m, 0.55H), 3.66-3.71 (m, 0.45H), 3.50-3.64 (m, 1.55H), 3.35-3.41 (m, 0.45H), 3.26 (br d, 3.45H), 3.19 (br d, 1H), 3.06-3.14 (m, 0.55H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.31-0.37 (m, 1H).

[4499] 실시예 585

[4500] N-(2,6-디클로로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4501]

[4502] GP3에 따라서, 실시예 160B로부터의 화합물 60.0 mg (120 μmol)을 DMF 540 μl 중 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디

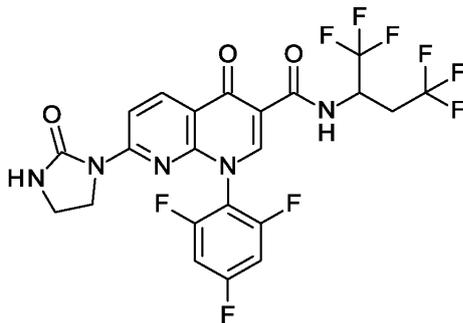
을 히드록로라이드 20.2 mg (144 μmol) 및 DIPEA 73 μl (420 μmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 53.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 76%, 98% 순도)을 수득하였다.

[4503] LC-MS (방법 1): $R_t = 0.91$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 565$ [M+H]⁺

[4504] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.95 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.48-7.65 (m, 4H), 7.38 (t, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.06 (br s, 1H), 3.94 (br s, 1H), 3.63 (br dd, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.09 (br d, 1H).

[4505] 실시예 586

[4506] N-[1,1,1,4,4,4-헥사플루오로부탄-2-일]-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (라세미체)



[4507]

[4508] GP1에 따라서, 실시예 113A로부터의 화합물 40.0 mg (89.4 μmol , 90% 순도)을 DMF 330 μl 중 HATU 40.8 mg (107 μmol) 및 DIPEA 47 μl (270 μmol)의 존재 하에 1,1,1,4,4,4-헥사플루오로부탄-2-아민 히드록로라이드 27.2 mg (125 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 33.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 66%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4509] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.90$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 568$ [M+H]⁺

[4510] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.47 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 5.21-5.32 (m, 1H), 3.60 (t, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H), 3.07-3.20 (dt, 1H), 2.90-3.03 (m, 1H).

[4511] 표제 화합물 (라세미체) 25.4 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 80% n-헵탄, 20% 에탄올; 온도: 25°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 거울상이성질체로 분리하였다.

[4512] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 10.0 mg (이론치의 20%, 100% 순도)의 실시예 587로부터의 거울상이성질체 1 (99% ee) $R_t = 12.96$ 분 및 9.00 mg (이론치의 18%, 100% 순도)의 실시예 588로부터의 거울상이성질체 2 (98% ee) $R_t = 14.19$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IF 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 80% 이소헵산, 20% 에탄올; 온도: 30°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[4513] 실시예 587

[4514] N-[1,1,1,4,4,4-헥사플루오로부탄-2-일]-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)

[4515] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.91$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 568$ [M+H]⁺

[4516] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.47 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.58 (t, 2H), 5.21-5.33 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 3.08-3.20 (m, 1H),

2.90-3.03 (m, 1H).

[4517] 실시예 588

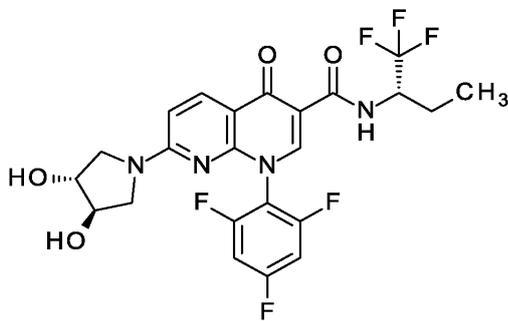
[4518] N-[1,1,1,4,4,4-헥사플루오로부탄-2-일]-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)

[4519] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.92$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 568$ [M+H]⁺

[4520] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.47 (d, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 5.23-5.30 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 3.09-3.20 (m, 1H), 2.90-3.02 (m, 1H).

[4521] 실시예 589

[4522] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4523]

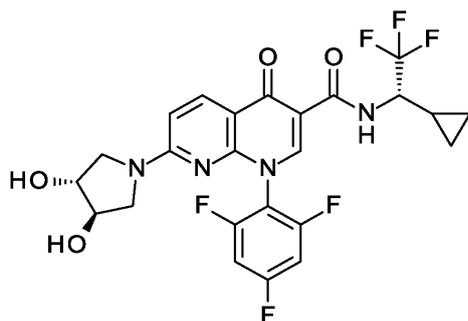
[4524] GP3에 따라서, 실시예 115A로부터의 화합물 50.0 mg (108 μ mol)을 DMF 500 μ l 중 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 히드록로라이드 18.1 mg (129 μ mol) 및 DIPEA 66 μ l (380 μ mol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 43.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 75%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4525] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.70$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 531$ [M+H]⁺

[4526] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.43 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.69-4.78 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.33-3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

[4527] 실시예 590

[4528] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4529]

[4530] GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 50.0 mg (105 μ mol)을 DMF 500 μ l 중 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올

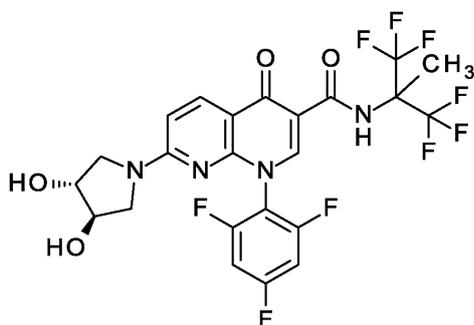
히드로클로라이드 17.6 mg (126 μmol) 및 DIPEA 64 μl (370 μmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 45.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 80%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4531] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.73$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 543$ [M+H]⁺

[4532] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.57 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.33-4.44 (m, 1H), 4.04-4.07 (m, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.19-1.24 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.30-0.38 (m, 1H).

[4533] 실시예 591

[4534] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-N-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로-2-메틸프로판-2-일)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[4535]

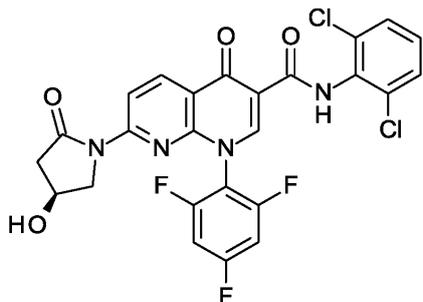
[4536] GP3에 따라서, 실시예 159A로부터의 화합물 25.0 mg (48.3 μmol)을 DMF 220 μl 중 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 히드로클로라이드 8.09 mg (57.9 μmol) 및 DIPEA 29 μl (170 μmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 25.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 91%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4537] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.91$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 585$ [M+H]⁺

[4538] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.61 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 5.24 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 3.90-3.95 (m, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.25 (dd, 1H), 3.07 (d, 1H), 2.06 (br s, 3H).

[4539] 실시예 592

[4540] N-(2,6-디클로로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[4541]

[4542] GP2에 따라서, 실시예 160B로부터의 화합물 60.0 mg (120 μmol)을 1,4-디옥산 1.1 ml 중 탄산칼륨 24.9 mg (180 μmol), 아세트산팔라듐 5.40 mg (24.1 μmol) 및 Xantphos 13.9 mg (24.1 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 히드로클로라이드 19.9 mg (144 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트

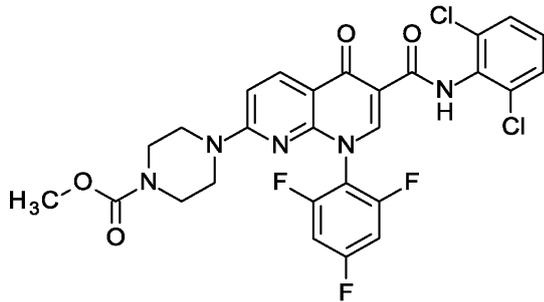
니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 물질을 아세토니트릴로부터 재결정화하고, 흡인 하에 여과하고, 약간의 아세토니트릴로 세척하고, 건조시켰다. 물질을 불순물에 의해 단리시키고, 정상 크로마토그래피 (용리액: 시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 후속적으로 추가로 정제하였다. 6.20 mg의 표제 화합물 (이론치의 9%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4543] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.00$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 563$ $[M+H]^+$

[4544] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 11.60 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 4H), 7.39 (t, 1H), 5.35 (br s, 1H), 4.22-4.36 (m, 1H), 3.71 (dd, 1H), 3.49 (d, 1H), 2.96 (dd, 1H).

[4545] 실시예 593

[4546] 메틸 4-{6-[(2,6-디클로로페닐)카르바모일]-5-옥소-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일}피페라진-1-카르복실레이트



[4547]

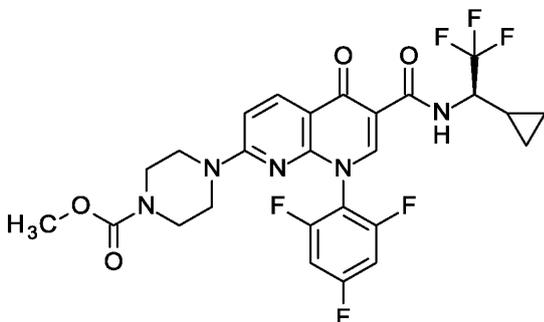
[4548] GP3에 따라서, 실시예 160B로부터의 화합물 60.0 mg (120 μ mol)을 DMF 540 μ l 중 메틸 피페라진-1-카르복실레이트 20.8 mg (144 μ mol) 및 DIPEA 73 μ l (420 μ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 40.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 55%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4549] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.14$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 606$ $[M+H]^+$

[4550] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 11.86 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.54-7.61 (m, 4H), 7.38 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.50-3.58 (m, 4H), 3.38-3.46 (m, 4H).

[4551] 실시예 594

[4552] 메틸 4-[6-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]카르바모일]-5-옥소-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일}피페라진-1-카르복실레이트



[4553]

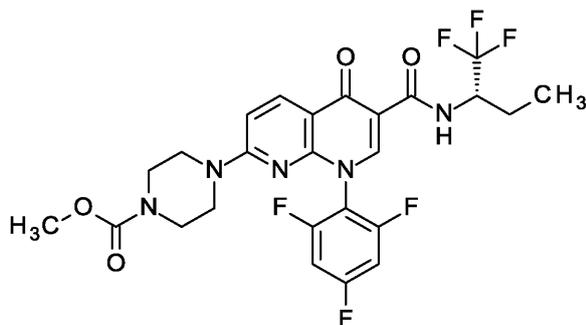
[4554] GP1에 따라서, 실시예 157A로부터의 화합물 70.0 mg (151 μ mol)을 DMF 580 μ l 중 HATU 69.1 mg (182 μ mol) 및 DIPEA 110 μ l (610 μ mol)의 존재 하에 (1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드록로라이드 31.9 mg (182 μ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 50.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 58%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4555] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.13$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 584$ $[M+H]^+$

[4556] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.49 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.50-3.57 (m, 4H), 3.36-3.43 (m, 4H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.31-0.37 (m, 1H).

[4557] 실시예 595

[4558] 메틸 4-[5-옥소-6-((2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일)카르바모일]-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트



[4559]

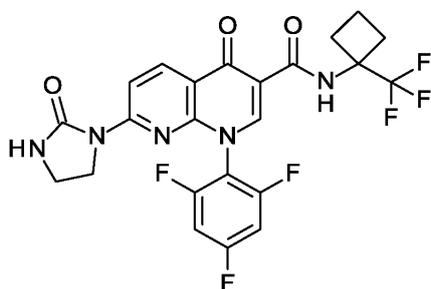
[4560] GP1에 따라서, 실시예 157A로부터의 화합물 70.0 mg (151 μ mol)을 DMF 580 μ l 중 HATU 69.1 mg (182 μ mol) 및 DIPEA 79 μ l (450 μ mol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드 29.7 mg (182 μ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 46.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 54%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4561] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.11$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 572$ $[M+H]^+$

[4562] 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.36 (d, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.57 (t, 2H), 7.14 (d, 1H), 4.69-4.79 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.48-3.58 (m, 4H), 3.36-3.44 (m, 4H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

[4563] 실시예 596

[4564] 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카복사미드



[4565]

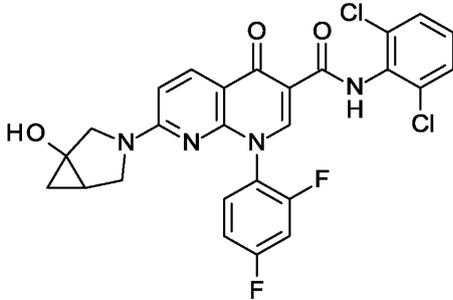
[4566] GP1에 따라서, 실시예 113A로부터의 화합물 50.0 mg (124 μ mol)을 DMF 480 μ l 중 HATU 56.4 mg (148 μ mol) 및 DIPEA 65 μ l (370 μ mol)의 존재 하에 1-(트리플루오로메틸)시클로부탄아민 히드로클로라이드 26.1 mg (148 μ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 41.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 64%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4567] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.97$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 526$ $[M+H]^+$

[4568] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.31 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (t, 2H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.54-2.66 (m, 4H), 1.90-2.09 (m, 2H).

[4569] 실시예 597

[4570] N-(2,6-디클로로페닐)-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (라세미체)



[4571]

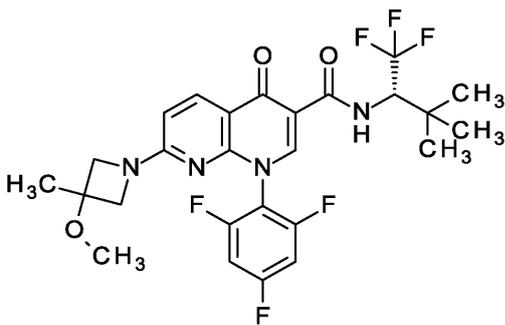
[4572] GP3에 따라서, 실시예 81A로부터의 화합물 90.0 mg (187 μmol)을 DMF 900 μl 중 3-아자비시클로[3.1.0]헥사-1-올 30.5 mg (225 μmol) 및 DIPEA 110 μl (660 μmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 62.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 61%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4573] LC-MS (방법 3): R_t = 2.02분; MS (ESIpos): m/z = 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4574] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 11.99 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.78-7.89 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.29-7.40 (m, 2H), 6.70-6.83 (m, 1H), 5.90-6.13 (m, 1H), 3.79-3.95 (m, 0.50H), 3.37-3.75 (m, 2.50H), 3.08-3.23 (m, 1H), 1.52-1.70 (m, 1H), 0.95-1.08 (m, 1H), 0.37-0.50 (m, 1H).

[4575] 실시예 598

[4576] 7-(3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4577]

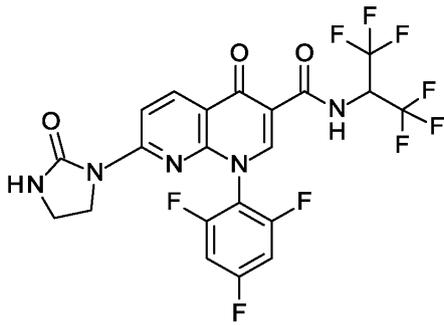
[4578] GP1에 따라서, 실시예 161A로부터의 화합물 24.1 mg (57.5 μmol)을 DMF 230 μl 중 HATU 26.3 mg (69.0 μmol) 및 DIPEA 30 μl (170 μmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로-3,3-디메틸부탄-2-아민 히드록로라이드 13.2 mg (69.0 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 23.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 72%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4579] LC-MS (방법 3): R_t = 2.47분; MS (ESIpos): m/z = 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4580] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.73 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.54 (t, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.62 (quint, 1H), 3.47-4.12 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.08 (s, 9H).

[4581] 실시예 599

[4582] N-(1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4583]

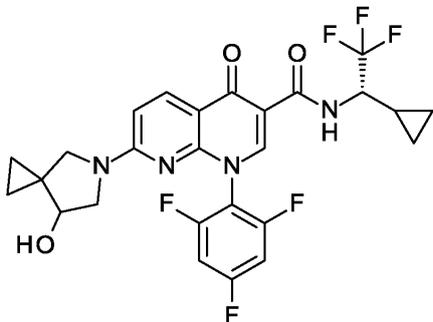
[4584] GP2에 따라서, 실시예 154A로부터의 화합물 60.0 mg (119 μ mol)을 1,4-디옥산 1.2 ml 중 탄산칼륨 24.7 mg (179 μ mol), 아세트산팔라듐 5.35 mg (23.8 μ mol) 및 Xantphos 13.8 mg (23.8 μ mol)의 존재 하에 이미다졸리딘-2-온 103 mg (1.19 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 34.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 52%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4585] LC-MS (방법 3): R_t = 2.05분; MS (ESIpos): m/z = 554 [M+H]⁺

[4586] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.15 (d, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (t, 2H), 6.33-6.40 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.33-3.38 (m, 2H).

[4587] 실시예 600

[4588] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[7-히드록시-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4589]

[4590] GP1에 따라서, 실시예 155A로부터의 화합물 80.0 mg (185 μ mol)을 DMF 890 μ l 중 HATU 84.6 mg (223 μ mol) 및 DIPEA 97 μ l (560 μ mol)의 존재 하에 존재중 (1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드록로라이드 39.1 mg (223 μ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 67.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 66%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4591] LC-MS (방법 4): R_t = 3.62분; MS (ESIpos): m/z = 553 [M+H]⁺

[4592] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.56 (d, 1H), 8.77-8.82 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.46-7.64 (m, 2H), 6.81 (br d, 0.40H), 6.69 (br d, 0.60H), 4.95-5.11 (m, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.59-3.78 (m, 2H), 3.40-3.48 (m, 1.60H), 3.13-3.27 (m, 1H), 2.89 (s, 0.40H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.77-0.86 (m, 1H), 0.46-0.69 (m, 6H), 0.29-0.38 (m, 1H).

[4593] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 59.0 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: YMC 키랄아트 아밀로스 SA 5 μ m 250 x 30 mm; 용리액: 80% n-헵탄, 20% 에탄올; 온도: 25°C; 유량: 30 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[4594] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 23.0 mg (이론치의 22%, 100% 순도)의 실시예 601로부터의 부분입체이성질체 1 (99% de) Rt = 9.88분 및 22.0 mg (이론치의 21%, 100% 순도)의 실시예 602로부터의 부분입체이성질체 2 (99% de) Rt = 12.57분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: YMC 키랄아트 아틸로스 SA 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 80% 이소hex산, 20% 에탄올; 온도: 30°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[4595] 실시예 601

[4596] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[7-히드록시-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[4597] LC-MS (방법 3): Rt = 2.08분; MS (ESIpos): m/z = 553 [M+H]⁺

[4598] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.56 (d, 1H), 8.77-8.82 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.46-7.64 (m, 2H), 6.81 (br d, 0.40H), 6.69 (br d, 0.60H), 5.07 (br d, 0.40H), 4.98 (br d, 0.60H), 4.33-4.44 (m, 1H), 3.59-3.79 (m, 2H), 3.31-3.47 (m, 1.60H), 3.14-3.27 (m, 1H), 2.88 (br d, 0.40H), 1.14-1.28 (m, 1H), 0.76-0.88 (m, 1H), 0.46-0.69 (m, 6H), 0.29-0.39 (m, 1H).

[4599] 실시예 602

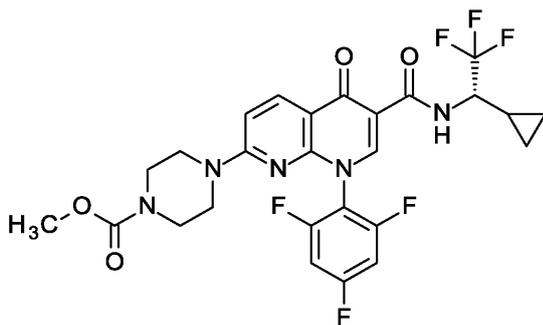
[4600] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[7-히드록시-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[4601] LC-MS (방법 3): Rt = 2.08분; MS (ESIpos): m/z = 553 [M+H]⁺

[4602] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.56 (d, 1H), 8.77-8.82 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.49-7.60 (m, 2H), 6.81 (br d, 0.40H), 6.69 (br d, 0.60H), 5.08 (br d, 0.40H), 4.98 (br d, 0.60H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.59-3.79 (m, 2H), 3.31-3.49 (m, 1.60H), 3.21 (br dd, 1H), 2.83-2.93 (m, 0.40H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.76-0.87 (m, 1H), 0.43-0.71 (m, 6H), 0.29-0.39 (m, 1H).

[4603] 실시예 603

[4604] 메틸 4-[6-{(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸}카르바모일]-5-옥소-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]피페라진-1-카르복실레이트



[4605]

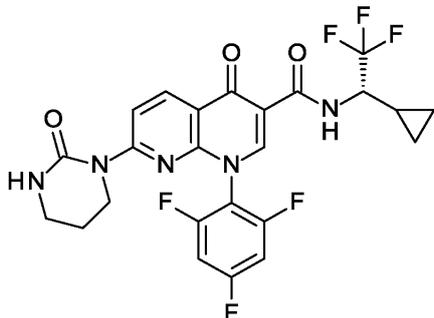
[4606] GP1에 따라서, 실시예 157A로부터의 화합물 70.0 mg (151 μmol)을 DMF 580 μl 중 HATU 69.1 mg (182 μmol) 및 DIPEA 79 μl (450 μmol)의 존재 하에 (1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드록로라이드 31.9 mg (182 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 47.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 54%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4607] LC-MS (방법 3): Rt = 2.13분; MS (ESIpos): m/z = 584 [M+H]⁺

[4608] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.49 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.49-3.57 (m, 4H), 3.36-3.44 (m, 4H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.30-0.38 (m, 1H).

[4609] 실시예 604

[4610] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-7-(2-옥소테트라히드로피리미딘-1(2H)-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4611]

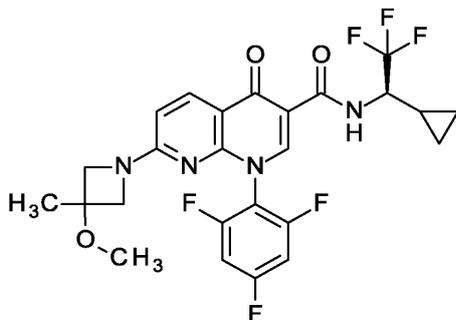
[4612] GP2에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 60.0 mg (126 μ mol)을 1,4-디옥산 1.2 ml 중 탄산칼륨 26.1 mg (189 μ mol), 아세트산팔라듐 5.66 mg (25.2 μ mol) 및 Xantphos 14.6 mg (25.2 μ mol)의 존재 하에 테트라히드로피리미딘-2(1H)-온 126 mg (1.26 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 46.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 68%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4613] LC-MS (방법 3): R_t = 1.94분; MS (ESIpos): m/z = 540 [M+H]⁺

[4614] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.33 (d, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.60 (t, 2H), 7.38-7.41 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 3.50 (br t, 2H), 3.15 (td, 2H), 1.80-1.88 (m, 2H), 1.19-1.27 (m, 1H), 0.52-0.70 (m, 3H), 0.31-0.38 (m, 1H).

[4615] 실시예 605

[4616] N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-(3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4617]

[4618] GP1에 따라서, 실시예 161A로부터의 화합물 24.0 mg (57.2 μ mol)을 DMF 230 μ l 중 HATU 26.1 mg (68.7 μ mol) 및 DIPEA 30 μ l (170 μ mol)의 존재 하에 (1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드록로라이드 12.1 mg (68.7 μ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 23.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 77%, 100% 순도)을 수득하였다.

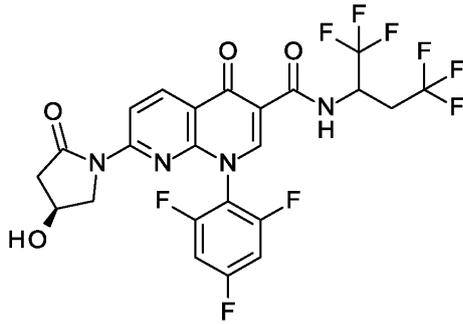
[4619] LC-MS (방법 3): R_t = 2.32분; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H]⁺

[4620] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.52 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 6.64 (d, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.50-4.11 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.49-0.69 (m, 3H), 0.30-0.37 (m, 1H).

[4621] 실시예 606

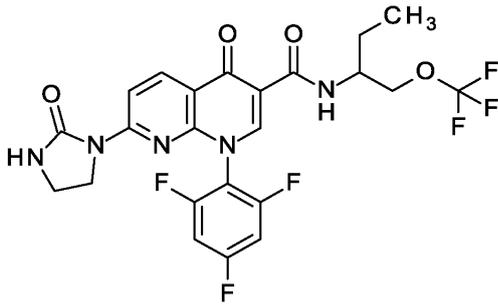
[4622] N-[1,1,1,4,4,4-헥사플루오로부탄-2-일]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드

오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



- [4623]
- [4624] GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 40.0 mg (95.4 μmol)을 DMF 350 μl 중 HATU 43.5 mg (114 μmol) 및 DIPEA 50 μl (290 μmol)의 존재 하에 1,1,1,4,4,4-헥사플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드 29.1 mg (134 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 36.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 66%, 100% 순도)을 수득하였다.
- [4625] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.00$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 583$ [M+H]⁺
- [4626] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.37 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 5.21-5.37 (m, 2H), 4.29 (br s, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 3.11-3.22 (m, 1H), 2.90-3.03 (m, 2H), 2.38 (br d, 1H).
- [4627] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 36.0 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄셀 OX-H 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 80% n-헵탄, 20% 이소프로판올; 온도: 23°C; 유량: 20 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.
- [4628] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 10.50 mg (이론치의 19%, 100% 순도)의 실시예 607로부터의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 6.32$ 분 및 6.90 mg (이론치의 12%, 100% 순도)의 실시예 608로부터의 부분입체이성질체 2 (94% de) $R_t = 7.62$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 OX-3 3 μm 50 x 4.6 mm; 용리액: 80% 이소헥산, 20% 이소프로판올; UV 검출: 220 nm].
- [4629] 실시예 607
- [4630] N-[1,1,1,4,4,4-헥사플루오로부탄-2-일]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 1)
- [4631] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.86$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 583$ [M+H]⁺
- [4632] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.37 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 2H), 5.22-5.34 (m, 1H), 4.29 (br t, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.44-3.52 (m, 2H), 3.10-3.23 (m, 1H), 2.90-3.01 (m, 2H), 2.38 (d, 1H).
- [4633] 실시예 608
- [4634] N-[1,1,1,4,4,4-헥사플루오로부탄-2-일]-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 2)
- [4635] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.85$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 583$ [M+H]⁺
- [4636] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.37 (d, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.57-7.66 (m, 2H), 5.21-5.34 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.11-3.22 (m, 1H), 2.91-3.02 (m, 2H), 2.38 (br d, 1H).
- [4637] 실시예 609

[4638] 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (라세미체)



[4639]

[4640] GP1에 따라서, 실시예 113A로부터의 화합물 300 mg (742 μmol)을 DMF 2.8 ml 중 HATU 339 mg (890 μmol) 및 DIPEA 390 μl (2.20 mmol)의 존재 하에 1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-아민 히드로클로라이드 201 mg (1.04 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 224 mg의 표제 화합물 (이론치의 52%, 94% 순도)을 수득하였다.

[4641] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.92$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 544$ [M+H]⁺

[4642] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 9.89 (br d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53-7.63 (m, 2H), 4.15-4.25 (m, 3H), 3.54-3.64 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.55-1.74 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

[4643] 표제 화합물 (라세미체) 216 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: YMC 키랄아트 셀룰로스 SB 5 μm 250 x 20 mm; 용리액: 70% n-헵탄, 30% 이소프로판올; 온도: 30°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 거울상이성질체로 분리하였다.

[4644] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 91.0 mg (이론치의 21%, 100% 순도)의 실시예 610으로부터의 거울상이성질체 1 (99% ee) $R_t = 12.46$ 분 및 88.0 mg (이론치의 20%, 100% 순도)의 실시예 611로부터의 거울상이성질체 2 (98% ee) $R_t = 14.51$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: YMC 키랄아트 아밀로스 SB 5 μm 250 x 4.6 mm; 용리액: 70% 이소핵산, 30% 이소프로판올; 온도: 40°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]

[4645] 실시예 610

[4646] 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)

[4647] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.94$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 544$ [M+H]⁺

[4648] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 9.89 (br d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 4.15-4.24 (m, 3H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.55-1.74 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

[4649] 실시예 611

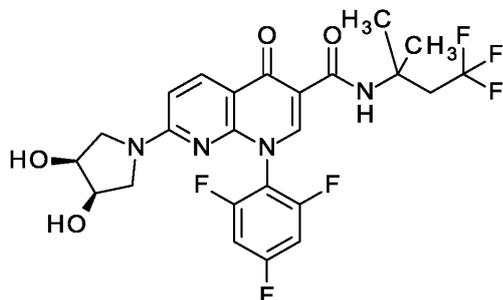
[4650] 4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[1-(트리플루오로메톡시)부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)

[4651] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.94$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 544$ [M+H]⁺

[4652] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 9.89 (br d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53-7.62 (m, 2H), 4.15-4.24 (m, 3H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.54-1.74 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

[4653] 실시예 612

[4654] 7-[(3R,4S)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4655]

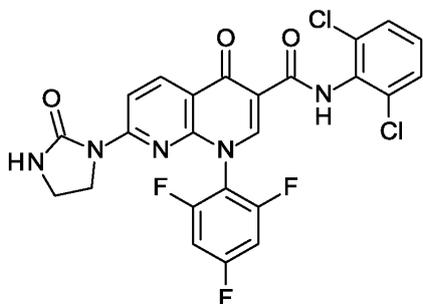
[4656] GP1에 따라서, 실시예 156A로부터의 화합물 60.0 mg (142 μmol)을 DMF 1.2 ml 중 HATU 65.0 mg (171 μmol) 및 DIPEA 99 μl (570 μmol)의 존재 하에 4,4,4-트리플루오로-2-메틸부탄-2-아민 히드록로라이드 30.3 mg (171 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 56.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 72%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4657] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.75$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 545$ [M+H]⁺

[4658] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.16 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.09-4.17 (m, 1H), 3.99-4.07 (m, 1H), 3.55-3.63 (m, 1H), 3.19-3.30 (m, 2H), 2.89-3.04 (m, 3H), 1.48 (s, 6H).

[4659] 실시예 613

[4660] N-(2,6-디클로로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4661]

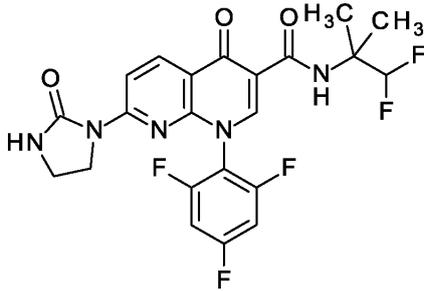
[4662] GP2에 따라서, 실시예 160B로부터의 화합물 60.0 mg (120 μmol)을 1,4-디옥산 1.1 ml 중 탄산칼륨 24.9 mg (180 μmol), 아세트산팔라듐 5.40 mg (24.1 μmol) 및 Xantphos 13.9 mg (24.1 μmol)의 존재 하에 이미다졸리딘-2-온 히드록로라이드 147 mg (1.20 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 물질을 불순물에 의해 단리시키고, 아세트니트릴로부터 추가로 재결정화하고, 흡인 하에 여과하고, 약간의 아세트니트릴로 세척하고, 건조시켰다. 38.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 58%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4663] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.95$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 548$ [M+H]⁺

[4664] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.70 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.54-7.63 (m, 4H), 7.39 (t, 1H), 3.57-3.65 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H).

[4665] 실시예 614

[4666] N-(1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4667]

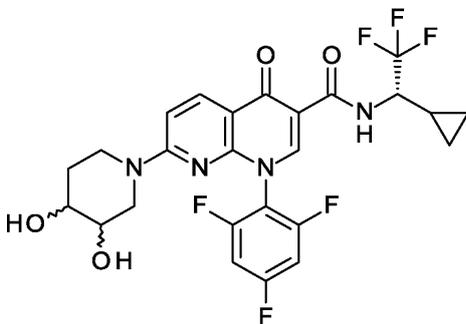
[4668] GP1에 따라서, 실시예 113A로부터의 화합물 50.0 mg (124 μmol)을 DMF 460 μl 중 HATU 56.4 mg (148 μmol) 및 DIPEA 65 μl (370 μmol)의 존재 하에 1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-아민 히드록로라이드 25.2 mg (173 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 34.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 57%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4669] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.86$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 496$ [M+H]⁺

[4670] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.12 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 6.43 (t, 1H), 3.53-3.65 (m, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 1.45 (s, 6H).

[4671] 실시예 615

[4672] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[트랜스-3,4-디히드록시피페리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4673]

[4674] GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 150 mg (315 μmol)을 DMF 1.3 ml 중 피페리딘-3,4-디올 히드록로라이드 58.1 mg (378 μmol) 및 DIPEA 160 μl (950 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 153 mg의 표제 화합물 (이론치의 87%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4675] LC-MS (방법 4): $R_t = 2.95$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 557$ [M+H]⁺

[4676] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.53 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.22-8.28 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.75-3.87 (m, 1H), 3.56-3.75 (m, 1H), 3.39-3.47 (m, 1H), 3.10-3.27 (m, 3H), 1.72-1.82 (m, 1H), 1.16-1.27 (m, 2H), 0.49-0.69 (m, 3H), 0.31-0.37 (m, 1H).

[4677] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 142 mg을 키랄 HPLC (정제용 SFC: 칼럼: 키랄팩 AD 250 x 20 mm; 용리액: 85% 이산화탄소, 15% 에탄올; 온도: 40°C; 유량: 80 ml/분; UV 검출: 210 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[4678] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 63.80 mg (이론치의 15%, 100% 순도)의 실시예 616으로부터의 부분입체이성질체 1 (99% de) Rt = 7.56분 및 62.10 mg (이론치의 18%, 100% 순도)의 실시예 617로부터의 부분입체이성질체 2 (96% de) Rt = 9.25분을 수득하였다. [분석용 SFC: 칼럼: AD; 용리액: 80% 이산화탄소, 20% 에탄올; 유량: 3.0 ml/분; UV 검출: 210 nm].

[4679] 실시예 616

[4680] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[트랜스-3,4-디히드록시피페리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[4681] LC-MS (방법 1): Rt = 0.96분; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H]⁺

[4682] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.54 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.96-5.03 (m, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.34-4.41 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.52-3.74 (m, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 3.05-3.29 (m, 2H), 1.71-1.82 (m, 1H), 1.17-1.26 (m, 2H), 0.63-0.68 (m, 1H), 0.51-0.60 (m, 2H), 0.31-0.35 (m, 1H).

[4683] 실시예 617

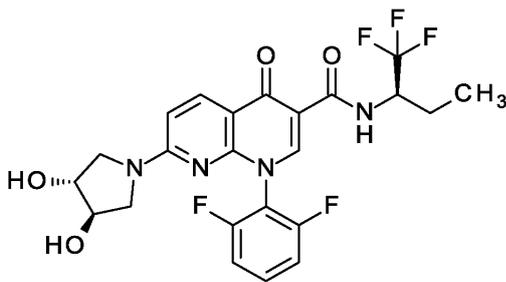
[4684] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[트랜스-3,4-디히드록시피페리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[4685] LC-MS (방법1): Rt = 0.96분; MS (ESIpos): m/z = 557 [M+H]⁺

[4686] ¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.54 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 5.00 (br d, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.34-4.41 (m, 1H), 3.77-3.84 (m, 1H), 3.68 (br s, 1H), 3.38-3.48 (m, 2H), 3.18-3.26 (m, 2H), 1.76 (br s, 1H), 1.21-1.28 (m, 1H), 1.16-1.26 (m, 1H), 0.63-0.68 (m, 1H), 0.51-0.60 (m, 2H), 0.33 (br dd, 1H).

[4687] 실시예 618

[4688] 1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4689]

[4690] THF 1.3 ml 중 실시예 165A로부터의 화합물 115 mg (155 μmol)의 용액에 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 350 μl (THF 중 1.0 M, 350 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정상 크로마토그래피 (에틸 아세테이트-시클로헥산 구매)에 의해 정제하였다. 물질을 불순물에 의해 단리시키고, 추가의 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 26 mg의 표제 화합물 (이론치의 33%, 100% 순도)을 수득하였다.

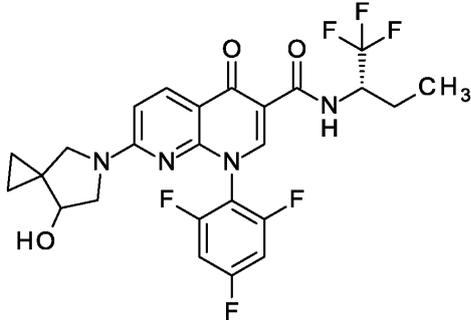
[4691] LC-MS (방법 3): Rt = 1.63분; MS (ESIpos): m/z = 513 [M+H]⁺

[4692] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.45 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.67-7.75 (m, 1H), 7.42 (t, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.32-3.37 (m, 1H), 3.19 (dd, 1H), 3.02 (d, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.59-1.70

(m, 1H), 0.97 (t, 3H).

[4693] 실시예 619

[4694] 7-[7-히드록시-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4695]

[4696] GP1에 따라서, 실시예 155A로부터의 화합물 80.0 mg (185 μ mol)을 DMF 890 μ l 중 HATU 84.6 mg (223 μ mol) 및 DIPEA 97 μ l (560 μ mol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-아민 히드로클로라이드 36.4 mg (223 μ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 90.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 90%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4697] LC-MS (방법 4): R_t = 3.57분; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H]⁺

[4698] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.43 (d, 1H), 8.77-8.82 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 6.80 (br d, 0.40H), 6.69 (d, 0.60H), 5.04-5.11 (m, 0.40H), 4.95-5.02 (m, 0.60H), 4.68-4.78 (m, 1H), 3.61-3.78 (m, 2H), 3.34-3.49 (m, 1.60H), 3.14-3.26 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 0.40H), 1.83-1.92 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 0.77-0.86 (m, 1H), 0.44-0.63 (m, 3H).

[4699] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 78.7 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 다이셀 키랄팩 IA 5 μ m 250 x 20 mm; 용리액: 80% n-헵탄, 20% 에탄올; 온도: 25°C; 유량: 15 ml/분; UV 검출: 210 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[4700] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 33.4 mg (이론치의 33%, 100% 순도)의 실시예 620으로부터의 부분입체이성질체 1 (99% de) R_t = 8.04분 및 34.5 mg (이론치의 34%, 100% 순도)의 실시예 621로부터의 부분입체이성질체 2 (98% de) R_t = 9.82분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 IA-3 3 μ m 50 x 4.6 mm; 용리액: 80% 이소헵산, 20% 에탄올; UV 검출: 220 nm].

[4701] 실시예 620

[4702] 7-[7-히드록시-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 1)

[4703] LC-MS (방법 1): R_t = 1.10분; MS (ESIpos): m/z = 541 [M+H]⁺

[4704] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.43 (d, 1H), 8.78-8.83 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 6.81 (br d, 0.40H), 6.69 (br d, 0.60H), 4.93-5.13 (m, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 3.60-3.78 (m, 2H), 3.32-3.48 (m, 1.60H), 3.14-3.27 (m, 1H), 2.88 (br d, 0.40H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 0.76-0.88 (m, 1H), 0.44-0.63 (m, 3H).

[4705] 실시예 621

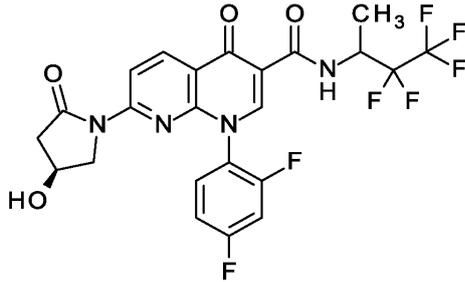
[4706] 7-[7-히드록시-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일]-4-옥소-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[4707] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.10$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 541$ [M+H]⁺

[4708] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.43 (d, 1H), 8.78-8.83 (m, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 6.81 (br d, 0.40H), 6.69 (br d, 0.60H), 4.92-5.19 (m, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 3.59-3.78 (m, 2H), 3.33-3.48 (m, 1.60H), 3.14-3.27 (m, 1H), 2.88 (br d, 0.40H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H), 0.76-0.88 (m, 1H), 0.44-0.63 (m, 3H).

[4709] 실시예 622

[4710] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4711]

[4712] GP1에 따라서, 실시예 63A로부터의 화합물 150 mg (374 μ mol)을 DMF 1.5 ml 중 HATU 171 mg (449 μ mol) 및 DIPEA 260 μ l (1.50 mmol)의 존재 하에 3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-아민 히드록로라이드 89.5 mg (449 μ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 177 mg의 표제 화합물 (이론치의 87%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4713] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.03$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 547$ [M+H]⁺

[4714] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.35 (br d, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.81-7.93 (m, 1H), 7.63 (br t, 1H), 7.37 (br t, 1H), 5.28-5.36 (m, 1H), 4.98-5.11 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.62-3.71 (m, 1H), 3.42-3.51 (m, 1H), 2.89-2.99 (m, 1H), 2.32-2.41 (m, 1H), 1.41 (d, 3H).

[4715] 표제 화합물 (부분입체이성질체 혼합물) 167 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: 키랄팩 AD-H 5 μ m 250 x 30 mm; 용리액: 80% n-헵탄, 20% 이소프로판올; 온도: 23°C; 유량: 50 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 부분입체이성질체로 분리하였다.

[4716] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 74.1 mg의 부분입체이성질체 1 (99% de) $R_t = 6.33$ 분 및 71.3 mg의 부분입체이성질체 2 (95% de) $R_t = 9.54$ 분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: 다이셀 AD-3 3 μ m 50 x 4.6 mm; 용리액: 80% 이소헥산, 20% 이소프로판올; UV 검출: 220 nm].

[4717] 부분입체이성질체 1을 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125*40 mm, 용매: 아세토니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하고, 60.3 mg의 실시예 623으로부터의 표제 화합물 (이론치의 30%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4718] 부분입체이성질체 2를 추가적으로 정제용 HPLC (칼럼: 크로마토렉스 C18, 10 μ m, 125*40 mm, 용매: 아세토니트릴, 물, 0.1% 포름산)에 의해 정제하고, 60.2 mg의 실시예 624로부터의 표제 화합물 (이론치의 30%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4719] 실시예 623

[4720] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 1)

[4721] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.88$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 547$ [M+H]⁺

[4722] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.35 (d, 1H), 8.83-8.87 (m, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.51 (dd, 1H), 7.80-7.93 (m, 1H), 7.63 (br t, 1H), 7.37 (br t, 1H), 5.28-5.37 (m, 1H), 4.98-5.11 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.66 (td, 1H), 3.47 (br t, 1H), 2.88-2.99 (m, 1H), 2.32-2.42 (m, 1H), 1.41 (d, 3H).

[4723] 실시예 624

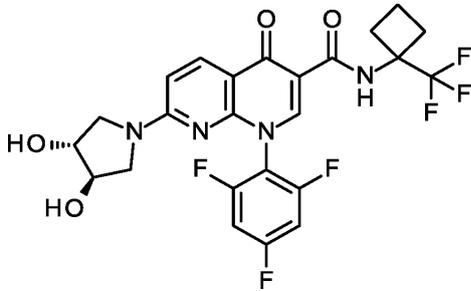
[4724] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[3,3,4,4,4-펜타플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 2)

[4725] LC-MS (방법 3): R_t = 1.88분; MS (ESIpos): m/z = 547 [M+H] $^+$

[4726] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.35 (br dd, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.52 (dd, 1H), 7.82-7.92 (m, 1H), 7.62 (br t, 1H), 7.37 (br t, 1H), 5.27-5.36 (m, 1H), 4.98-5.12 (m, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.62-3.72 (m, 1H), 3.46 (br t, 1H), 2.89-3.00 (m, 1H), 2.37 (br dd, 1H), 1.41 (d, 3H).

[4727] 실시예 625

[4728] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-(트리플루오로메틸)시클로부틸]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4729]

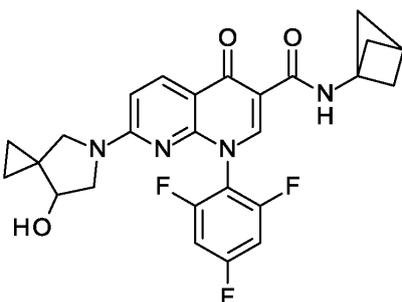
[4730] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 DMF 460 μl 중 HATU 54.1 mg (142 μmol) 및 DIPEA 62 μl (360 μmol)의 존재 하에 1-(트리플루오로메틸)시클로부탄아민 히드록로라이드 25.0 mg (142 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 48.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 76%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4731] LC-MS (방법 3): R_t = 1.73분; MS (ESIpos): m/z = 543 [M+H] $^+$

[4732] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ ppm = 10.54 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.10-5.31 (m, 2H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.33-3.37 (m, 2H), 3.21-3.28 (m, 2H), 3.07 (br d, 1H), 2.56-2.65 (m, 2H), 1.90-2.06 (m, 2H).

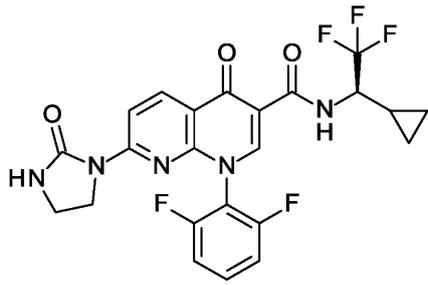
[4733] 실시예 626

[4734] N-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일)-7-[7-히드록시-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (라세미체)



[4735]

- [4736] GP1에 따라서, 실시예 155A로부터의 화합물 80.0 mg (119 μ mol)을 DMF 890 μ l 중 HATU 84.6 mg (223 μ mol) 및 DIPEA 97 μ l (560 μ mol)의 존재 하에 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 26.6 mg (223 μ mol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 57.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 63%, 100% 순도)을 수득하였다.
- [4737] LC-MS (방법 4): R_t = 3.34분; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺
- [4738] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.28 (s, 1H), 8.63-8.68 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 6.78 (br d, 0.40H), 6.66 (br d, 0.60H), 5.02-5.11 (m, 0.40H), 4.95-5.02 (m, 0.60H), 3.58-3.78 (m, 2H), 3.33-3.47 (m, 2H), 3.11-3.25 (m, 1H), 2.87 (br d, 0.40H), 2.09 (s, 6H), 0.77-0.87 (m, 1H), 0.52-0.62 (m, 2H), 0.43-0.52 (m, 1H).
- [4739] 표제 화합물 (라세미체) 53.4 mg을 키랄 HPLC (정제용 HPLC: 칼럼: YMC 키랄아트 아밀로스 SA 5 μ m 250 x 30 mm; 용리액: 85% n-헵탄, 15% 에탄올; 온도: 25°C; 유량: 30 ml/분; UV 검출: 220 nm)에 의해 거울상이성질체로 분리하였다.
- [4740] 이와 같이 하여 (칼럼으로부터의 순차적 용리) 22.0 mg (이론치의 24%, 100% 순도)의 실시예 627로부터의 거울상이성질체 1 (99% ee) R_t = 15.56분 및 23.0 mg (이론치의 25%, 100% 순도)의 실시예 628로부터의 거울상이성질체 2 (99% ee) R_t = 18.15분을 수득하였다. [분석용 HPLC: 칼럼: YMC 키랄아트 아밀로스 SA 5 μ m 250 x 4.6 mm; 용리액: 80% 이소헵산, 20% 에탄올; 온도: 25°C; 유량: 1.0 ml/분; UV 검출: 220 nm]
- [4741] 실시예 627
- [4742] N-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일)-7-[7-히드록시-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (거울상이성질체 1)
- [4743] LC-MS (방법 3): R_t = 1.99분; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺
- [4744] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.28 (s, 1H), 8.63-8.68 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 6.77 (br d, 0.40H), 6.66 (br d, 0.60H), 5.02-5.09 (m, 0.40H), 4.94-5.02 (m, 0.60H), 3.60-3.77 (m, 2H), 3.31-3.47 (m, 1.60H), 3.14-3.25 (m, 1H), 2.87 (d, 0.40H), 2.09 (s, 6H), 0.77-0.87 (m, 1H), 0.52-0.62 (m, 2H), 0.43-0.52 (m, 1H).
- [4745] 실시예 628
- [4746] N-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일)-7-[7-히드록시-5-아자스피로[2.4]헵트-5-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (거울상이성질체 2)
- [4747] LC-MS (방법 3): R_t = 1.99분; MS (ESIpos): m/z = 497 [M+H]⁺
- [4748] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.28 (s, 1H), 8.63-8.68 (m, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.49-7.61 (m, 2H), 6.78 (br d, 0.40H), 6.66 (br d, 0.60H), 5.02-5.09 (m, 0.40H), 4.97 (br d, 0.60H), 3.59-3.78 (m, 2H), 3.32-3.47 (m, 1.60H), 3.13-3.25 (m, 1H), 2.87 (br d, 0.40H), 2.09 (s, 6H), 0.77-0.87 (m, 1H), 0.44-0.63 (m, 3H).
- [4749] 실시예 629
- [4750] N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4751]

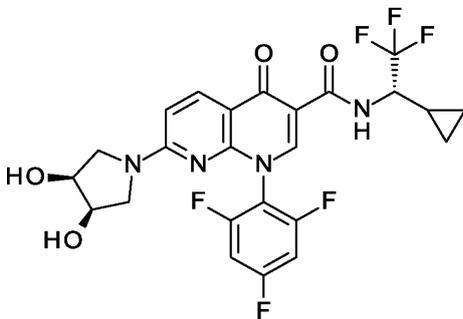
[4752] GP2에 따라서, 실시예 103A로부터의 화합물 60.0 mg (131 μmol)을 1,4-디옥산 1.2 ml 중 탄산칼륨 27.2 mg (197 μmol), 아세트산팔라듐 5.88 mg (26.2 μmol) 및 Xantphos 15.2 mg (26.2 μmol)의 존재 하에 이미다졸리딘-2-온 113 mg (1.31 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 물질을 불순물에 의해 단리시키고, 아세트니트릴로부터 추가로 재결정화하고, 흡인 하에 여과하고, 약간의 아세트니트릴로 세척하고, 건조시켰다. 39.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 60%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4753] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.91$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 508$ $[M+H]^+$

[4754] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10.36 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.68-7.76 (m, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.43 (t, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.32-3.36 (m, 2H), 1.18-1.27 (m, 1H), 0.51-0.70 (m, 3H), 0.32-0.39 (m, 1H).

[4755] 실시예 630

[4756] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3R,4S)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4757]

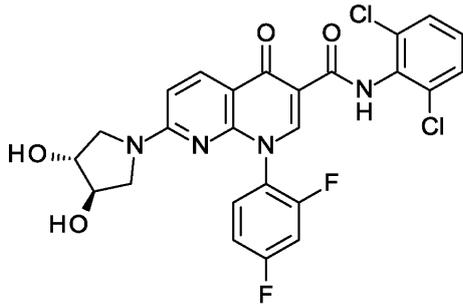
[4758] GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 60.0 mg (126 μmol)을 DMF 600 μl 중 (3R,4S)-피롤리딘-3,4-디올 히드록로라이드 21.1 mg (151 μmol) 및 DIPEA 77 μl (440 μmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 61.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 89%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4759] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.77$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 543$ $[M+H]^+$

[4760] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10.56 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.04 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 3.99-4.05 (m, 1H), 3.60 (br dd, 1H), 3.20-3.30 (m, 2H), 2.97-3.04 (m, 1H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.49-0.68 (m, 3H), 0.29-0.37 (m, 1H).

[4761] 실시예 631

[4762] N-(2,6-디클로로페닐)-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4763]

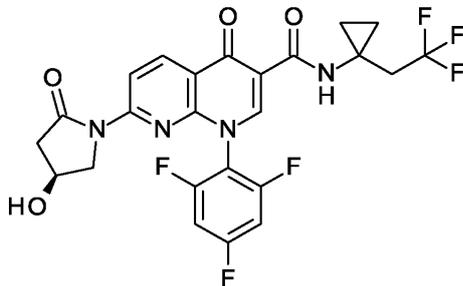
[4764] GP3에 따라서, 실시예 81A로부터의 화합물 40.0 mg (83.2 μmol)을 DMF 400 μl 중 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 히드록로라이드 13.9 mg (99.9 μmol) 및 DIPEA 51 μl (290 μmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 31.2 mg의 표제 화합물 (이론치의 68%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4765] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.68$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 547$ [M+H]⁺

[4766] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 12.04 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.85 (td, 1H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.07-5.29 (m, 2H), 4.01-4.09 (m, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.57-3.66 (m, 1H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.03-3.14 (m, 1H).

[4767] 실시예 632

[4768] 7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)시클로프로필]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[4769]

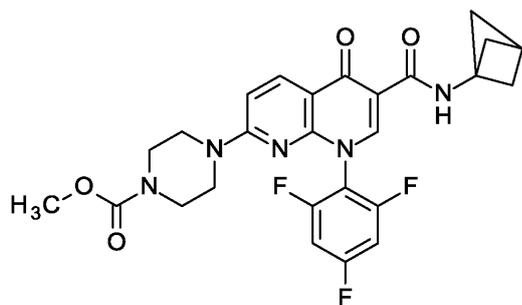
[4770] GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 23.7 mg (56.4 μmol)을 DMF 500 μl 중 HATU 25.7 mg (67.7 μmol) 및 DIPEA 39 μl (500 μmol)의 존재 하에 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)시클로프로판아민 히드록로라이드 10.4 mg (59.2 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 20.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 66%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4771] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.72$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 541$ [M+H]⁺

[4772] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 9.99 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.57-7.65 (m, 2H), 5.32 (d, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 3.68 (dd, 1H), 3.47 (d, 1H), 2.94 (dd, 1H), 2.68 (q, 2H), 2.37 (d, 1H), 0.86-0.95 (m, 4H).

[4773] 실시예 633

[4774] 메틸 4-[6-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일카르바모일)-5-옥소-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]피페라진-1-카르복실레이트



[4775]

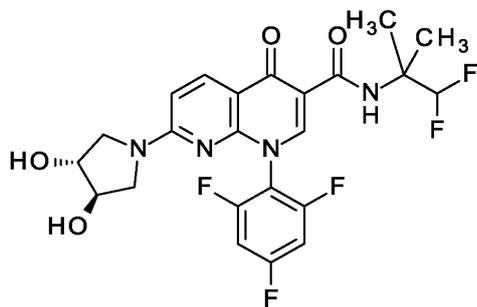
[4776] GP1에 따라서, 실시예 157A로부터의 화합물 70.0 mg (151 μmol)을 DMF 580 μl 중 HATU 69.1 mg (182 μmol) 및 DIPEA 79 μl (450 μmol)의 존재 하에 비시클로[1.1.1]헵탄-1-아민 히드록로라이드 21.7 mg (182 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 4.80 mg의 표제 화합물 (이론치의 6%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4777] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.05$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 528$ [M+H]⁺

[4778] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.22 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.57 (t, 2H), 7.11 (d, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.47-3.56 (m, 4H), 3.33-3.43 (m, 4H), 2.09 (s, 6H).

[4779] 실시예 634

[4780] N-(1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-일)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4781]

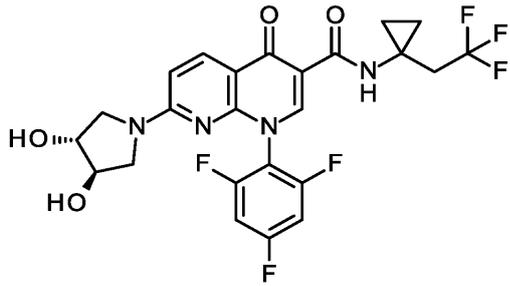
[4782] GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 30.0 mg (119 μmol)을 DMF 340 μl 중 HATU 32.5 mg (85.4 μmol) 및 DIPEA 37 μl (210 μmol)의 존재 하에 1,1-디플루오로-2-메틸프로판-2-아민 히드록로라이드 12.4 mg (85.4 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 10.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 28%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4783] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.61$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 513$ [M+H]⁺

[4784] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.32 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.43 (t, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.88-3.97 (m, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.06 (br d, 1H), 1.43 (s, 6H).

[4785] 실시예 635

[4786] 7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[1-(2,2,2-트리플루오로에틸)시클로프로필]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4787]

[4788]

GP1에 따라서, 실시예 121A로부터의 화합물 23.8 mg (56.4 μmol)을 DMF 500 μl 중 HATU 25.7 mg (67.7 μmol) 및 DIPEA 39 μl (230 μmol)의 존재 하에 1-(2,2,2-트리플루오로에틸)시클로프로판아민 히드로클로라이드 10.4 mg (59.2 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 18.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 62%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4789]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.53$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 543$ [M+H]⁺

[4790]

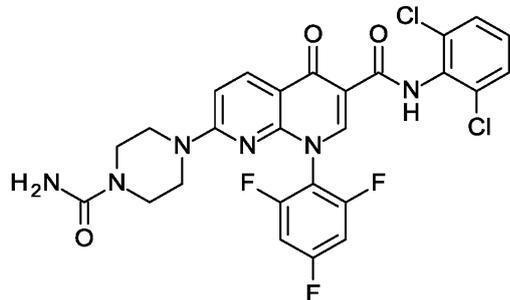
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.25 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 6.75 (d, 1H), 5.22 (d, 1H), 5.13 (d, 1H), 4.02-4.06 (m, 1H), 3.90-3.94 (m, 1H), 3.57-3.63 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 1H), 3.06 (br d, 1H), 2.62-2.71 (m, 2H), 0.84-0.93 (m, 4H).

[4791]

실시예 636

[4792]

7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-N-(2,6-디클로로페닐)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4793]

[4794]

GP3에 따라서, 실시예 160B로부터의 화합물 60.0 mg (120 μmol)을 DMF 540 μl 중 피페라진-1-카르복스아미드 18.6 mg (144 μmol) 및 DIPEA 73 μl (420 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 44.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 62%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4795]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.73$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 591$ [M+H]⁺

[4796]

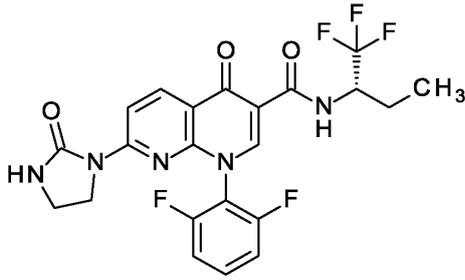
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 11.88 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.55-7.62 (m, 4H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.43-3.54 (m, 4H), 3.32-3.38 (m, 4H).

[4797]

실시예 637

[4798]

1-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4799]

[4800] GP2에 따라서, 실시예 114A로부터의 화합물 60.0 mg (135 μ mol)을 1,4-디옥산 1.2 ml 중 탄산칼륨 27.9 mg (202 μ mol), 아세트산팔라듐 6.04 mg (26.9 μ mol) 및 Xantphos 15.6 mg (26.9 μ mol)의 존재 하에 이미다졸리딘-2-온 116 mg (1.35 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 물질을 불순물에 의해 분리시키고, 아세토니트릴로부터 추가로 재결정화하고, 흡인 하에 여과하고, 약간의 아세토니트릴로 세척하고, 건조시켰다. 33.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 50%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4801]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.88$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 496$ [M+H]⁺

[4802]

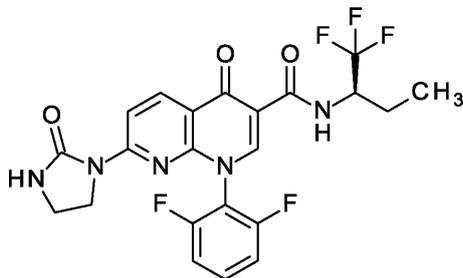
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.23 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.68-7.76 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 4.70-4.81 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 2H), 3.32-3.36 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.61-1.72 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[4803]

실시예 638

[4804]

1-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4805]

[4806] GP2에 따라서, 실시예 86A로부터의 화합물 60.0 mg (135 μ mol)을 1,4-디옥산 1.2 ml 중 탄산칼륨 27.9 mg (202 μ mol), 아세트산팔라듐 6.04 mg (26.9 μ mol) 및 Xantphos 15.6 mg (26.9 μ mol)의 존재 하에 이미다졸리딘-2-온 116 mg (1.35 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 물질을 불순물에 의해 분리시키고, 아세토니트릴로부터 추가로 재결정화하고, 흡인 하에 여과하고, 약간의 아세토니트릴로 세척하고, 건조시켰다. 27.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 41%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4807]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.88$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 496$ [M+H]⁺

[4808]

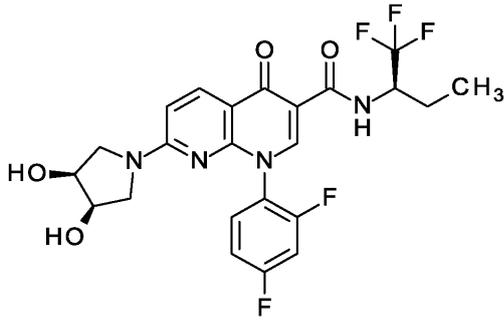
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.23 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 4.72-4.80 (m, 1H), 3.49-3.58 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 1H), 3.31-3.33 (m, 1H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.62-1.70 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[4809]

실시예 639

[4810]

1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3R,4S)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4811]

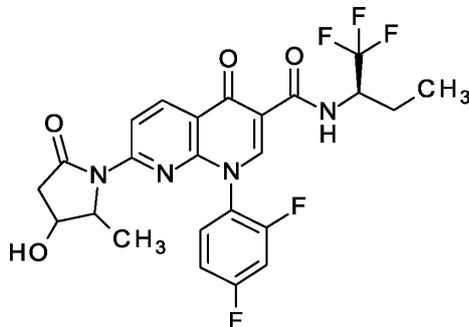
[4812] GP3에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 100 mg (224 μmol)을 DMF 1.0 ml 중 (3R,4S)-피롤리딘-3,4-디올 히드록로라이드 37.6 mg (269 μmol) 및 DIPEA 140 μl (790 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 105 mg의 표제 화합물 (이론치의 91%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4813] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.71$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 513$ [M+H]⁺

[4814] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.51 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.76-7.85 (m, 1H), 7.58 (br t, 1H), 7.33 (br t, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.02 (br dd, 1H), 4.89-4.96 (m, 1H), 4.67-4.79 (m, 1H), 4.13 (br s, 1H), 3.97-4.07 (m, 1H), 3.53-3.65 (m, 1H), 3.16-3.30 (m, 2H), 2.93-3.09 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.58-1.69 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

[4815] 실시예 640

[4816] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[3-히드록시-2-메틸-5-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4817]

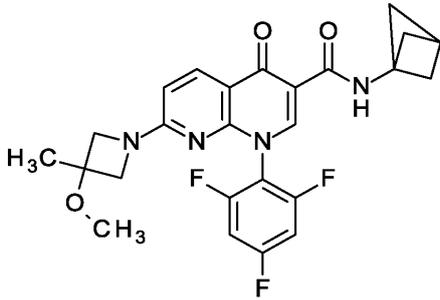
[4818] GP2에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 60.0 mg (135 μmol)을 1,4-디옥산 1.0 ml 중 탄산칼륨 27.9 mg (202 μmol), 아세트산팔라듐 6.04 mg (26.9 μmol) 및 Xantphos 15.6 mg (26.9 μmol)의 존재 하에 실시예 163C로부터의 화합물 18.6 mg (162 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 물질을 불순물에 의해 단리시키고, 정상 크로마토그래피 (용리액: 시클로헥산-에틸 아세테이트 구배)에 의해 후속적으로 추가로 정제하였다. 21.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 31%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4819] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.90$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 525$ [M+H]⁺

[4820] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.17-10.27 (m, 1H), 8.84-8.90 (m, 1H), 8.67-8.73 (m, 1H), 8.54 (t, 0.80H), 8.44 (t, 0.20H), 7.84-7.94 (m, 1H), 7.59-7.69 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 1H), 5.31-5.41 (m, 1H), 4.71-4.83 (m, 1H), 3.88-4.13 (m, 2H), 3.05-3.17 (m, 1H), 2.28 (br dd, 1H), 1.83-1.95 (m, 1H), 1.60-1.73 (m, 1H), 0.93-1.05 (m, 5H), 0.84-0.90 (m, 1H).

[4821] 실시예 641

[4822] N-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일)-7-(3-메톡시-3-메틸아제티딘-1-일)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[4823]

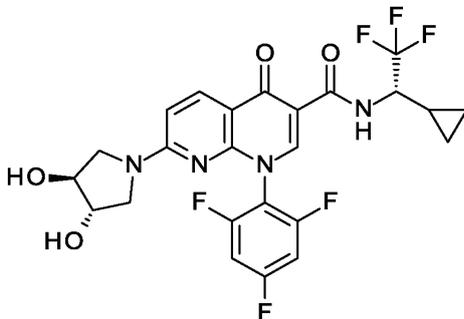
[4824] GP1에 따라서, 실시예 161A로부터의 화합물 24.1 mg (57.5 μmol)을 DMF 230 μl 중 HATU 26.3 mg (69.0 μmol) 및 DIPEA 30 μl (170 μmol)의 존재 하에 비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민 히드로클로라이드 8.26 mg (69.0 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 14.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 50%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4825] LC-MS (방법 1): $R_t = 1.17$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 485$ [M+H]⁺

[4826] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.24 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.51-7.58 (m, 2H), 6.61 (d, 1H), 3.53-4.02 (m, 4H), 3.15 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.41 (s, 3H).

[4827] 실시예 642

[4828] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(3S,4S)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[4829]

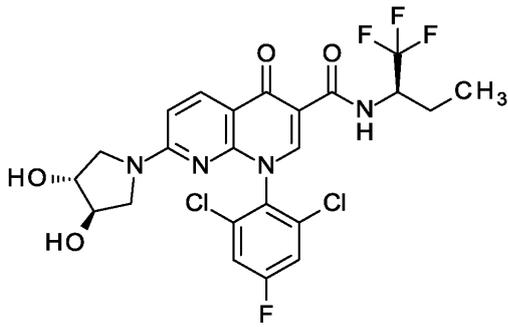
[4830] GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 60.0 mg (126 μmol)을 DMF 600 μl 중 (3S,4S)-피롤리딘-3,4-디올 15.6 mg (151 μmol) 및 DIPEA 55 μl (320 μmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 60.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 89%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4831] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.72$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 543$ [M+H]⁺

[4832] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.57 (d, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.56 (br t, 2H), 6.78 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 4.05 (br s, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.62 (br dd, 1H), 3.32-3.38 (m, 1H), 3.25 (br dd, 1H), 3.07 (br d, 1H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.31-0.38 (m, 1H).

[4833] 실시예 643

[4834] 1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[4835]

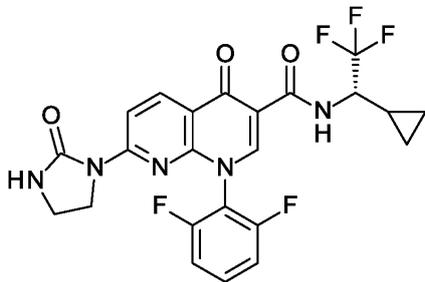
[4836] GP3에 따라서, 실시예 131A로부터의 화합물 60.0 mg (121 μmol)을 DMF 540 μl 중 (3R,4R)-피롤리딘-3,4-디올 히드로클로라이드 20.2 mg (145 μmol) 및 DIPEA 74 μl (420 μmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 56.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 83%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4837] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.78$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 563$ [M+H]⁺

[4838] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.48 (d, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.88 (dq, 2H), 6.77 (d, 1H), 5.23 (br d, 1H), 5.15 (br d, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.61 (br dd, 1H), 3.33-3.38 (m, 1H), 3.18 (br dd, 1H), 2.99 (br d, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.59-1.71 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[4839] 실시예 644

[4840] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,6-디플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4841]

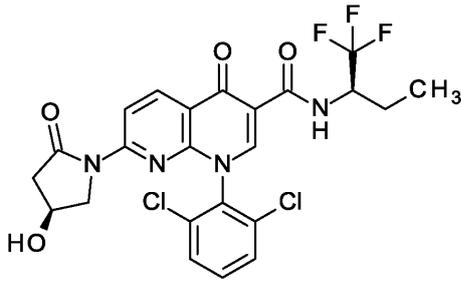
[4842] GP2에 따라서, 실시예 104A로부터의 화합물 60.0 mg (131 μmol)을 1,4-디옥산 1.2 ml 중 탄산칼륨 27.2 mg (197 μmol), 아세트산팔라듐 5.88 mg (26.2 μmol) 및 Xantphos 15.2 mg (26.2 μmol)의 존재 하에 이미다졸리딘-2-온 113 mg (1.31 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 물질을 불순물에 의해 단리시키고, 아세토니트릴로부터 추가로 재결정화하고, 흡인 하에 여과하고, 약간의 아세토니트릴로 세척하고, 건조시켰다. 34.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 52%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4843] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.91$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 508$ [M+H]⁺

[4844] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.36 (d, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.68-7.76 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (t, 2H), 4.35-4.45 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.31-3.36 (m, 2H), 1.18-1.27 (m, 1H), 0.51-0.70 (m, 3H), 0.32-0.39 (m, 1H).

[4845] 실시예 645

[4846] 1-(2,6-디클로로페닐)-7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4847]

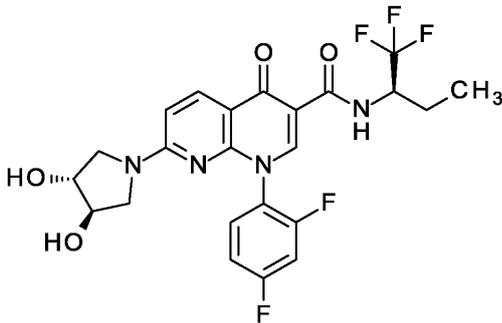
[4848] GP2에 따라서, 실시예 166C로부터의 화합물 60.0 mg (125 μmol)을 1,4-디옥산 1.0 ml 중 탄산칼륨 26.0 mg (188 μmol), 아세트산팔라듐 5.63 mg (25.1 μmol) 및 Xantphos 14.5 mg (25.1 μmol)의 존재 하에 (4S)-4-히드록시피롤리딘-2-온 15.2 mg (150 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 5.00 mg의 표제 화합물 (이론치의 7%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4849] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.94$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 543$ [M+H]⁺

[4850] ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.16 (d, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.70 (t, 1H), 5.33 (d, 1H), 4.73-4.82 (m, 1H), 4.22-4.26 (m, 1H), 3.56 (dd, 1H), 3.32-3.36 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.35 (br d, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H), 1.63-1.73 (m, 1H), 0.99 (t, 3H).

[4851] 실시예 646

[4852] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4853]

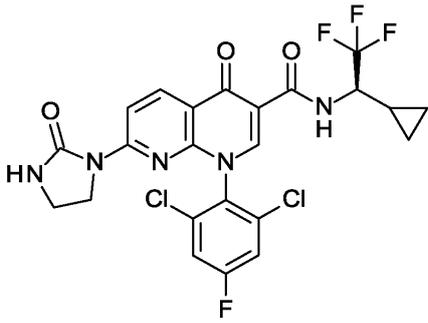
[4854] THF 1.9 ml 중 167A로부터의 화합물 170 mg (229 μmol)의 용액에 테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 500 μl (THF 중 1.0 M, 500 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 42.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 36%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4855] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.65$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 513$ [M+H]⁺

[4856] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.52 (d, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.73-7.85 (m, 1H), 7.52-7.62 (m, 1H), 7.25-7.37 (m, 1H), 6.76 (d, 1H), 5.08-5.26 (m, 2H), 4.67-4.79 (m, 1H), 4.04 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.55-3.65 (m, 1H), 3.16-3.28 (m, 2H), 3.00-3.14 (m, 1H), 1.80-1.94 (m, 1H), 1.56-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

[4857] 실시예 647

[4858] N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4859]

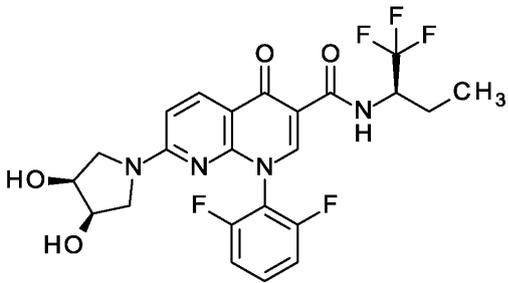
[4860] GP2에 따라서, 실시예 130C로부터의 화합물 60.0 mg (118 μmol)을 1,4-디옥산 1.1 ml 중 탄산칼륨 24.5 mg (177 μmol), 아세트산팔라듐 5.30 mg (23.6 μmol) 및 Xantphos 13.6 mg (23.6 μmol)의 존재 하에 이미다졸리딘-2-온 102 mg (1.18 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 물질을 불순물에 의해 단리시키고, 아세토니트릴로부터 추가로 재결정화하고, 흡인 하에 여과하고, 약간의 아세토니트릴로 세척하고, 건조시켰다. 33.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 51%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4861] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.05$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 558$ [M+H]⁺

[4862] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.39 (d, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.34-4.44 (m, 1H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 1.18-1.27 (m, 1H), 0.52-0.70 (m, 3H), 0.32-0.39 (m, 1H).

[4863] 실시예 648

[4864] 1-(2,6-디플루오로페닐)-7-[(3R,4S)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4865]

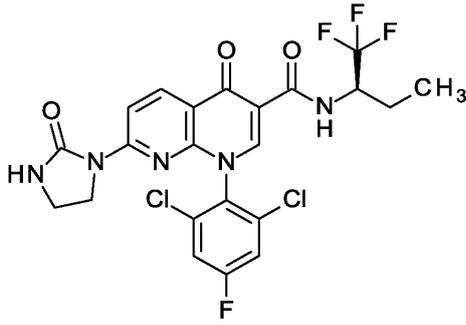
[4866] GP3에 따라서, 실시예 86A로부터의 화합물 40.0 mg (89.7 μmol)을 DMF 410 μl 중 (3R,4S)-피롤리딘-3,4-디올 히드록로라이드 15.0 mg (108 μmol) 및 DIPEA 55 μl (310 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 20.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 43%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4867] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.72$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 513$ [M+H]⁺

[4868] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.44 (d, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.67-7.75 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 5.03 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.68-4.78 (m, 1H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.97-4.05 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 1H), 3.14-3.22 (m, 1H), 2.92-3.01 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.58-1.70 (m, 1H), 0.97 (t, 3H).

[4869] 실시예 649

[4870] 1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4871]

[4872] GP2에 따라서, 실시예 131A로부터의 화합물 60.0 mg (121 μmol)을 1,4-디옥산 1.1 ml 중 탄산칼륨 25.0 mg (181 μmol), 아세트산팔라듐 5.42 mg (24.2 μmol) 및 Xantphos 14.0 mg (24.2 μmol)의 존재 하에 이미다졸리딘-2-온 104 mg (1.21 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 물질을 불순물에 의해 분리시키고, 아세트니트릴로부터 추가로 재결정화하고, 흡인 하에 여과하고, 약간의 아세트니트릴로 세척하고, 건조시켰다. 24.3 mg의 표제 화합물 (이론치의 37%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4873]

LC-MS (방법 3): $R_t = 2.03$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 546$ [M+H]⁺

[4874]

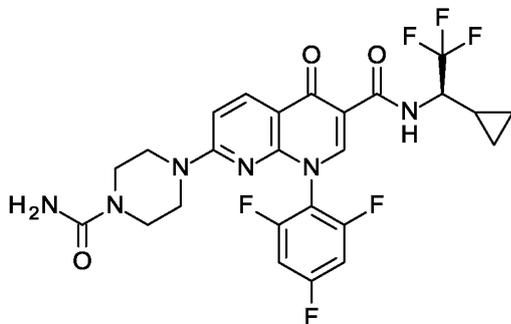
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.25 (d, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.89 (d, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.71-4.82 (m, 1H), 3.47-3.55 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.61-1.73 (m, 1H), 0.98 (t, 3H).

[4875]

실시예 650

[4876]

7-(4-카르바모일피페라진-1-일)-N-[(1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4877]

[4878] GP1에 따라서, 실시예 168A로부터의 화합물 80.0 mg (179 μmol)을 DMF 690 μl 중 HATU 81.6 mg (215 μmol) 및 DIPEA 120 μl (720 μmol)의 존재 하에 (1R)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에탄아민 히드로클로라이드 37.7 mg (215 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 74.1 mg의 표제 화합물 (이론치의 73%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4879]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.74$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 569$ [M+H]⁺

[4880]

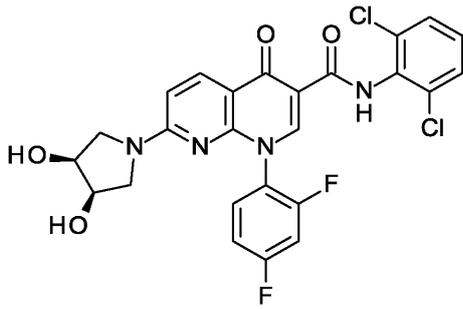
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.50 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.03 (s, 2H), 4.33-4.43 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 4H), 3.31-3.35 (m, 4H), 1.16-1.25 (m, 1H), 0.50-0.69 (m, 3H), 0.30-0.38 (m, 1H).

[4881]

실시예 651

[4882]

N-(2,6-디클로로페닐)-1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[(3R,4S)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4883]

[4884] GP3에 따라서, 실시예 81A로부터의 화합물 40.0 mg (83.2 μmol)을 DMF 400 μl 중 (3R,4S)-피롤리딘-3,4-디올 히드록로라이드 13.9 mg (99.9 μmol) 및 DIPEA 51 μl (290 μmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 32.8 mg의 표제 화합물 (이론치의 72%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4885]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.74$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 547$ [M+H]⁺

[4886]

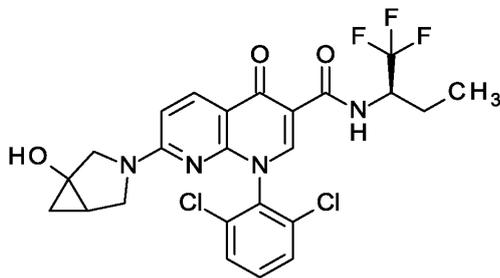
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 12.03 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.80-7.89 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 3H), 7.30-7.40 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.99-5.07 (m, 1H), 4.91-4.98 (m, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 1H), 3.55-3.66 (m, 1H), 3.17-3.29 (m, 2H), 2.95-3.09 (m, 1H).

[4887]

실시예 652

[4888]

1-(2,6-디클로로페닐)-7-[1-히드록시-3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4889]

[4890] GP3에 따라서, 실시예 166C로부터의 화합물 72.7 mg (152 μmol)을 DMF 640 μl 중 3-아자비시클로[3.1.0]헥스-1-일 27.2 mg (182 μmol , 91% 순도) 및 DIPEA 93 μl (530 μmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 62.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 76%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4891]

LC-MS (방법 1): $R_t = 1.09$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 541$ [M+H]⁺

[4892]

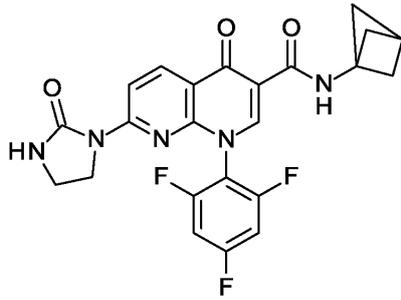
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.45 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.72-7.81 (m, 2H), 7.61-7.72 (m, 1H), 6.69-6.81 (m, 1H), 5.87-6.08 (m, 1H), 4.68-4.79 (m, 1H), 3.82-3.90 (m, 0.40H), 3.58-3.70 (m, 0.60H), 3.35-3.55 (m, 1.60H), 3.13-3.21 (m, 0.40H), 2.96-3.10 (m, 1H), 1.83-1.93 (m, 1H), 1.48-1.71 (m, 2H), 0.92-1.04 (m, 4H), 0.36-0.44 (m, 1H).

[4893]

실시예 653

[4894]

N-(비시클로[1.1.1]펜트-1-일)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4895]

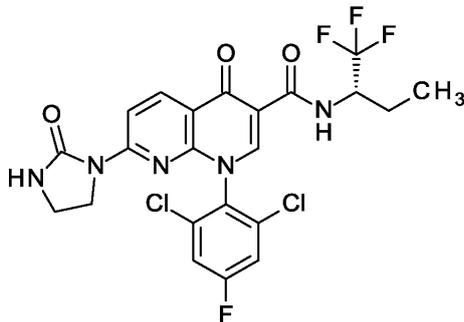
[4896] GP1에 따라서, 실시예 113A로부터의 화합물 50.0 mg (124 μmol)을 DMF 750 μl 중 HATU 56.4 mg (148 μmol) 및 DIPEA 86 μl (490 μmol)의 존재 하에 비시클로[1.1.1]헵탄-1-아민 히드로클로라이드 17.7 mg (148 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 36.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 63%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4897] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.84$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 470$ [M+H]⁺

[4898] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.08 (s, 1 H), 8.85 (s, 1 H), 8.52 (d, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.57 (t, 2 H), 3.55 - 3.62 (m, 2 H), 3.32 - 3.37 (m, 2 H), 2.11 (s, 6H).

[4899] 실시예 654

[4900] 1-(2,6-디클로로-4-플루오로페닐)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-N-[(2S)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4901]

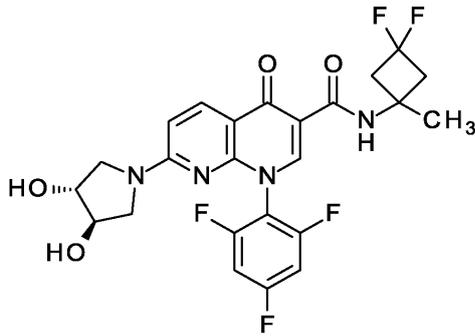
[4902] GP2에 따라서, 실시예 132A로부터의 화합물 60.0 mg (121 μmol)을 1,4-디옥산 1.1 ml 중 탄산칼륨 25.0 mg (181 μmol), 아세트산팔라듐 5.42 mg (24.2 μmol) 및 Xantphos 14.0 mg (24.2 μmol)의 존재 하에 이미다졸리딘-2-온 104 mg (1.21 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 물질을 불순물에 의해 단리시키고, 아세토니트릴로부터 추가로 재결정화하고, 흡인 하에 여과하고, 약간의 아세토니트릴로 세척하고, 건조시켰다. 46.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 71%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4903] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.03$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 546$ [M+H]⁺

[4904] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.25 (d, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.57 (d, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 7.89 (d, 2 H), 7.66 (s, 1 H), 4.70 - 4.81 (m, 1 H), 3.47 - 3.55 (m, 2 H), 3.32 - 3.37 (m, 2 H), 1.84 - 1.95 (m, 1 H), 1.61 - 1.73 (m, 1 H), 0.98 (t, 3H).

[4905] 실시예 655

[4906] N-(3,3-디플루오로-1-메틸시클로부틸)-7-[(3R,4R)-3,4-디히드록시피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4907]

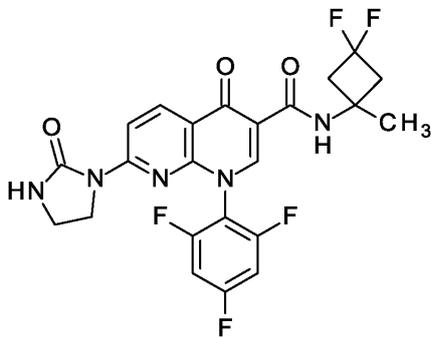
[4908] GP1에 따라서, 화합물 121A 50.0 mg (119 μmol)을 DMF 750 μl 중 HATU 54.1 mg (142 μmol) 및 DIPEA 83 μl (470 μmol)의 존재 하에 3,3-디플루오로-1-메틸시클로부탄아민 히드로클로라이드 22.4 mg (142 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 39.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 64%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4909] LC-MS (방법 3): R_t = 1.59분; MS (ESIpos): m/z = 525 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4910] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10.28 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H), 6.76 (d, 1 H), 5.23 (d, 1 H), 5.14 (d, 1 H), 4.04 (br s, 1 H), 3.92 (br s, 1 H), 3.61 (br dd, 1 H), 3.32 - 3.36 (m, 1 H), 3.24 (br dd, 1 H), 2.97 - 3.10 (m, 3 H), 2.70 (td, 2 H), 1.55 (s, 3 H).

[4911] 실시예 656

[4912] N-(3,3-디플루오로-1-메틸시클로부틸)-4-옥소-7-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4913]

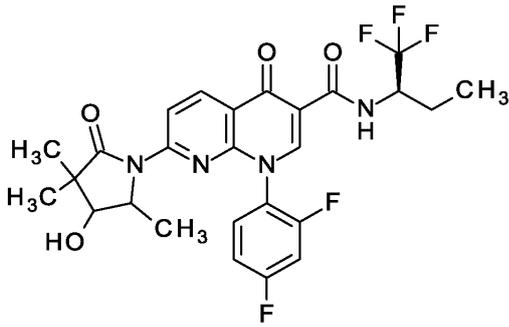
[4914] GP1에 따라서, 실시예 113A로부터의 화합물 50.0 mg (124 μmol)을 DMF 750 μl 중 HATU 56.4 mg (148 μmol) 및 DIPEA 86 μl (490 μmol)의 존재 하에 3,3-디플루오로-1-메틸시클로부탄아민 히드로클로라이드 23.4 mg (148 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 37.9 mg의 표제 화합물 (이론치의 60%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4915] LC-MS (방법 3): R_t = 1.83분; MS (ESIpos): m/z = 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[4916] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ ppm = 10.08 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 8.42 (d, 1 H), 7.65 (s, 1 H), 7.57 (t, 2 H), 3.55 - 3.62 (m, 2 H), 3.32 - 3.38 (m, 2 H), 2.98 - 3.10 (m, 2 H), 2.68 - 2.77 (m, 2 H), 1.57 (s, 3 H).

[4917] 실시예 657

[4918] 1-(2,4-디플루오로페닐)-7-[4-히드록시-3,3,5-트리메틸-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로부탄-2-일]-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4919]

[4920]

GP2에 따라서, 실시예 67A로부터의 화합물 31.1 mg (69.8 μmol)을 1,4-디옥산 620 μl 중 탄산칼륨 14.5 mg (105 μmol), 아세트산팔라듐 3.14 mg (14.0 μmol) 및 Xantphos 8.08 mg (14.0 μmol)의 존재 하에 실시예 164C 12.0 mg (83.8 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 20.0 mg의 표제 화합물 (이론치의 52%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4921]

LC-MS (방법 4): $R_t = 3.72$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 553$ [M+H]⁺

[4922]

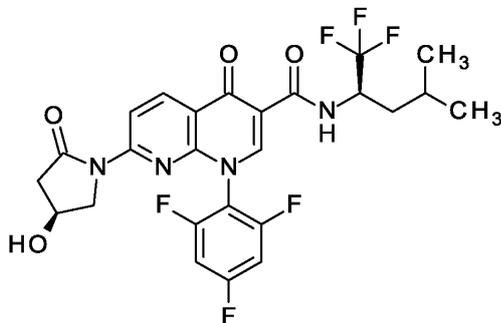
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.21 (br d, 1 H), 8.84 - 8.89 (m, 1 H), 8.70 (dd, 1 H), 8.49 (dd, 1 H), 7.84 - 7.93 (m, 1 H), 7.49 - 7.75 (m, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 1 H), 5.40 (d, 1 H), 4.71 - 4.83 (m, 1 H), 4.03 - 4.13 (m, 1 H), 3.93 - 4.03 (m, 1 H), 1.82 - 1.95 (m, 1 H), 1.60 - 1.73 (m, 1 H), 0.85 - 1.11 (m, 12 H).

[4923]

실시예 658

[4924]

7-[(4S)-4-히드록시-2-옥소피롤리딘-1-일]-4-옥소-N-[(2R)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-일]-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4925]

[4926]

GP1에 따라서, 실시예 117A로부터의 화합물 50.0 mg (119 μmol)을 DMF 460 μl 중 HATU 54.4 mg (143 μmol) 및 DIPEA 62 μl (360 μmol)의 존재 하에 (2S)-1,1,1-트리플루오로-4-메틸펜탄-2-아민 히드록로라이드 27.4 mg (143 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 42.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 62%, 97% 순도)을 수득하였다.

[4927]

LC-MS (방법 3): $R_t = 2.10$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 557$ [M+H]⁺

[4928]

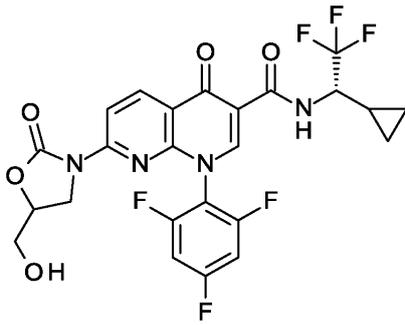
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.10 (d, 1 H), 9.08 (s, 1 H), 8.71 (d, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 5.34 (d, 1 H), 4.81 - 4.89 (m, 1 H), 4.27 - 4.31 (m, 1 H), 3.69 (dd, 1 H), 3.48 (d, 1 H), 2.94 (dd, 1 H), 2.38 (br d, 1 H), 1.65 - 1.74 (m, 2 H), 1.54 - 1.62 (m, 1 H), 0.95 (d, 3 H), 0.90 (d, 3 H).

[4929]

실시예 659

[4930]

N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[5-(히드록시메틸)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4931]

[4932] GP2에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 150.0 mg (315 μmol)을 1,4-디옥산 1.5 ml 중 탄산칼륨 65.4 mg (473 μmol), 아세트산팔라듐 14.2 mg (63.1 μmol) 및 Xantphos 36.5 mg (63.1 μmol)의 존재 하에 5-(히드록시메틸)-1,3-옥사졸리딘-2-온 (라세미체) 44.3 mg (378 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 17.4 mg의 표제 화합물 (이론치의 10%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4933]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.92$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 557$ [M+H]⁺

[4934]

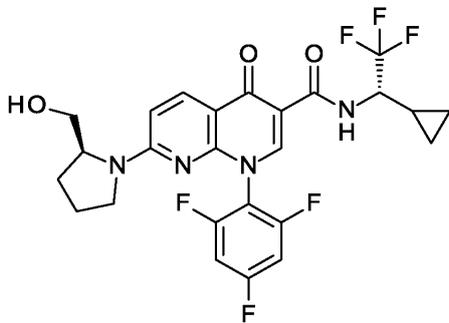
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.53 (d, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.32 - 8.44 (m, 1 H), 8.24 (d, 1 H), 7.50 - 7.59 (m, 2 H), 6.78 (br d, 1 H), 4.67 - 4.78 (m, 1 H), 4.33 - 4.44 (m, 2 H), 4.02 (br t, 1 H), 3.32 - 3.46 (m, 2 H), 1.16 - 1.25 (m, 1 H), 0.49 - 0.69 (m, 3 H), 0.30 - 0.37 (m, 1 H).

[4935]

실시예 660

[4936]

N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(2S)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4937]

[4938]

GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 100 mg (210 μmol)을 DMF 850 μl 중 (2S)-피롤리딘-2-일메탄올 25.5 mg (250 μmol) 및 DIPEA 110 μl (630 μmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 93.6 mg의 표제 화합물 (이론치의 82%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4939]

LC-MS (방법 3): $R_t = 2.05$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 541$ [M+H]⁺

[4940]

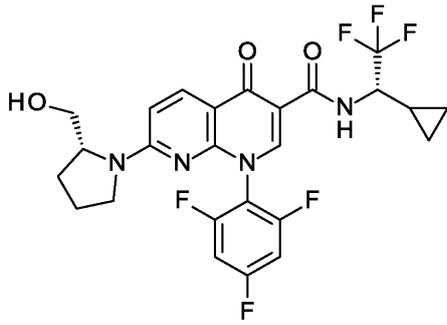
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.57 (d, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.28 (br d, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 2 H), 6.72 - 6.97 (m, 1 H), 4.85 - 4.94 (m, 0.40 H), 4.42 - 4.50 (m, 0.60 H), 4.31 - 4.42 (m, 1 H), 3.94 - 4.04 (br d, 0.40 H), 3.66 - 3.76 (m, 0.60 H), 3.34 - 3.54 (m, 2 H), 3.05 - 3.28 (m, 2 H), 1.75 - 2.07 (m, 4 H), 1.16 - 1.25 (m, 1 H), 0.49 - 0.69 (m, 3 H), 0.30 - 0.37 (m, 1 H).

[4941]

실시예 661

[4942]

N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[(2R)-2-(히드록시메틸)피롤리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복스아미드



[4943]

[4944]

GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 100 mg (210 μmol)을 DMF 850 μl 중 (2R)-피롤리딘-2-일메탄올 29.8 mg (294 μmol) 및 DIPEA 110 μl (630 μmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 109 mg의 표제 화합물 (이론치의 96%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4945]

LC-MS (방법 3): $R_t = 2.06$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 541$ [M+H]⁺

[4946]

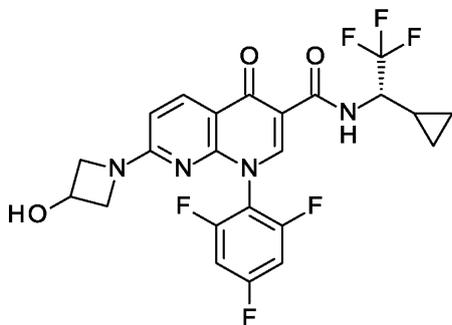
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.57 (br d, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.28 (br d, 1 H), 7.46 - 7.58 (m, 2 H), 6.85 - 6.98 (m, 0.40 H), 6.72 - 6.85 (m, 0.60 H), 4.83 - 4.96 (m, 0.40 H), 4.43 - 4.50 (m, 0.60 H), 4.32 - 4.43 (m, 1 H), 3.94 - 4.04 (m, 0.40 H), 3.66 - 3.78 (m, 0.60 H), 3.34 - 3.55 (m, 2 H), 3.03 - 3.27 (m, 2 H), 1.76 - 2.06 (m, 4 H), 1.15 - 1.26 (m, 1 H), 0.50 - 0.69 (m, 3 H), 0.31 - 0.38 (m, 1 H).

[4947]

실시예 662

[4948]

N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-(3-히드록시아세티딘-1-일)-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[4949]

[4950]

GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 200 mg (420 μmol)을 DMF 1.7 ml 중 아세티딘-3-올 히드로클로라이드 64.5 mg (589 μmol) 및 DIPEA 220 μl (1.30 mmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 180 mg의 표제 화합물 (이론치의 83%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4951]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.91$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 513$ [M+H]⁺

[4952]

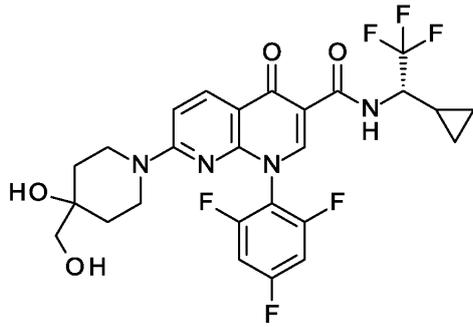
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.53 (d, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 2 H), 6.61 (d, 1 H), 5.73 (d, 1 H), 4.49 - 4.57 (m, 1 H), 4.34 - 4.42 (m, 1 H), 3.89 - 4.30 (m, 2 H), 3.47 - 3.85 (m, 2 H), 1.16 - 1.25 (m, 1 H), 0.49 - 0.69 (m, 3 H), 0.30 - 0.37 (m, 1 H).

[4953]

실시예 663

[4954]

N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[4-히드록시-4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[4955]

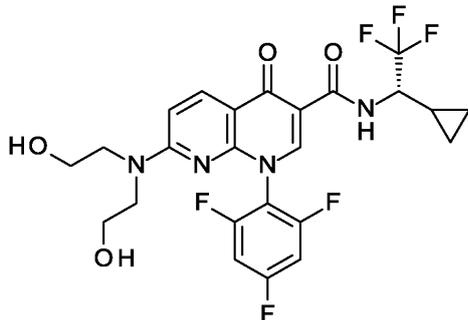
[4956] GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 100 mg (210 μmol)을 DMF 850 μl 중 4-(히드록시메틸)피페리딘-4-올 38.6 mg (294 μmol) 및 DIPEA 110 μl (630 μmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 78.7 mg의 표제 화합물 (이론치의 66%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4957] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.80$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 571$ [M+H]⁺

[4958] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.54 (d, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.26 (d, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.56 (t, 2 H), 7.14 (d, 1 H), 4.47 - 4.68 (m, 1 H), 4.23 - 4.47 (m, 2 H), 3.93 (br d, 2 H), 3.15 (s, 2 H), 1.27 - 1.52 (m, 4 H), 1.16 - 1.25 (m, 1 H), 0.49 - 0.69 (m, 3 H), 0.34 (dq, 1 H).

[4959] 실시예 664

[4960] 7-[비스(2-히드록시에틸)아미노]-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[4961]

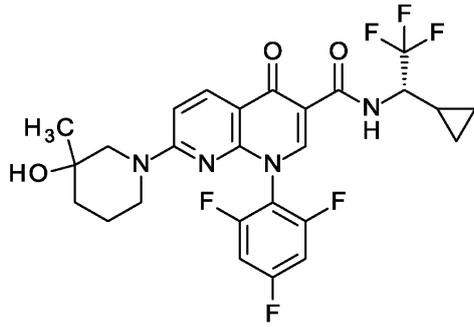
[4962] GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 100 mg (210 μmol)을 DMF 850 μl 중 2,2'-이미노디에탄올 30.9 mg (294 μmol) 및 DIPEA 110 μl (630 μmol)와 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 87.5 mg의 표제 화합물 (이론치의 76%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4963] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.71$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 545$ [M+H]⁺

[4964] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.56 (d, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 7.50 - 7.57 (m, 2 H), 7.01 (d, 1 H), 4.72 - 4.90 (m, 1 H), 4.54 - 4.72 (m, 1 H), 4.33 - 4.43 (m, 1 H), 3.52 - 3.68 (m, 4 H), 3.18 - 3.29 (m, 2 H), 1.16 - 1.25 (m, 1 H), 0.50 - 0.69 (m, 3 H), 0.30 - 0.38 (m, 1 H).

[4965] 실시예 665

[4966] N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-7-[3-히드록시-3-메틸피페리딘-1-일]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드 (부분입체이성질체 혼합물)



[4967]

[4968] GP3에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 200 mg (420 μ mol)을 DMF 1.7 ml 중 3-메틸피페리딘-3-올 67.8 mg (589 μ mol) 및 DIPEA 220 μ l (1.3 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 220 mg의 표제 화합물 (이론치의 94%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4969]

LC-MS (방법 3): R_t = 2.11분; MS (ESIpos): m/z = 555 [M+H]⁺

[4970]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.56 (s, 1 H), 8.78 (s, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 7.53 - 7.60 (m, 2 H), 7.09 (d, 1 H), 4.33 - 4.44 (m, 2 H), 3.34 - 3.80 (m, 2 H), 1.45 - 1.68 (m, 3 H), 1.28 - 1.42 (m, 1 H), 1.15 - 1.25 (m, 1 H), 0.90 - 1.09 (m, 3 H), 0.49 - 0.69 (m, 3 H), 0.29 - 0.37 (m, 1 H).

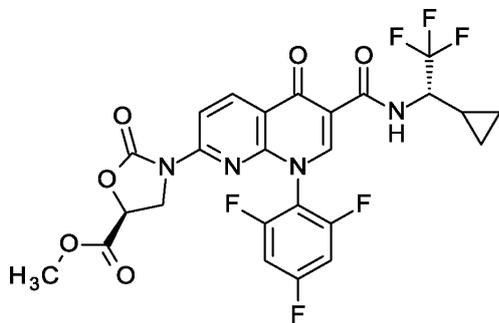
[4971]

실시예 666

[4972]

메틸

(5S)-3-[6-{{[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]카르바모일}-5-옥소-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-카르복실레이트



[4973]

[4974]

GP2에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 1.00 g (2.10 mmol)을 1,4-디옥산 10 ml 중 탄산칼륨 436 mg (3.15 mmol), 아세트산팔라듐 94.4 mg (420 μ mol) 및 Xantphos 243 mg (420 μ mol)의 존재 하에 메틸 (5S)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-카르복실레이트 366 mg (2.52 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세트니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 물질을 불순물에 의해 단리시키고, 아세트니트릴로부터 추가로 재결정화 하고, 흡인 하에 여과하고 및 건조시켰다. 515 mg의 표제 화합물 (이론치의 42%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4975]

LC-MS (방법 3): R_t = 2.11분; MS (ESIpos): m/z = 585 [M+H]⁺

[4976]

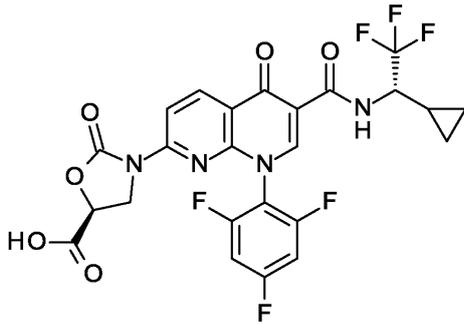
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.23 (d, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 2 H), 5.27 (dd, 1 H), 4.35 - 4.45 (m, 1 H), 4.04 (t, 1 H), 3.85 (dd, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 1.19 - 1.28 (m, 1 H), 0.53 - 0.70 (m, 3 H), 0.31 - 0.39 (m, 1 H).

[4977]

실시예 667

[4978]

(5S)-3-[6-{{[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]카르바모일}-5-옥소-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-카르복실산



[4979]

[4980]

THF 및 물 (3:1, v/v) 21.4 ml의 혼합물 중 실시예 666으로부터의 화합물 470 mg (804 μmol)의 용액에, 0°C에서, 물 중에 용해된 수산화리튬 일수화물 33.7 mg (804 μmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 용액을 약간의 1N 수성 염산을 함유하는 물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 물질을 약간의 아세토니트릴로부터 재결정화하고, 고진공 하에 건조시켰다. 363 mg의 표제 화합물 (이론치의 79%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4981]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.75$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 571$ [M+H]⁺

[4982]

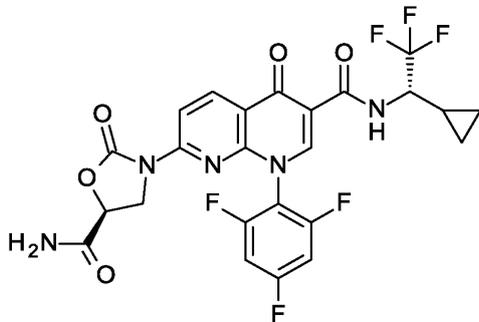
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 13.73 (br s, 1 H), 10.23 (d, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 2 H), 5.16 (dd, 1 H), 4.35 - 4.45 (m, 1 H), 4.04 (t, 1 H), 3.77 (dd, 1 H), 1.19 - 1.28 (m, 1 H), 0.52 - 0.70 (m, 3 H), 0.31 - 0.38 (m, 1 H).

[4983]

실시예 668

[4984]

7-[(5S)-5-카르바모일-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[4985]

[4986]

THF 12 ml 중 실시예 169A로부터의 화합물 327 mg (556 μmol)의 용액에 암모니아 11 ml (디옥산 중 0.50 M, 5.60 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 311 mg의 표제 화합물 (이론치의 98%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4987]

LC-MS (방법 3): $R_t = 1.80$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 570$ [M+H]⁺

[4988]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.23 (d, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.54 - 7.65 (m, 3 H), 4.99 (dd, 1 H), 4.35 - 4.46 (m, 1 H), 3.99 (t, 1 H), 3.67 (dd, 1 H), 1.19 - 1.28 (m, 1 H), 0.53 - 0.70 (m, 3 H), 0.31 - 0.39 (m, 1 H).

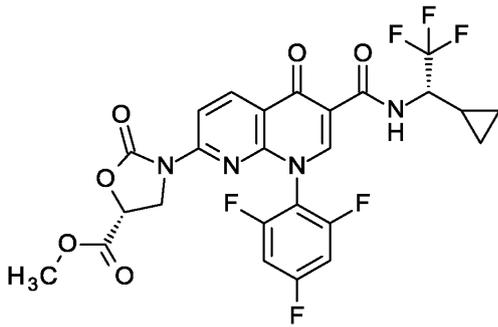
[4989]

실시예 669

[4990]

메틸
(5R)-3-[6-([(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]카르바모일)-5-옥소-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-

5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-카르복실레이트



[4991]

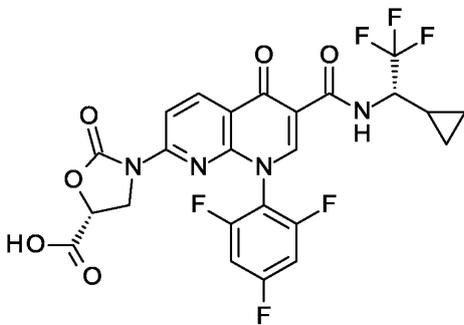
[4992] GP2에 따라서, 실시예 126A로부터의 화합물 1.00 g (2.10 mmol)을 1,4-디옥산 10 ml 중 탄산칼륨 436 mg (3.15 mmol), 아세트산팔라듐 94.4 mg (420 μmol) 및 Xantphos 243 mg (420 μmol)의 존재 하에 메틸 (5R)-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-카르복실레이트 366 mg (2.52 mmol)과 반응시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 물질을 불순물에 의해 단리시키고, 아세토니트릴로부터 추가로 재결정화하고, 흡인 하에 여과하고, 건조시켰다. 631 mg의 표제 화합물 (이론치의 51%, 99% 순도)을 수득하였다.

[4993] LC-MS (방법 3): $R_t = 2.11$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 585$ [M+H]⁺

[4994] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 10.22 (d, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.76 (d, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 5.27 (dd, 1 H), 4.35 - 4.45 (m, 1 H), 4.04 (t, 1 H), 3.85 (dd, 1 H), 3.73 (s, 3 H), 1.19 - 1.28 (m, 1 H), 0.53 - 0.70 (m, 3 H), 0.31 - 0.38 (m, 1 H).

[4995] 실시예 670

[4996] (5R)-3-[6-((1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸)카르바모일]-5-옥소-8-(2,4,6-트리플루오로페닐)-5,8-디히드로-1,8-나프티리딘-2-일]-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-5-카르복실산



[4997]

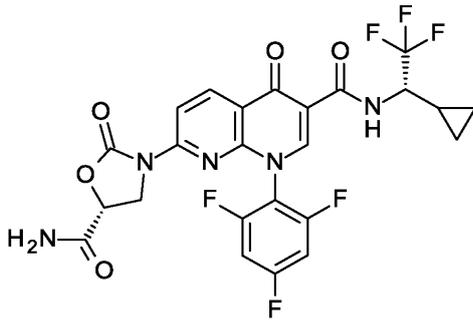
[4998] THF 및 물 (3:1, v/v)의 혼합물 26.8 ml 중 실시예 669로부터의 화합물 589 mg (1.01 mmol)의 용액에, 0°C에서, 물 중에 용해된 수산화리튬 일수화물 42.3 mg (1.01 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. 후속적으로, 반응 용액을 약간의 1N 수성 염산을 함유하는 물에 첨가하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 상을 약간의 포화 수성 염화나트륨 용액으로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용매를 감압 하에 제거하고, 물질을 약간의 아세토니트릴로부터 재결정화하고, 고진공 하에 건조시켰다. 485 mg의 표제 화합물 (이론치의 84%, 100% 순도)을 수득하였다.

[4999] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.75$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 571$ [M+H]⁺

[5000] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ ppm = 13.73 (br s, 1 H), 10.23 (d, 1 H), 9.07 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.29 (d, 1 H), 7.58 - 7.65 (m, 2 H), 5.16 (dd, 1 H), 4.35 - 4.45 (m, 1 H), 4.04 (t, 1 H), 3.77 (dd, 1 H), 1.19 - 1.28 (m, 1 H), 0.53 - 0.70 (m, 3 H), 0.31 - 0.38 (m, 1 H).

[5001] 실시예 671

[5002] 7-[(5R)-5-카르바모일-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]-N-[(1S)-1-시클로프로필-2,2,2-트리플루오로에틸]-4-옥소-1-(2,4,6-트리플루오로페닐)-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복사미드



[5003]

[5004] THF 18 ml 중 실시예 170A로부터의 화합물 454 mg (771 μ mol)의 용액에 15 ml 암모니아 (디옥산 중 0.50 M, 7.70 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC (아세토니트릴/물/0.1% 포름산)에 의해 정제하였다. 421 mg의 표제 화합물 (이론치의 96%, 100% 순도)을 수득하였다.

[5005] LC-MS (방법 3): $R_t = 1.79$ 분; MS (ESIpos): $m/z = 570$ [M+H]⁺

[5006] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.23 (d, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 8.75 (d, 1 H), 8.31 (d, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.54 - 7.65 (m, 3 H), 4.99 (dd, 1 H), 4.35 - 4.45 (m, 1 H), 3.99 (t, 1 H), 3.67 (dd, 1 H), 1.19 - 1.28 (m, 1 H), 0.53 - 0.70 (m, 3 H), 0.31 - 0.38 (m, 1 H).

[5007] B. 약리학적 효능의 평가

[5008] 본 발명에 따른 화합물의 약리학적 활성은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 바와 같이, 시험관내 및 생체내 연구에 의해 입증될 수 있다. 하기 적용 실시예는, 이들 실시예로 본 발명을 제한하는 것 없이 본 발명에 따른 화합물의 생물학적 작용을 기재한다.

[5009]	약어 및 두문자어:	
	B_{Max}	방사성리간드의 특이적 결합 부위의 개수
	CAFTY	칼슘 무함유 타이로드
	CHO	차이니즈 햄스터 난소
	CRE	cAMP-반응성 요소
	DMEM	둘베코 변형 이글 배지
	DMSO	디메틸 술폭시드
	FCS	소 태아 혈청
	FRET	형광 공명 에너지 전달
	GIRK1/4	G-단백질-커플링된 내향 정류기 칼륨 채널, 멤버 1/4
	HEPES	히드록시에틸피페라진-에탄술포산
	HTRF	균질 시간 분해 형광
	K_d	평형 해리 상수
	K_i	평형 억제제 상수
	k_{off}	해리 속도
	k_{on}	회합 속도
	nM	나노몰
	MEM	최소 필수 배지
	μ l	마이크로리터
	μ M	마이크로몰
	ml	밀리리터
	mM	밀리몰
	mtClytin	미토콘드리아 클리틴
	min	분
[5010]	NMS	N-Me-스코폴라민
	PAM	양성 알로스테릭 조정제
	PEI	폴리에틸렌이민
	Pen/Strep	페니실린/스트렙토마이신
	sec	초

[5011]

[5012]

B-1. 기능성 M2-GIRK1/4 활성화 시험

[5013]

단독 오르토스테릭 효능제에 의한 M2 수용체의 활성화 및 양성 알로스테릭 조정제 (PAM)에 의한 오르토스테릭 유발 활성화의 알로스테릭 부스팅 둘 다는 세포-기반 기능적 GIRK1/4 활성 시험에 의해 결정될 수 있다. M2 수용체에 대한 오르토스테릭 효능제 (내인성 리간드: 아세틸콜린)의 결합은 수용체 활성화 또는 활성 수용체 입체

형태에 유리한 평형에서의 이동 방식으로 수용체 입체형태의 변화를 유발한다. M2 수용체에 대한 오르토스테릭 효능제의 결합 및 따라서 그의 활성화는, 효능제의 오르토스테릭 결합 부위에 결합하지 않지만 개별 알로스테릭 결합 부위에 결합하는 양성 알로스테릭 조절제에 의해 부스팅될 수 있다.

- [5014] M2 수용체의 입체형태의 효능제-유도된 변화는 $G\alpha i$ 단백질 활성화를 유발한다. $G\alpha$ 서브유닛의 활성화는 또한 해리를 초래하고, 따라서 $G\alpha$ 서브유닛으로부터의 $G\beta\gamma$ 서브유닛의 방출 및 개별 하류 신호전달 캐스케이드의 활성화를 초래한다. 방출된 이중이량체 $G\beta\gamma$ 복합체는 GIRK1/4 칼륨 채널에 결합하며, 리간드-제어된 채널 활성화 및 개방을 유도한다 (Reuveny et al., Nature, July 1994, 370, 143-146). 생리학적 조건 하에, 그의 결과는 전기화학 구배에 따른 세포로부터의 칼륨의 선택적 유출이다. 양전하의 유출은 막횡단 전위의 저하 및 따라서 세포의 과분극을 초래한다. 따라서 과분극의 정도는 M2 수용체의 활성화의 척도로서 간주될 수 있다.
- [5015] 사용되는 시험 세포는 인간 M2 수용체를 코딩하는 cDNA 및 GIRK1/4 서브유닛 둘 다를 코딩하는 cDNA로 안전하게 형질감염된 재조합 CHO-DUKX 세포주이다 (CHO-DUKX-M2-GIRK). 막횡단 전위, 또는 물질 첨가 또는 M2 활성화의 함수로서의 막횡단 전위에서의 상대적 변화는 전압-감수성 염료 (FLIPR 막 전위 검정 키트 블루, 몰레큘라 디바이시스 # R8034), 및 전용된 형광 영상화 기기를 사용하는 세포 형광의 측정에 의해 결정된다.
- [5016] B-1.1. 시험 물질의 알로스테릭 효력 (EC_{50} 값)의 결정
- [5017] 시험 물질을 디메틸 술폭시드 (DMSO) 중에 10 mM의 농도로 용해시키고, 10-포인트 용량/활성 분석을 위해 1:3.16의 단계로 DMSO로 연속적으로 희석하였다. 목적하는 시험 농도에 따라서, 물질을 로딩 완충제 (조성: FLIPR 막 전위 검정 키트 블루 (10 mg/ml) 0.6 ml, 브릴리언트 블랙 (10 mg/ml) 0.6 ml, 2 mM $CaCl_2$ 및 2 mM KCl ad 50 ml 소듐 글루코네이트 타이로드 (PAA, #T21-155)) 중에서 사전 희석하였다.
- [5018] MEM 알파 배지 (10% FCS, 2% 글루타맥스, 1 mg/ml 젠티신으로 보충됨) 중에 배양된 리포터 세포를 μ 클리어/슈바르츠 그라이너 세포 배양 플레이트 (#781092)에서 384-웰당 30 μ l로 2000개 세포 (48시간 후 측정) 또는 4000개 세포 (24시간 후 측정)로 시딩하고, 37°C에서 24시간 또는 48시간 동안 인큐베이션하였다. 시딩 배지는 MEM 알파 배지 (5% FCS, 2% 글루타맥스로 보충됨, 젠티신 부재)로 이루어졌다.
- [5019] 특정한 측정을 위해, 배지를 제거하고, 세포에 실온에서 적어도 6분 동안 전압-감수성 염료를 적재하였다 (384-웰당 로딩 완충제 30 μ l). 제1 측정에서, 5초의 기간 동안 휴지 막횡단 전위에 대한 형광의 결정이 후속되었다. 그 후, 로딩 완충제 중에 희석된 시험 물질의 각각의 경우에 10 μ l를 첨가하고, 이어서 제2 측정으로 50초의 기간 동안 막횡단 전위를 결정하였다. 최종적으로, 세포를 효능제 용액 10 μ l와 혼합하였다 (로딩 완충제 중에 용해된 아세틸콜린). 아세틸콜린을 예비 시험에서 결정된 EC_{20} 에 상응하는 농도로 사용하였다. 이어서, M2-매개 GIRK1/4 활성화 또는 과분극을 제3 측정에서 60초의 기간에 걸쳐 모니터링하였다. EC_{50} 값 (시험 화합물의 알로스테릭 효력의 정도) 및 효율 (EC_{20} 아세틸콜린 농도에서의 아세틸콜린 효과의 부스팅의 척도)을 4-파라미터 로지스틱 함수 (힐 함수)에 의해 결정하였다.
- [5020] B-1.2. 양성 협동성 (α 인자)의 결정
- [5021] 시험 물질을 DMSO 중에 10 mM의 농도로 용해시키고, 10-포인트 용량/활성 분석을 위해 1:3.16의 단계로 DMSO로 연속적으로 희석하였다. 목적하는 시험 농도에 따라서, 물질을 로딩 완충제 (상기 참조)에서 사전 희석하였다.
- [5022] MEM 알파 배지 (10% FCS, 2% 글루타맥스, 1 mg/ml 젠티신으로 보충됨) 중에 배양된 리포터 세포를 μ 클리어/슈바르츠 그라이너 세포 배양 플레이트 (#781092)에서 384-웰당 30 μ l로 2000개 세포 (48시간 후 측정) 또는 4000개 세포 (24시간 후 측정)로 시딩하고, 37°C에서 24시간 또는 48시간 동안 인큐베이션하였다. 시딩 배지는 MEM 알파 배지 (5% FCS, 2% 글루타맥스로 보충됨, 젠티신 부재)로 이루어졌다.
- [5023] 특정한 측정을 위해, 배지를 제거하고, 세포에 실온에서 적어도 6분 동안 전압-감수성 염료를 적재하였다 (384-웰당 로딩 완충제 30 μ l). 제1 측정에서, 1초 증분의 5초의 기간 동안 휴지 막횡단 전위의 결정이 후속되었다. 그 후, 로딩 완충제 중에 희석된 시험 물질의 각각의 경우에 10 μ l를 첨가하고, 이어서 제2 측정으로 1초의 증분의 50초의 기간 동안 막횡단 전위를 결정하였다.
- [5024] 최종적으로, 세포를 효능제 용액 10 μ l와 혼합하였다 (로딩 완충제 중에 용해된 아세틸콜린). 그러나, 시험 물질의 EC_{50} 결정과 대조적으로 (B-1.1 참조), 이를 1종의 아세틸콜린 농도를 사용하여 행하지 않고; 대신, 시험 물질의 모든 농도를 아세틸콜린 8-포인트 용량-반응 곡선과 조합하였다. 아세틸콜린 희석 시리즈에 대해, 효능제를 목적하는 최종 농도에 따라, 3 μ M의 최대 최종 농도로 출발하여 1:3.16의 단계로 로딩 완충제 중에 연속

적으로 사전 회석하였다. 이어서, M2-매개 GIRK1/4 활성화 또는 과분극을 제3 측정에서 1초 증분의 60초의 기간에 걸쳐 모니터링하였다. 증가하는 시험 물질의 농도의 존재 하에 아세틸콜린 용량-반응 곡선에서의 시프트를 그래프패드 프리즘에 의해 분석하고, 정량화하였다 (알로스테릭 EC₅₀ 시프트). 결정된 α 인자는 알로스테릭 효과의 강도 및 방향의 척도이다. α 값 > 1은 EC₅₀ 값의 저하 또는 알로스테릭의 존재 하에 효능제 (아세틸콜린)의 효력의 증가를 반영하고, 오르토스테릭 (아세틸콜린)과 알로스테릭 (시험 물질) 사이의 양성 협동성을 의미한다. 양성 협동성은 양성 알로스테릭 조정제의 특징이다. 반대로, α 값 < 1은 오르토스테릭과 알로스테릭 사이의 음성 협동성의 지표이고, 따라서 음성 알로스테릭 조정제로 특징화된다. α 값 = 1은 오르토스테릭과 알로스테릭 사이의 협동성 없음을 의미하며, 오르토스테릭 및 알로스테릭의 수용체에 대한 결합 친화도가 서로 영향을 미치지 않음을 의미한다. α 값의 크기가 더 클수록, 오르토스테릭과 알로스테릭 사이의 협동성의 정도도 더 커진다.

[5025] 하기 표 1은 개별 작업 실시예에 대해, 이러한 검정으로부터의 EC₅₀ 및 그에 따라 결정된 효율 값 및 α 값을 열거한다 (일부 경우에 2회 이상의 독립적인 개별 결정치로부터의 평균 값으로서):

[5026] 표 1

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
1	0.014	97.5	11
2	0.017	100.0	24
3	0.017	99.8	30
4	0.024	99.8	30
5	0.031	98.7	
6	0.034	98.8	15
7	0.034	100.0	34
8	0.038	98.0	
9	0.040	96.5	11
10	0.060	98.5	12
11	0.061	99.3	10
12	0.064	95.0	
13	0.071	95.8	6
14	0.082	97.7	
15	0.085	90.5	8
16	0.090	97.3	
17	0.159	97.3	
18	0.117	97.3	
19	0.058	95.0	12
20	0.042	98.4	34
21	0.145	100.0	
22	0.131	97.7	

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
23	0.096	99.3	20
24	0.063	100.0	25
25	0.084	100.0	20
26	0.164	97.0	
27	0.089	97.7	20
28	0.023	100.0	25
29	0.112	95.3	4
30	0.095	93.3	11
31	0.040	97.0	13
32	0.173	93.5	
33	0.091	96.7	20
34	0.095	99.7	
35	0.062	98.8	24
36	0.019	96.1	16
37	0.023	96.3	
38	0.041	100.0	14
39	0.088	92.1	14
40	0.106	94.2	
41	0.039	99.4	
42	0.017	94.5	
43	0.141	96.6	
44	0.111	98.3	12

[5027]

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [$\mu\text{mol/l}$]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
45	0.028	99.7	
46	0.127	98.7	
47	0.043	100.0	
48	0.110	94.8	
49	0.089	86.0	
50	0.158	95.0	
51	0.100	95.0	
52	0.104	98.5	
53	0.058	100.0	
54	0.085	98.3	
55	0.036	99.8	25
56	0.056	100.0	15
57	0.082	93.8	7
58	0.077	100.0	9
59	0.094	97.0	11
60	0.155	100.0	8
61	0.016	98.2	
62	0.017	95.5	
63	0.040	88.0	
64	0.012	89.7	28
65	0.007	93.7	36
66	0.010	92.0	
67	0.138	78.0	
68	0.058	97.5	
69	0.013	99.5	
70	0.076	97.4	29
71	0.039	95.0	30

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [$\mu\text{mol/l}$]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
72	0.053	94.0	
73	0.073	91.9	
74	0.058	87.0	
75	0.073	87.0	
76	0.069	96.0	
77	0.666	100.0	
78	0.079	94.3	
79	0.144	92.2	
80	0.073	94.0	
81	0.102	89.7	
82	0.060	100.0	
83	0.110	88.9	
84	0.077	100.0	
85	0.118	98.5	26
86	0.108	94.5	
87	0.129	94.0	26
88	0.042	95.0	
89	0.413	96.6	20
90	0.298	94.7	11
91	0.058	90.5	
92	0.174	95.5	
93	0.213	85.7	8
94	0.164	98.7	
95	0.144	90.0	
96	0.134	92.3	
97	0.209	95.0	9
98	0.061	97.4	14

[5028]

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
99	0.182	92.7	
100	0.143	96.3	
101	0.026	76.8	
102	0.031	94.0	
103	0.050	95.7	
104	0.028	96.0	15
105	0.146	97.7	
106	0.032	100.0	
107	0.057	91.8	14
108	0.024	95.0	
109	0.187	95.0	
110	0.062	98.0	
111	0.035	100.0	26
112	0.029	85.5	
113	0.141	91.0	
114	0.098	93.3	
115	0.073	91.0	
116	0.059	93.7	
117	0.089	90.5	
118	0.091	91.0	
119	0.090	94.3	
120	0.062	86.5	
121	0.295	88.3	8
122	0.094	87.7	
123	0.115	97.7	14
124	0.155	88.5	
125	0.116	93.0	

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
126	0.180	81.0	
127	0.077	86.5	
128	0.057	91.7	18
129	0.045	88.1	
130	0.113	90.0	
131	0.157	89.8	
132	0.010	98.0	7
133	0.019	94.0	
134	0.032	92.5	
135	0.017	91.0	8
136	0.024	81.5	
137	0.016	97.0	
138	0.068	100.0	
139	0.065	100.0	
140	0.068	99.0	
141	0.083	99.4	
142	0.110	100.0	
143	0.037	95.5	
144	0.032	92.7	
145	0.030	100.0	
146	0.026	95.8	
147	0.082	94.9	
148	0.041	94.9	
149	0.085	100.0	
150	0.072	90.5	
151	0.023	86.4	
152	0.010	97.0	

[5029]

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
153	0.104	100.0	
154	0.158	97.6	
155	0.173	97.7	
156	0.086	84.7	
157	0.067	100.0	
158	0.184	100.0	
159	0.117	88.9	
160	0.085	92.5	
161	0.137	99.5	
162	0.038	93.2	
163	0.173	92.8	13
164	0.031	97.3	21
165	0.011	40.5	
166	0.014	99.0	
167	0.047	95.0	
168	0.060	95.0	13
169	0.101	79.5	
170	0.019	96.5	
171	0.030	90.5	
172	0.083	87.3	
173	0.088	100.0	
174	0.113	98.6	25
175	0.069	97.3	33
176	0.095	94.1	28
177	0.138	82.4	5
178	0.197	81.3	
179	0.169	63.3	

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
180	0.115	96.6	
181	0.059	94.5	36
182	0.182	94.8	
183	0.166	98.0	
184	0.129	99.0	
185	0.156	97.6	
186	0.030	94.0	
187	0.098	93.5	10
188	0.113	98.5	9
189	0.023	90.5	24
190	0.046	93.7	12
191	0.060	85.3	7
192	0.054	91.7	9
193	0.036	100.0	50
194	0.140	96.0	16
195	0.343	96.3	
196	0.137	98.0	
197	0.120	92.0	10
198	0.113	96.0	13
199	0.263	96.0	15
200	0.293	83.3	
201	0.039	94.8	39
202	0.089	93.3	18
203	0.062	92.5	8
204	0.034	92.5	8
205	0.105	85.0	4
206	0.107	95.8	14

[5030]

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
207	0.035	100.0	18
208	0.115	97.5	23
209	0.163	94.7	
210	0.285	93.5	
211	0.021	94.8	35
212	0.041	99.4	54
213	0.019	99.6	55
214	0.107	97.0	43
215	0.178	100.0	
216	0.089	100.0	35
217	0.036	96.3	18
218	0.153	93.5	33
219	0.106	97.0	33
220	0.116	93.0	29
221	0.106	97.5	24
222	0.200	100.0	
223	0.084	99.0	30
224	0.157	97.5	31
225	0.363	99.7	33
226	0.083	100.0	35
227	0.073	89.5	14
228	0.051	98.7	12
229	0.052	100.0	13
230	0.203	66.3	
231	0.120	95.4	12
232	0.097	91.8	8
233	0.057	100.0	41

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
234	0.075	89.8	28
235	0.207	98.3	
236	0.860	100.0	
237	0.751	100.0	
238	1.640	92.3	
239	0.112	99.3	30
240	0.110	90.7	10
241	0.021	95.8	18
242	0.090	96.7	10
243	0.015	98.0	33
244	0.022	93.7	58
245	0.112	98.0	42
246	0.023	100.0	53
247	0.160	93.0	
248	0.330	91.7	
249	0.505	89.0	
250	0.101	95.5	27
251	0.163	100.0	
252	0.109	95.5	
253	0.483	100.0	
254	0.337	94.0	
255	0.083	96.7	31
256	0.147	95.0	
257	0.138	100.0	
258	0.147	99.3	30
259	0.560	94.5	14
260	0.280	96.5	

[5031]

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
261	0.075	95.7	13
262	0.072	89.0	27
263	0.440	68.5	
264	0.530	76.3	
265	23.700	100.0	
266	0.743	100.0	
267	0.024	100.0	28
269	0.210	98.0	
270	1.600	94.0	
271	0.040	91.0	43
272	0.033	98.0	55
273	0.044	100.0	
274	0.049	99.8	
275	0.018	92.8	38
276	0.080	100.0	28
277	0.078	98.5	
278	0.077	97.5	
279	0.066	92.5	34
280	0.044	96.5	24
281	0.034	100.0	44
282	0.021	99.5	32
283	0.040	97.0	
284	0.061	97.8	41
285	0.598	79.9	23
286	0.094	40.0	3
287	0.145	94.8	24
288	0.040	84.0	12

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
289	0.061	94.3	
290	0.312	100.0	
291	0.673	99.5	
292	0.059	90.5	
293	0.073	88.5	
294	0.065	92.5	31
295	0.021	100.0	71
296	0.028	97.4	49
297	0.037	97.3	47
298	0.074	94.0	
299	0.056	92.0	
300	0.054	95.0	
301	0.030	95.5	12
302	0.017	96.0	
303	0.060	95.0	
304	0.009	93.0	24
305	0.012	98.5	23
306	0.052	98.5	21
307	0.014	99.5	36
308	0.030	100.0	
309	0.040	96.0	
310	0.014	94.5	21
311	0.025	95.0	20
312	0.072	97.0	
313	0.071	80.0	
314	0.027	100.0	24
315	0.038	96.3	25

[5032]

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
316	0.028	97.0	
317	0.026	88.0	
318	0.014	86.0	
319	0.025	95.5	
320	0.130	90.0	6
321	0.043	58.5	
322	0.040	96.0	
323	0.014	94.6	16
324	0.034	97.3	
325	0.007	93.0	56
326	0.047	100.0	
327	0.069	95.5	
328	0.079	100.0	
329	0.076	95.0	16
330	0.041	93.3	29
331	0.033	96.0	7
332	0.020	99.2	37
333	0.031	94.5	28
334	0.007	84.0	
335	0.023	94.5	7
336	0.012	92.0	13
337	0.036	68.0	
338	0.007	99.0	24
339	0.044	94.0	26
340	0.010	100.0	22
341	0.056	86.0	
342	0.011	93.7	13

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
343	0.025	90.5	
344	0.054	95.5	
345	0.059	100.0	
346	0.050	96.0	
347	0.034	92.5	
348	0.061	100.0	
349	0.004	100.0	52
350	0.006	98.5	42
351	0.017	100.0	
352	0.017	100.0	
353	0.050	99.0	
354	0.038	93.0	
355	0.085	99.5	
356	0.094	92.5	
357	0.004	100.0	63
358	0.024	95.0	31
359	0.013	98.5	
360	0.006	100.0	36
361	0.017	100.0	
362	0.077	97.0	27
363	0.045	95.0	28
364	0.016	93.0	25
365	0.021	97.0	20
366	0.035	100.0	36
367	0.100	93.0	
368	0.091	100.0	
369	0.008	95.0	39

[5033]

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
370	0.014	97.2	32
371	0.018	97.5	36
372	0.020	100.0	34
373	0.089	100.0	
374	0.049	60.0	
375	0.040	96.0	
376	0.016	93.0	
377	0.048	99.0	34
378	0.081	76.8	
379	0.035	95.5	
380	0.046	88.0	
381	0.023	87.0	
382	0.072	91.0	
383	0.018	85.5	
384	0.028	88.0	22
385	0.068	72.5	11
386	0.009	97.8	39
387	0.042	95.5	
388	0.052	89.0	
389	0.038	85.5	
390	0.014	88.0	
391	0.008	97.0	
392	0.006	100.0	
393	0.125	100.0	
394	0.007	100.0	
395	0.007	100.0	
396	0.017	92.0	29

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
397	0.032	90.0	
398	0.010	100.0	26
399	0.040	96.5	11
400	0.005	100.0	32
401	0.041	95.5	
402	0.025	97.5	18
403	0.032	100.0	
404	0.007	98.3	35
405	0.008	95.5	
406	0.009	88.0	
407	0.007	98.5	32
408	0.009	94.0	
409	0.019	99.5	22
410	0.009	87.0	36
411	0.021	100.0	
412	0.016	98.0	34
413	0.010	100.0	
414	0.009	100.0	40
415	0.006	96.0	
416	0.008	92.0	
417	0.024	100.0	
418	0.017	89.0	7
419	0.046	91.5	
420	0.016	97.5	
421	0.048	100.0	
422	0.006	79.0	16
423	3.150	53.5	

[5034]

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
424	0.007	99.0	15
425	0.005	90.5	9
426	0.048	92.0	
427	0.019	91.5	
428	0.072	86.0	
429	0.016	99.0	
430	0.061	90.0	
431	0.092	98.0	
432	0.040	94.0	26
433	0.170	100.0	
434	0.061	92.0	
435	0.084	100.0	
436	0.081	94.0	
437	0.009	98.4	29
438	0.037	99.5	
439	0.020	100.0	35
440	0.023	98.5	
441	0.015	100.0	
442	0.010	100.0	
443	0.009	100.0	
444	0.051	100.0	
445	0.096	97.5	
446	0.050	85.0	21
447	0.024	93.0	
448	0.019	97.0	22
449	0.015	91.0	34
450	0.019	78.5	

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
451	0.008	91.0	21
452	0.013	100.0	25
453	0.011	98.5	
454	0.007	100.0	28
455	0.010	100.0	17
456	0.009	92.0	32
457	0.004	82.0	36
458	0.003	100.0	
459	0.004	95.0	
460	0.005	98.0	
461	0.039	89.0	
462	0.018	88.0	17
463	0.054	89.0	
464	0.128	82.5	
465	0.076	89.0	
466	0.026	100.0	
467	0.042	97.5	
468	0.023	98.5	
469	0.020	100.0	
470	0.104	98.5	
471	0.010	89.0	
472	0.029	90.0	
473	0.031	100.0	
474	0.005	100.0	44
475	0.002	100.0	68
476	0.018	98.0	
477	0.073	89.0	

[5035]

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [$\mu\text{mol/l}$]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
478	0.024	100.0	
479	0.038	100.0	
480	0.046	100.0	
481	0.010	100.0	
482	0.013	98.5	
483	0.054	92.5	
484	0.006	99.5	44
485	0.006	100.0	
486	0.004	100.0	
487	0.012	96.5	
488	0.024	96.0	53
489	0.027	100.0	23
490	0.103	91.5	
491	0.106	85.5	
492	0.044	97.5	
493	0.016	94.5	14
494	0.028	78.0	20
495	0.031	99.5	
496	0.067	89.0	
497	0.029	92.0	
498	0.060	83.5	
499	0.063	96.0	
500	0.076	100.0	
501	0.058	98.0	
502	0.030	91.0	
503	0.028	88.5	24
504	0.004	100.0	47

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [$\mu\text{mol/l}$]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
505	0.006	100.0	
506	0.007	100.0	57
507	0.006	98.0	37
508	0.007	93.5	
509	0.007	88.0	
510	0.006	94.0	46
511	0.009	100.0	30
512	0.010	100.0	
513	0.010	91.0	
514	0.010	99.0	30
515	0.012	99.3	37
516	0.020	100.0	35
517	0.085	88.5	
518	0.470	99.5	
519	0.003	96.7	
520	0.002	100.0	36
521	0.002	100.0	72
522	0.004	92.8	
523	0.001	100.0	41
524	0.002	100.0	60
525	0.005	100.0	
526	0.009	100.0	
527	0.005	100.0	61
528	0.006	100.0	66
529	0.006	96.0	
530	0.006	98.7	44
531	0.009	97.0	

[5036]

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
532	0.018	92.0	
533	0.024	100.0	
534	0.006	100.0	
535	0.007	100.0	27
536	0.016	99.5	
537	0.010	92.0	31
538	0.007	100.0	40
539	0.007	86.5	21
540	0.009	90.0	
541	0.007	92.2	31
542	0.019	98.5	36
543	0.008	100.0	28
544	0.008	98.0	
545	0.008	99.0	
546	0.010	100.0	
547	0.120	90.0	
548	0.009	100.0	37
549	0.009	100.0	
550	0.009	100.0	34
551	0.018	100.0	
552	0.014	96.0	
553	0.013	97.5	49
554	0.010	94.5	54
555	0.010	100.0	
556	0.010	100.0	
557	0.011	100.0	44
558	0.022	100.0	

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [μmol/l]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
559	0.010	99.0	
560	0.017	100.0	
561	0.004	95.0	62
562	0.010	100.0	40
563	0.020	100.0	
564	0.042	89.0	
565	0.010	99.5	
566	0.016	96.5	
567	0.140	80.0	
568	0.011	100.0	
569	0.049	100.0	
570	0.056	100.0	
571	0.012	94.0	33
572	0.012	100.0	
573	0.012	100.0	57
574	0.012	100.0	36
575	0.013	96.0	
576	0.013	99.5	
577	0.020	100.0	
578	0.017	100.0	29
579	0.014	97.5	
580	0.014	100.0	
581	0.014	98.0	
582	0.014	100.0	
583	0.019	100.0	
584	0.016	98.0	
585	0.014	95.5	

[5037]

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [$\mu\text{mol/l}$]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
586	0.015	100.0	
587	0.014	93.5	
588	0.009	100.0	
589	0.015	100.0	34
590	0.015	100.0	43
591	0.016	100.0	
592	0.016	99.5	
593	0.017	89.5	29
594	0.018	100.0	
595	0.019	94.0	36
596	0.021	98.5	19
597	0.021	95.5	
598	0.021	100.0	
599	0.023	90.0	
600	0.028	96.9	
601	0.073	100.0	
602	0.023	91.5	
603	0.025	89.5	
604	0.025	93.5	
605	0.025	98.0	
606	0.027	98.0	
607	0.005	100.0	32
608	0.022	100.0	
609	0.028	99.0	
610	0.011	100.0	
611	0.017	90.0	
612	0.029	100.0	

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [$\mu\text{mol/l}$]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
613	0.033	95.5	
614	0.036	94.5	
615	0.053	99.3	
616	0.037	90.5	
617	0.096	98.0	
618	0.039	99.0	30
619	0.040	88.6	
620	0.047	100.0	
621	0.010	100.0	44
622	0.043	93.0	
623	0.067	97.0	
624	0.140	96.5	
625	0.043	100.0	
626	0.044	93.5	
627	0.140	83.5	
628	0.032	89.5	
629	0.044	100.0	
630	0.048	100.0	
631	0.049	86.0	23
632	0.049	100.0	
633	0.052	93.8	
634	0.054	100.0	48
635	0.059	100.0	
636	0.060	98.1	
637	0.060	93.0	
638	0.063	100.0	
639	0.068	96.5	25

[5038]

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [$\mu\text{mol/l}$]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
640	0.069	91.3	
641	0.071	100.0	
642	0.072	100.0	
643	0.073	92.0	
644	0.074	85.0	
645	0.074	83.0	
646	0.074	100.0	30
647	0.077	92.0	
648	0.081	96.5	49
649	0.083	94.0	
650	0.083	100.0	
651	0.086	95.0	
652	0.089	80.0	
653	0.089	86.5	
654	0.093	84.0	
655	0.097	98.0	

Ex. No.	수용체 활성 EC ₅₀ [$\mu\text{mol/l}$]	효율 [%]	협동성 (알파 인자)
656	0.100	91.5	
657	0.100	85.3	
658	0.006	100.0	
659	0.081	98.0	
660	0.102	84.5	
661	0.048	95.5	
662	0.038	100.0	
663	0.030	90.5	
664	0.100	98.0	
665	0.073	92.5	
666	0.022	100.0	60
667	3.850	100.0	
668	0.089	100.0	
669	0.106	84.9	
670	1.450	66.5	
671	0.100	94.0	

[5039]

[5040]

[5041]

B-2. M2-G α 16 리포터 세포에 의한 기능성 Ca²⁺ 방출 시험

M2 수용체에 대한 시험 물질의 임의의 잠재적인 효능작용 또는 다르게는 잠재적인 알로스테릭 효과는 기능성 Ca²⁺ 방출 시험에 의해 결정될 수 있다. 오르토스테릭 효능제 (아세틸콜린) 또는 효능작용 효과를 갖는 다른 물질의 결합에 의한 M2 수용체의 활성화는 수용체의 입체형태의 변화를 초래하며, 이는, 내인성 상태에서, G α i 단백질 활성화를 유발한다. 그러나, 외인성 발현된 무차별 G α q 단백질 G α 16에 대한 M2 수용체의 커플링은 M2 수용체의 활성화 후 G α 16 단백질 활성화를 유발하며, 이는 - 하류 신호 전달 캐스케이드를 통해 - 세포내 Ca²⁺ 방출을 일으킨다. 세포내 Ca²⁺ 가동화의 정도는 따라서 M2 수용체의 활성화의 척도로서 간주될 수 있다.

[5042]

사용되는 시험 세포는 인간 M2 수용체 및 G α 16 단백질을 코딩하는 cDNA 및 미토콘드리아 발현된 광단백질 clytin (mtClytin)을 코딩하는 cDNA로 안전하게 형질감염된 재조합 CHO 세포주이다 (CHO mtClytin G α 16 M2). 물질 첨가 또는 M2 활성화의 함수로서의 세포내 Ca²⁺ 방출의 결정은 Ca²⁺-감수성 염료 (플루오-8) 및 FLIPR^{테트라} 기기 (몰레큘라 디바이시스)를 사용하는 세포 형광의 측정에 의해 실시된다.

[5043]

B-2.1. 효능작용 검증

[5044]

시험 물질을 DMSO 중에 10 mM의 농도로 용해시키고, 10-포인트 용량/활성 분석을 위해 1:3.16의 단계로 DMSO로 연속적으로 희석하였다. 목적하는 시험 농도에 따라서, 물질을 플루오-8 완충제 중에 사전희석하였다 (100 ml 당 조성: 500 μ l 프로베네시드, 2 ml 브릴리언트 블랙 (20 mg/ml), 440 μ l 플루오-8, 2 mM CaCl₂ ad 100 ml CACTY 타이로드 (130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 5 mM NaHCO₃, pH 7.4)).

[5045]

MEM 알파 배지 (10% FCS, 2% 글루타맥스로 보충됨) 중에 배양된 리포터 세포를 μ 클리어/슈바르츠 그라이너 세포 배양 플레이트 (#781092)에서 384-웰당 시딩 배지 30 μ l에서 3000개 세포로 시딩하고, 37°C에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 시딩 배지는 MEM 알파 배지 (5% FCS, 2% 글루타맥스로 보충됨)로 이루어졌다. 각각의 측정을 위해, 배지를 제거하고, 세포를, 384-웰당 플루오-8 완충제의 경우에 20 μ l의 첨가 후에 인큐베이터에서 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 각각의 경우에 사전 희석된 시험 물질의 384-웰당 10 μ l의 첨가 후, 세포 형광을 1초의 증분으로 5분의 기간 동안 측정하였다. 각각의 시험 물질에 의한 M2 수용체의 최대 활

성화의 상대 정도를, 시험 신호를 아세틸콜린의 E_{Max} 농도 ($3 \mu M$)에 상응하는 신호에 대해 정규화함으로써 계산하였다.

- [5046] B-2.2. 양성 알로스테릭 조정제 효과의 결정
- [5047] 아세틸콜린-매개 M2 수용체 활성화에 관한 시험 물질의 양성 협동성을 결정할 수 있도록, 이어서 참조 효능제 (아세틸콜린)를 전체 용량-반응 분석을 위해 첨가하였다. 이러한 목적을 위해, 아세틸콜린을 $1 \mu M$ 의 최대 최종 농도로 시작하여 1:3.16의 단계로 플루오-8 완충제 중에 연속적으로 희석하였다. 384-웰당 효능제 용액의 각 경우에 $10 \mu l$ 를 첨가한 후, 세포 형광을 1초의 증분으로 5분의 기간 동안 다시 측정하였다. M2 효능작용 검정 직전의 동일한 검정 플레이트를 사용하였다. 증가하는 시험 물질의 농도의 존재 하에 아세틸콜린 용량-반응 곡선에서의 시프트를 그래프패드 프리즘에 의해 분석 및 정량화하였다 (알로스테릭 EC_{50} 시프트) (상기 참조).
- [5048] B-3. 인간 무스카린성 아세틸콜린 수용체에 대한 선택성 시험
- [5049] 다른 인간 무스카린성 아세틸콜린 수용체에 대한 시험 물질의 임의의 잠재적인 효능작용 효과, 또는 다르게는 양성 알로스테릭 효과는 기능성 Ca^{2+} 방출 시험에서 결정될 수 있다 (유로핀스; GPCR프로파일러® Services in agonistic and allosteric mode for Mx Receptors; cat#: HTS600GPCR).
- [5050] 사용되는 시험 세포는 특정한 수용체로 감염된 Chem-1 또는 Chem-4 세포주였다 (케미스크린(ChemiScreen)TM M1 칼슘-최적화된 FLIPR 세포주, 유로핀스; M1: HTS044C; 케미스크린TM 칼슘-최적화된 안정한 세포주 인간 재조합 M2 무스카린성 아세틸콜린 수용체, 유로핀스; M2: HTS115C; 케미스크린TM 인간 재조합 M3 무스카린성 아세틸콜린 수용체 칼슘-최적화된 안정한 세포주, 유로핀스; M3: HTS116C; 케미스크린TM 인간 재조합 M4 무스카린성 아세틸콜린 수용체 칼슘-최적화된 안정한 세포주, 유로핀스; M4: HTS117C; 케미스크린TM M5 칼슘-최적화된 FLIPR 세포주, 유로핀스; M5: HTS075C). 물질 시험을 FLIPR^{테트라} 기기 (몰레큘라 디바이시스)에 의해 수행하였다.
- [5051] B-3.1. 효능작용 검정
- [5052] 시험 물질의 임의의 잠재적 효능작용 효과를 결정하기 위해, 각각의 시험 물질을 $10 \mu M$ 또는 $1 \mu M$ 의 최종 시험 농도로 첨가하였다. Ca^{2+} 방출 또는 세포 형광을 180초의 기간에 걸쳐 측정하였다. 수용체 활성화에 대한 물질 효과의 정규화에 사용되는 양성 대조군은 E_{Max} 값에 상응하는 아세틸콜린의 농도이다.
- [5053] 효능작용 검정이 끝난 후, 검정 플레이트를 $25^{\circ}C$ 에서 7분 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 기간 후, 양성 알로스테릭 조정제 검정이 초기화된다.
- [5054] B-3.2. 알로스테릭 조정제 검정
- [5055] 다른 인간 무스카린성 아세틸콜린 수용체 및 M2 수용체 자체에 대한 시험 물질의 임의의 양성 또는 음성 알로스테릭 효과를 조사하기 위해, 모든 물질 농도를 아세틸콜린 8-포인트 용량-반응 곡선과 조합하였다. 다시 효능제 용액의 첨가에 이어서 180초의 기간 동안 세포 형광의 측정이 또한 후속되었다. 아세틸콜린 용량-반응 곡선에서의 시프트 (아세틸콜린의 EC_{50} 의 최대 시프트)를 그래프패드 프리즘에 의해 분석 및 정량화하였다 (S자형 용량-반응 (가변 기울기) - EC_{50}). 최종적으로, M2 수용체 및 M4 수용체에 대한 알로스테릭 시프트의 지수가 형성되었으며, 이는 또한 각각의 선택성의 척도로서 기능한다.
- [5056] 하기 표 2 및 3은, 개별 작업 실시예에 대해, 이러한 검정으로부터 선택된 분자를 사용하여 그에 따라 결정된 지수를 열거한다:

[5057] 표 2

Ex. No.	EC ₅₀ ACh M2 [nM]	EC ₅₀ ACh M4 [nM]	농도 [μM]	시프트 EC ₅₀ M2	시프트 EC ₅₀ M4	선택성 (시프트 EC ₅₀ M2 / 시프트 EC ₅₀ M4)
Ref. (LY2119620)	440	100	10	46	56	0.8
Ref. (LY2119620)	440	100	1	24	83	0.3
175	440	100	10	76	0.9	83
175	440	100	1	21	0.7	29
323	323	110	10	40	0.9	44
323	350	110	1	48	0.9	52
590	350	110	10	39	1.2	33
590	350	110	1	7	1.1	7

[5058]

[5059] 보다 특히, 상기 언급된 분자 LY2119620의 선택성이 M4를 선호하는 명백한 경향을 갖지만, 본 발명에 따른 분자의 선택성은 균형을 이루거나 M2에 편향된다는 것이 표 2로부터 명백하다.

[5060] 표 3

Ex. No.	EC ₅₀ ACh M2 [nM]	EC ₅₀ ACh M4 [nM]	농도 [μM]	시프트 EC ₅₀ M2	시프트 EC ₅₀ M1	선택성 (시프트 EC ₅₀ M2 / 시프트 EC ₅₀ M1)
Ref. (LY2119620)	18	100	10	46	11	4
175	18	100	10	76	0.3	287
323	18	100	10	40	1.3	31
590	18	100	10	39	1.3	30

[5061]

[5062] 본 발명에 따른 분자는 상기 언급된 분자 LY2119620과 비교하여 M1에 비해 M2에 대한 매우 더 큰 선택성을 갖는다는 것이 표 3으로부터 명백하다.

[5063] B-4. 시험관내 M2 PAM Gi 검정

[5064] 인간 M2 수용체의 양성 알로스테릭 조절에 대한 시험 물질의 특징화를 위해, 재조합 M2 수용체-발현 CHO 세포에서 포르스콜린에 기인한 cAMP 상승의 카르바콜-유도된 억제를 측정하고 (이들은 cAMP-반응성 요소 (CRE)의 제어 하에 추가적으로 루시페라제 유전자를 발현함), 완전 배지 (DMEM F12 PAN 배지, 10% FCS, 1.35 mM Na 피루베이트, 20 mM Hepes, 4 mM 글루타맥스, 2% 중탄산나트륨, 1% Pen/Strep, 1% 100x 비-필수 아미노산) 25 μl 중 3000개 세포를 384 멀티타이터 플레이트 (그라이너, TC 플레이트, 흑색, 투명한 바닥)의 웰마다 시딩하고, 37°C, 5% CO₂에서 24시간 동안 인큐베이션하였다. 측정 전에, 배지를 시험 배지 (옵티맵) 30 μl로 대체하고, 37°C, 5% CO₂에서 10분 동안 인큐베이션하였다. 시험 물질을 용량-반응 곡선에 따라 DMSO 중에서 다양한 농도 (출발 농도 10 mM, 희석 배율 3.16)로 제조하고, 칼슘-무함유 타이로드, 2 mM CaCl₂, 0.01% BSA로 1:50 사전 희석하였다. 사전 희석된 물질 용액 10 μl를 세포에 첨가하고, 37°C, 5% CO₂에서 10분 동안 인큐베이션하였다.

M2 수용체를 칼슘-무함유 타이로드, 2 mM CaCl₂ 중 다양한 농도의 카르바콜 10 μl를 첨가함으로써 활성화시키고, 37°C, 5 % CO₂에서 5분 동안 인큐베이션하였다. 아데닐릴 시클라제를 칼슘-무함유 타이로드, 2 mM CaCl₂ 중 1 μM (최종 농도)의 포르스폴린 10 μl를 첨가함으로써 활성화시키고, 37°C, 5% CO₂에서 5시간 동안 인큐베이션하였다. 세포 상청액을 제거하고, 루시/트리톤 완충제 (1:1) 20 μl를 첨가한 후, 발광을 발광측정기에서 60초 동안 결정하였다.

- [5065] 칼슘-무함유 타이로드: 130 mM NaCl, 5 mM KCl, 20 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 4.8 mM NaHCO₃, pH 7.4
- [5066] 루시/트리톤 완충제 (1:1): 루시 완충제 (20 mM 트리신, pH 7.8, 2.67 mM 황산마그네슘, 0.1 mM EDTA, 4 mM DTT, 270 μM 조효소 A, 470 μM D-루시페린, 530 μM ATP)와 트리톤 완충제 (25 mM 트리스 수성 염산, pH 7.8, 25 mM Na₂HPO₄, 2 mM 디티오프레이틀, 3% 트리톤 X-100, 10% 글리세린)의 1:1 혼합.
- [5067] EC₅₀ 값을 4-파라미터 로지스틱 함수 (힐 함수)의 보조 하에 결정하였다.
- [5068] B-5. 인간 M2 및 M4 수용체에 대한 경쟁적 결합 시험
- [5069] M2 수용체에 대한 시험 물질의 직접 결합 및 시험 물질의 존재 하에 M2 수용체에 대한 천연 효능제 아세틸콜린의 결합 (친화도 증가)의 부스팅 (양성 알로스테릭 효과)은 FRET-기반 결합 검정에 의해 결정된다 (HTRF 태그-라이트(HTRF Tag-lite)® 결합 검정, 시스마이오). 선택성의 대조를 위해, 구조적으로 관련된 M4 수용체에 대한 시험 물질의 결합이 유사하게 조사된다. HTRF 태그-라이트® 검정은 균질한 결합 검정이며, 살아있는 세포에서 발견되는 수용체에 대한 형광 리간드 (프로브) 및 비표지된 시험 물질의 경쟁적 결합을 기초로 한다. 수용체는 또한 형광 공여자 염료 (테르븀 크립테이트)로 유도체화되어, 프로브가 수용체에 결합되어 있는 경우에, 공여자 염료의 여기가 수용체와 프로브 (수용자) 사이의 FRET 신호를 발생시킨다. 사용되는 수용자 프로브는 HTRF 형광 염료 (레드 리간드; L0040RED)와 접합된 텔렌제핀 유도체였다. 프로브는 따라서 M2 및 M4 수용체 둘 다의 보존된 오르토스테릭 결합 부위에서 결합한다. M2 수용체의 알로스테릭 결합 부위는 X선 결정학에 의해 특징화되며, 오르토스테릭 결합 포켓의 바로 위인 것으로 상정된다 (Kruse et al., Nature, 2013, 504, 101-106). 오르토스테릭 결합 부위에 대한 비표지된 오르토스테릭 효능제 (아세틸콜린)의 결합 및 알로스테릭 결합 부위에 대한 알로스테릭 조정제 (시험 물질)의 결합 둘 다는 따라서 프로브의 농도-의존성 경쟁적 치환을 초래하여 따라서 FRET-기반 형광 신호를 감소시켰다.
- [5070] 모든 결합 시험을 20 μl의 총 부피에서 백색 384 마이크로타이터 플레이트 (작은 부피) 상에서 수행하였다. HTRF 측정을 페라스타 기기 (BMG 랩테크)에 의해 수행하였다. 무스카린성 M2 또는 M4 수용체 결합 시험에 대해, SNAPed-M2-발현 세포 (C1TT1M2) 또는 SNAPed-M4-발현 세포 (C1TT1M4)를 사용하였으며, 이는 공여 형광단 (Lumi4Tb; 셀카스트)으로 표지하였다. 세포를 시험 물질 또는 아세틸콜린의 존재 하에 태그-라이트 결합 완충제 (랩메드) 중에서 수용자 프로브와 함께 인큐베이션하였다. 후속적으로, 형광 신호를 665 nm 및 620 nm의 파장에서 측정하고, HTRF 지수 (665 nm에서의 신호/620 nm에서의 신호)를 결정하였다. 상대 특이적 신호를 음성 대조군 (프로브 없이 단지 태그-라이트 완충제)의 HTRF 지수를 차감함으로써 결정하였다.
- [5071] B-5.1. 시험 물질의 결합
- [5072] 오르토스테릭 효능제의 부재 하에 M2 또는 M4 수용체에 대한 시험 물질의 결합을 결정하기 위해, 시험 물질의 용량-반응 분석을 M2-태그-라이트® 또는 M4-태그-라이트® 결합 검정의 경쟁적 형식으로 수행하였다. 시험 물질을 DMSO 중에서 10 mM의 농도로 용해시키고, 용량-반응 분석을 위해 1:3.16의 단계로 DMSO로 연속적으로 희석하였다. 최대 시험 농도는 10 μM에 상응하였다. 가장 높은 물질 농도에서의 최대 및 잔류 HTRF 신호에 관해 HTRF 신호에서의 절반-최대 감소를 유발하는 시험 물질의 물 농도 (결합의 EC₅₀)는 그래프패드 프리즘 (S자형 용량 반응)에 의해 결정된다. 동시에, 경쟁 효과의 강도는 가장 높은 물질 농도에서의 특이적 HTRF 신호의 최대 감소를 계산함으로써 결정된다 (% max. 경쟁).
- [5073] B-5.2. 알로스테릭 모드의 시험 물질의 결합
- [5074] 시험 화합물에 의한 M2 수용체의 알로스테릭 조정을 조사하기 위해, 먼저, EC₂₀ 값에 상응하는 아세틸콜린의 농도의 존재 하에 M2-태그-라이트® 또는 M4-태그-라이트® 결합 검정의 경쟁적 형식에서 시험 물질의 용량-반응 분석을 수행하고, 후자를 개별 11-포인트 아세틸콜린 용량-반응 분석에서 결정하였다 (3 μM). 시험 물질을 DMSO 중에 10 mM의 농도로 용해시키고, 10-포인트 용량/활성 분석을 위해 1:3.16의 단계로 DMSO로 연속적으로

희석하였다. 최대 시험 농도는 10 μ M에 상응하였다. EC20 값에 상응하는 아세틸콜린 농도의 존재 하에 가장 높은 물질 농도에서의 최대 및 잔류 HTRF 신호에 관해 HTRF 신호에서의 절반-최대 감소를 유발하는 시험 물질의 몰 농도 (결합의 EC₅₀)는 그래프패드 프리즘 (S자형 용량 반응)에 의해 결정된다. 동시에, 경쟁 효과의 강도는 가장 높은 물질 농도에서의 특이적 HTRF 신호의 최대 감소를 계산함으로써 결정된다 (% max. 경쟁).

[5075] M2 또는 M4 수용체에 대한 아세틸콜린의 결합의 부스팅을 조사하기 위해, 또한, 두번째로, M2-태그-라이트® 또는 M4-태그-라이트® 결합 검정의 경쟁적 형식에서의 아세틸콜린의 11-포인트 용량-반응 분석을 1 μ M 또는 10 μ M 시험 물질의 존재 또는 부재 하에 수행하였다. 아세틸콜린 용량-반응 곡선에서의 이동 (아세틸콜린의 EC50 값에서의 최대 이동)을 그래프패드 프리즘 (S자형 용량-반응)에 의해 분석 및 정량화하였다.

[5076] B-6. 인간 M2 수용체를 위한 방사성리간드 결합 검정

[5077] 시험 물질의 알로스테릭 작용 메커니즘을 추가로 상세히 조사하고, 다양한 방사성리간드 결합 검정에 의해 정량화하였다. M2 수용체의 알로스테릭 결합 부위에 대한 알로스테레의 결합은 양성 협동성의 경우에 M2 수용체에 대한 오르토스테릭 리간드의 결합 친화도의 증가를 유발한다. 오르토스테레, 알로스테레 및 M2 수용체로 이루어진 3원 복합체에서의 알로스테레에 의한 오르토스테릭 리간드의 결합 친화도의 증가는 또한 오르토스테레의 결합 동역학의 조정에 기인한다. 알로스테레는 M2 수용체에서 오르토스테레의 회합 및/또는 해리 속도를 변경할 수 있다. 이러한 경우에 해리 속도의 저하는 3원 복합체의 안정화를 반영하며, 따라서 평형 조건 하에 오르토스테릭 리간드의 해리 상수의 저하를 동반한다 (Lazareno, Determination of Allosteric Interactions Using Radioligand-Binding Techniques in Methods in Molecular Biology, vol. 259, Receptor Signal Transduction Protocols, 2nd ed.; Kostenis and Mohr, Trends Pharmacol. Sci. 1996, 17(8), 280-283).

[5078] B-6.1. 평형 조건 하에서의 방사성리간드 결합 검정

[5079] M2 수용체에 대한 오르토스테릭 효능제의 결합 친화도에 대한 시험 물질의 영향을 체크 및 정량화하기 위해, 평형 조건 하에 방사성리간드 결합 검정을 수행할 수 있다. 이러한 경우에, M2 수용체에 대한 방사성표지된 M2 수용체 효능제 ³H-옥소트레모린 M의 결합은 결합 평형에서 ³H-옥소트레모린 M의 상이한 농도에서 조사된다 (Croy et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 106-115). 효능제 농도의 함수로서의 M2 수용체에 특이적으로 결합된 방사성활성 효능제의 양을 기초로 하여 (소위 랭뮤어 등온선으로서 그래프로 나타냄), 먼저 효능제의 평형 해리 상수 K_d를 M2 수용체에 대한 결합 친화도의 정량적 척도로서 계산하고, 두번째로 시험 물질 (양성 알로스테릭 조절제)의 상이한 농도의 존재 또는 부재 하에 방사성리간드 (효능제) B_{max}의 특이적 결합 부위의 농도 또는 수를 계산할 수 있었다 (Hulme and Trevethick, Brit. J. Pharmacol. 2010, 161, 1219-1237).

[5080] M2 수용체에 대한 방사성리간드 결합 검정 (유로스크린, FAST-0261B)을 효능제로서의 ³H-표지된 옥소트레모린 M (NET671)에 의해 수행하였다. M2 수용체에 대한 효능제 결합을 결합 완충제 (소듐/포타슘 포스페이트 완충제, pH 7.4) 중 96-웰 마이크로타이터 플레이트 (마스터 블록, 그라이너, 786201) 상에서 삼중으로 수행하였다. 이러한 목적을 위해, 각각의 검정의 M2 막 추출물 (20 μ g의 단백질 / 96 웰)을 단독의 방사성표지된 효능제의 다양한 농도 (0.2 - 100 nM), 또는 1 μ M 또는 10 μ M 시험 물질의 존재 하에, 또는 단독의 결합 완충제와 함께 총 부피 0.1 mL로 37°C에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 막에 대한 ³H-표지된 옥소트레모린 M의 비-특이적 결합은 200배 과량의 M2 수용체의 오르토스테릭 길항제인 N-메틸스코폴라민 (NMS)과 함께 공동-인큐베이션함으로써 결정하였다. 결합 반응을 중단하기 위해, 이어서 샘플을, 사전에 0.5% 폴리에틸렌이민 (PEI) 용액으로 실온에서 2시간 동안 습윤화한 GF/C 필터 (피킨 엘머, 6005174)를 통해 여과하였다. 여과물을 빙냉 세척 완충제 (10 mM 소듐/포타슘 포스페이트 완충제, pH 7.4) 0.5 mL를 각각 사용하여 6회 세척하고, 검정마다 마이크로싯트 20 섭광 용액 (팩카드) 50 μ L를 첨가하였다. 이어서, 샘플을 오비탈 진탕기 상에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 방사능을 탑카운트(TopCount)TM 기기 (1분 / 웰)에 의해 측정하였다.

[5081] 시험 물질을 DMSO 중에 10 mM의 농도로 용해시키고, 결합 완충제에 사용되는 DMSO 용액의 100배 희석을 얻기 위해, 최종 시험 농도에 상응하도록 DMSO 중에 추가로 희석하였다.

[5082] M2 수용체에 대한 ³H-옥소트레모린 M의 K_d 및 B_{max}는 "1개-부위" 특이적 결합 모델의 보조 하에 결정하였다 (Croy et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 106-115).

[5083] B-6.2. 평형 조건 하에서의 경쟁적 방사성리간드 결합 검정

- [5084] M2 수용체에 대한 오르토스테릭 효능제의 결합 친화도에 대한 시험 물질의 영향을 추가로 체크 및 정량화하기 위해, 평형 조건 하에서의 경쟁적 방사성리간드 결합 검정을 또한 수행하였다. 이러한 경우에, M2 수용체에 대한 길항제 방사성리간드 ³H-N-메틸스코폴라민 (³H-NMS)의 결합은 비-방사성표지된 효능제 옥소트레모린 M의 존재 또는 부재 하에 결정된다 (Croy et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 106-115; Schober et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 116-123). 방사성표지된 프로브 (길항제) 및 비-표지된 효능제는 M2 수용체의 오르토스테릭 결합 부위에 대한 결합을 위해 경쟁한다. 따라서 방사성표지된 프로브를 대체하는 능력은 수용체에 대한 길항제의 결합 친화도의 척도로서 작용하며, 평형 억제 상수 (K_i)로서 헵-프루소프 방정식에 따라 정량화될 수 있다 (Cheng and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 1973, 22(23), 3099-3108). 시험 물질의 알로스테릭 효과를 추가로 조사하기 위해, 옥소트레모린 M의 K_i에 대한 시험 물질의 영향이 결정된다.
- [5085] M2 수용체에 대한 길항제 억제 결합 검정 (유로스크린, FAST-0261B)을 결합 완충제 (50 mM 트리스 완충제 pH 7.4, 1 mM EDTA, 10 µg/ml 사포닌) 중에서 M2 수용체 길항제로서 ³H-NMS를 사용하여 96-웰 마이크로타이타 플레이트 (마스터블록, 그라이너, 786201) 상에서, 수행하였다. 결합 평형을 조정하기 위해, 각각의 검정의 M2 막 추출물 (20 µg의 단백질 / 96 웰)을 단독의 방사성표지된 길항제의 한정된 농도 (0.5 nM), 또는 1 µM 또는 10 µM 시험 물질의 존재 또는 부재 하에 비-표지된 길항제의 다양한 농도 (옥소트레모린 M; 0.001 nM 내지 1 mM)의 존재 하에, 또는 단독의 결합 완충제와 함께 총 부피 0.1 mL로 25°C에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 막에 대한 ³H-표지된 NMS의 비-특이적 결합은 200배 과량의 비-방사성표지된 아세틸콜린과의 공동-인큐베이션에 의해 결정하였다. 결합 반응을 중단하기 위해, 이어서 샘플을 사전에 0.5% PEI 용액으로 실온에서 2시간 동안 습윤화한 GF/C 필터 (피킨 엘머, 6005174)를 통해 여과하였다. 여과물을 빙냉 세척 완충제 (10 mM 소듐/포타슘 포스페이트 완충제, pH 7.4) 0.5 mL를 각각 사용하여 6회 세척하고, 검정마다 마이크로싯트 20 점광 용액 (팩커드) 50 µL를 첨가하였다. 이어서, 샘플을 오비탈 진탕기 상에서 15분 동안 인큐베이션한 후, 방사능을 탐카운트™ 기기 (1분 / 웰)에 의해 측정하였다.
- [5086] 시험 물질을 DMSO 중에 10 mM의 농도로 용해시키고, 결합 완충제에 사용되는 DMSO 용액의 100배 희석을 얻기 위해, 최종 시험 농도에 상응하도록 DMSO 중에 추가로 희석하였다.
- [5087] 시험 물질의 존재 또는 부재 하에 K_i 값을 헵-프루소프 방정식의 보조 하에 정량화하였다 (Cheng and Prusoff, Biochem. Pharmacol. 1973, 22(23), 3099-3108). 이러한 경우에, 물질의 IC₅₀ 값을 4 파라미터 로지스틱 방정식에 따라 결정하고, NMS의 K_d를 평형 조건 하에 방사성리간드 결합 검정에서 결정하였다 (Schober et al., Mol. Pharmacol. 2014, 86, 116-123).
- [5088] B-6.3. 동역학적 방사성리간드 결합 검정
- [5089] 동역학적 방사성리간드 결합 검정에 의해, 시험 물질의 존재 또는 부재 하에 M2 수용체에 대한 방사성표지된 효능제 ³H-옥소트레모린 M의 해리의 동역학이 조사될 수 있다. 이들 수단에 의해, M2 효능제의 해리 상수 (k_{off} 속도)에 대한 시험 물질의 알로스테릭 활성의 영향이 결정되고, 따라서 시험 물질의 알로스테릭 메카니즘이 추가로 특징화될 수 있다 (Lazareno, Determination of Allosteric Interactions Using Radioligand-Binding Techniques in Methods in Molecular Biology, vol. 259, Receptor Signal Transduction Protocols, 2nd ed.; Schrage et al.).
- [5090] M2 수용체에 대한 방사성리간드 해리 억제 결합 검정 (유로스크린, FAST-0261B)을 길항제로서 ³H-표지된 옥소트레모린 M (NET671)에 의해 수행하였다. 결합 반응을 96-웰 마이크로타이타 플레이트 (마스터블록, 그라이너, 786201) 상에서 결합 완충제 (소듐/포타슘 포스페이트 완충제, pH 7.4) 중에서 수행하였다. 이러한 목적을 위해, 각각의 검정의 M2 막 추출물 (20 µg의 단백질 / 96 웰)을 단독의 방사성표지된 효능제의 한정된 농도 (9.65 nM), 또는 1 µM 또는 10 µM 시험 물질의 존재 하에, 또는 단독의 결합 완충제와 함께 37°C에서 60분 동안 인큐베이션하였다. 이어서, NMS를 다양한 시점 (검정마다 1회 시점)에서 200배 과량으로 첨가하고, 혼합물을 0.1 mL의 총 부피로 37°C에서 인큐베이션하였다. 결합 반응을 중단하기 위해, 이어서 샘플을 사전에 0.5% PEI 용액으로 실온에서 2시간 동안 습윤화한 GF/C 필터 (피킨 엘머, 6005174) 상에서 여과하였다. 여과물을 빙냉 세척 완충제 (10 mM 소듐/포타슘 포스페이트 완충제, pH 7.4) 0.5 mL를 각각 사용하여 6회 세척하고, 검정마다 마이크로싯트 20 점광 용액 (팩커드) 50 µL를 첨가하였다. 이어서, 샘플을 오비탈 진탕기 상에서 15분 동

안 인큐베이션한 후, 방사능을 탐카운트™ 기기 (1분 / 웰)에 의해 측정하였다.

- [5091] 시험 물질을 DMSO 중에 10 mM의 농도로 용해시키고, 결합 완충제에 사용되는 DMSO 용액의 100배 희석을 얻기 위해, 최종 시험 농도에 상응하도록 DMSO 중에 추가로 희석하였다.
- [5092] k_{off} 를 해리의 "1차" 지수 붕괴 모델의 보조 하에 결정하였다 (Hulme and Trevethick, Brit. J. Pharmacol. 2010, 161, 1219-1237; Kostenis and Mohr, Trends Pharmacol. Sci. 1996, 17(8), 280-283).
- [5093] B-7. 주요 심방 래트 심근세포의 아세틸콜린-매개 GIRK1/4 채널 전류에 대한 시험 물질의 효과
- [5094] 물질 시험을 본래의 래트 심방 근세포에서 아세틸콜린-유도된 GIRK1/4 막 전류의 전기생리학적 측정에 대한 문헌에 기재된 패치 클램프 프로토콜에 따라 수행하였다 (예를 들어 문헌 [Beckmann and Rinne et al., G Protein-Activated (GIRK) Current in Rat Ventricular Myocytes is Masked by Constitutive Inward Rectifier Current (IK1), Cell Physiol Biochem 2008;21:259-268] 참조).
- [5095] GIRK1/4 활성화에 대한 아세틸콜린 용량-반응을 먼저 시험 물질의 부재 하에 (DMSO 대조군), 시험 용액을 증가하는 아세틸콜린 농도로 관류하고 생성된 막 전류를 측정함으로써 결정하였다. 막 전류 또는 막 전류에서의 변화를 주어진 ACh 농도에 대해 대략 10 내지 20초 동안 측정하였다. DRC 시리즈 내에서 최대 ACh 농도의 적용 후, M2 선택성 및 M2 활성화의 가역성을 보장하기 위해 아트로핀의 용액 (10 μ M)을 관류하고, 이어서 물질 용액으로 세척하였다. 막 전류의 변화를 적절하게 기록하였다. 따라서 측정된 막 전류의 각각의 아세틸콜린 농도를 각 경우에 최대 아세틸콜린-유도된 막 전류에 대해 정규화 (I/I_{Max})하였다. 이러한 경우에 아세틸콜린 용량-반응 곡선은 5종의 상이한 농도를 포함하였다 (1nM, 10 nM, 100 nM, 1 μ M, 10 μ M). EC50 값을 4-파라미터 로지스틱 함수 (힐 함수)의 보조 하에 결정하였다.
- [5096] M2 수용체에 대한 시험 물질의 알로스테릭 효과를 결정하기 위해, 아세틸콜린 용량-반응 곡선을 각각의 시험 물질의 일정한 농도 (예를 들어 1 μ M)의 존재 하에 GIRK1/4 막 전류에 대해 결정하였다. 이러한 목적을 위해, 세포를 시험 물질과 함께 대략 20초 동안 사전 인큐베이션하고 막 전류를 측정 한 후, 동일한 물질 농도 및 한정된 ACh 농도를 포함하는 시험 용액을 대략 10 내지 20초 동안 관류하고, 막 전류를 측정하였다. 측정 시리즈 내에서 최대 아세틸콜린 농도의 적용 후, 물질 효과의 M2 선택성을 체크하기 위해 아트로핀 함유 용액 (10 μ M)의 관류를 또한 수행하였다. 시험 물질의 존재 하에 EC50 값을 4-파라미터 로지스틱 함수 (힐 함수)의 보조 하에 유사하게 결정하였다 (상기 참조).
- [5097] 아세틸콜린 용량-반응 곡선에서의 이동을 시험 물질의 부재 또는 존재 하에 아세틸콜린에 대한 EC50 값에서의 변화에 의해 결정 및 정량화하였다.
- [5098] B-8. 단리되고 관류된 래트 심장에 대한 시험 물질의 효과
- [5099] 체중 200-250 g의 수컷 위스타 래트 (계통: (HsdCpb:WU))를 나르코렌 (100 mg/kg)으로 마취시켰다. 흉곽을 개방하고, 이어서 심장을 노출시키고, 절개하고, 캐놀라를 대동맥 내에 위치시킴으로써 랑겐도르프 장치에 연결하였다. 심장을 크랩스-헨셀라이트 완충제 용액 (95% O₂ 및 5% CO₂ 기체 공급, pH 7.4, 35°C; mmol/l 단위의 하기 조성 사용: NaCl 118; KCl 3; NaHCO₃ 22; KH₂PO₄ 1.2; 황산마그네슘 1.2; CaCl₂ 1.8; 글루코스 10; Na 피루베이트 2)에 의해 일정한 유량으로 9 ml/분으로 역으로 관류하였다. 심장의 수축성을 측정하기 위해, PE 튜브에 부착되어 있고 물로 채워진, 얇은 플라스틱 필름으로 만들어진 별론을 심장의 좌심이에 있는 개구를 통해 좌심실 내로 도입하였다. 별론을 압력 트랜스듀서에 연결하였다. 확장 말기압을 별론 부피를 통해 5-10 mmHg로 조정하였다. 데이터를 브리지 증폭기에 의해 증진시키고, 랩차트 소프트웨어 (AD인스트루먼트)를 사용하여 컴퓨터 상에 등록하였다.
- [5100] 시험 물질의 알로스테릭 효과를 조사하기 위해, 심장을 300 nmol/l의 시험 물질의 첨가에 의해 관류하였다. 15분 후, 카르바콜을 증가하는 농도로 관류 용액에 누적적으로 첨가하였다. 그로부터 유발된 심박수의 저하를, 용량-반응 곡선으로서, 시험 물질 대신 용매로 처리된 심장에 대한 효과와 비교하였다. 카르바콜 용량-반응 곡선에서의 이동을 그래프패드 프리즘 (S자형 용량-반응)에 의해 분석 및 정량화하였다.
- [5101] B-9. 마취된 래트에서의 심박수에 대한 시험 물질의 효과
- [5102] 브리더 찰스 리버로부터의 계통 (WI) WU Br의 수컷 래트를 먼저 대략 3분 동안 4-5% 이소플루란 흡입에 의해 마취하였다. 후속적으로, 마취를 1.5% 이소플루란 흡입을 사용하여 유지하였다. 이러한 목적을 위해, 마취된 동물을 가열된 작업 플레이트 상에 고정하였다. 시각적 검사 및 발가락 반사에 의해, 마취의 깊이를 체크하였다.

[5103] 시험 물질의 적용에 대해, 경정맥으로의 i.v. 경로를 사용하였다. 이어서, 꼬리에서 두개골 피부 절개를 중방향으로 행하였으며, 자궁경부 근조직 및 타액선 둘 다 제공되었다. 우측 총경 동맥을 노출시키고, 혈액 공급은 근위 및 원위 둘 다 중단되었다. 동맥압 및 심박수를 측정하기 위해 미세기구를 사용하여, TIP 카테터 (1.2F)를 혈관에 도입하였다.

[5104] 먼저, 두 파라미터를 물질 첨가 없이 기저 상태에서 10분 동안 모니터링하였다. 조사될 물질을 적합한 용매 혼합물 중에 용해시키고, 후속적으로 다양한 투여량으로 각각의 경우의 동물군에 흡입 펌프에 의해 경정맥을 통해 5분에 걸쳐 투여하였다. 용매-처리된 군을 동일한 실험 조건 하에 대조군으로서 사용하였다. 물질 첨가 하에 동맥 혈압 및 심박수를 20분 동안 결정하였다. 데이터를 파워랩 시스템 (AD 인스트루먼트)으로 등록하고, 랩차트 프로그램 (AD 인스트루먼트)을 사용하여 평가하였다.

[5105] 개별 작업 실시예에 대한 심박수의 감소 백분율에 대해 이러한 방식으로 결정된 값은 하기 표 4 (일부 경우에 다수회의 독립적인 개별 결정치의 평균으로서)에 주어진다:

[5106] 표 4

Ex. No.	심박수의 감소 (%)
28	9
174	7
175	6
189	7
201	6
212	11
213	14
271	8
275	9
284	11
296	11
297	10
323	13
325	13
330	9
332	11
342	10
349	14
370	12
386	13
400	11
404	9
407	13
414	16
511	10

[5107]

520	15
523	15
530	13
541	14
550	13
590	13

[5108]

[5109]

B-10. 의식있는 래트의 혈압 및 심박수의 무선원격 측정

[5110]

미국 소재의 데이터 사이언시스 인터내셔널 DSI로부터 상업적으로 입수가 가능한 원격측정 시스템을 하기 기재된 의식이 있는 래트에 대한 측정을 위해 사용하였다. 시스템은 3가지 주요 구성요소로 이루어진다: (1) 이식형 송신기 (피지오텔(PhysioTel)® 원격측정 송신기), (2) 수신기 (피지오텔® 수신기), 이는 다중화기 (DSI 데이터 익스체인지 매트릭스)를 통해 (3) 데이터 획득 컴퓨터에 연결됨. 원격측정 시스템은 의식있는 동물의 혈압, 심박수 및 신체 운동을 그의 통상의 서식지에서 연속적으로 기록하는 것을 가능하게 한다.

[5111]

연구를 > 200 g의 체중을 갖는 성체 암컷 래트 (위스타 유니레버/WU 또는 자연발증 고혈압 래트/SHR) 상에서 수행하였다. 송신기 이식 후, 실험 동물을 개별적으로 III형 마크롤론(Makrolon)® 케이지에 수용하였다. 이들을 표준 먹이 및 물에 자유롭게 접근하도록 하였다. 시험 실험실의 명기/암기 주기는 실내 조명을 바꿔줌으로써 맞추어 주었다.

[5112]

송신기 이식:

[5113]

제1 실험에서 사용하기 적어도 14일 전에 무균 조건 하에서 사용된 원격측정 송신기 (예를 들어 PA-C40 HD-S10, DSI)를 수술을 통해 실험 동물에 이식하였다. 이식을 위해, 금식시킨 동물을 이소플루란 (이소플로(IsoFlo)®, 애보트, 개시 5%, 유지 2%)으로 마취시키고, 그의 복부를 큰 면적에 걸쳐 면도하고, 소독하였다. 백선을 따라 복강을 개복한 후에, 시스템의 액체-충전된 측정 카테터를 분기 상에 두개 방향으로 하행 대동맥 내에 삽입하고, 조직 접착제 (베트본드(Vetbond)™, 3M)로 고정하였다. 송신기 하우징을 복벽 근육에 복강내 고정하고, 상처를 층별로 봉합하였다. 수술 후, 감염 예방을 위한 항생제 (우르소시클린(Ursocyclin)® 10%, 60 mg/kg s.c., 0.06 ml/100 체중g, 독일 소재의 세룸베르크 베른부르크 아게) 및 진통제 (리마딜(Rimadyl)®, 4 mg/kg s.c., 독일 소재의 화이자)를 투여하였다.

[5114]

물질 및 용액

[5115]

달리 언급되지 않는 한, 연구하고자 하는 물질을 각 경우의 동물 군 (M = 6)에 경구적으로 투여하였다. 2 ml/kg 체중의 투여 부피에 따라, 시험 물질을 적합한 용매 혼합물 중에 용해시켰다. 용매-처리된 동물군을 대조군으로서 사용하였다.

[5116]

실험 개요:

[5117]

24마리의 동물에 대해 원격측정용 측정 시스템을 구성하였다. 시스템 내에 살아 있는 각각의 기기장착된 래트는 개별 수신 안테나 (RPC-1 리시버, DSI)를 할당받았다. 이식된 송신기를 설치된 자기 스위치를 통해 외부에서 활성화시키고, 실험 실행 전 기간 동안 송신으로 전환시켰다. 방출된 신호를 데이터 획득 시스템 (윈도우즈용 데이터퀘스트(Dataquest)™ A.R.T., DSI 또는 포네마, DSI)에 의해 온라인으로 검출하고, 이에 따라 처리할 수 있다. 표준 절차에서, 각 경우에 10-초 기간 동안 하기를 측정하였다:(1) 수축기 혈압 (SBP), (2) 확장기 혈압 (DBP), (3) 평균 동맥압 (MAP), (4) 심박수 (HR) 및 (5) 활성 (ACT). 이들 파라미터를 투여 후 24시간에 걸쳐 측정하였다. 측정치의 획득을 컴퓨터 제어 하에 5-분 간격으로 반복하였다. 현 측정된 기압 (엠비언트 프레스 레퍼런스 모니터, APR-1, DSI)에 의해 절대 값으로서 얻은 원시 데이터를 다이어그램에서 보정하였다.

[5118]

평가:

[5119]

실험 종료 후, 획득된 개별 데이터를 분석 소프트웨어 (데이터퀘스트™ A.R.T. 4.1 애널리시스 또는 포네마, DSI)를 사용하여 분류하였다. 물질 적용 전의 2시간 시점을 블랭크 값으로서 가정하였다. 평균 결정 (30분 평균)에 의해 미리 설정가능한 기간 동안에 걸쳐 데이터를 평활화하였다.

[5120]

B-11. 마취된 개에서의 심박수에 대한 시험 물질의 효과

- [5121] 20 내지 30 kg의 체중을 갖는 수컷 또는 암컷 교배-육종 (몽그럴, 미국 마살 바이오리소시스)을 펜토바르비탈 (30 mg/kg iv, 나르코렌(Narcoren)®, 독일 메리알)에 의해 마취시켰다. 판쿠로늄 클로라이드 (판쿠로늄-악타비스(Pancuronium-Actavis)®, 독일 악타비스, 1 mg/동물 iv)는 여기서 근육 이완제로서 추가적으로 작용하였다. 개에게 삽관하고, 산소-공기 혼합물 (40/60%)로 호흡시켰다 (대략 5-6L/분). 지이 헬스케어 (아반스)로부터의 호흡 디바이스 (이는 또한 마취 모니터로서 작용함 (CO₂ 분석기))를 사용하여 호흡을 수행하였다. 마취를 펜토바르비탈 (50 µg/kg/min)의 일정한 주입에 의해 유지하고; 펜타닐 (10 µg/kg/h)은 진통제로서 작용하였다. 펜토바르비탈의 대안은 이소플루란 (1-2 부피%)을 사용하는 것이었다.
- [5122] 개에게 하기와 같이 제공하였다:
- [5123] · 방광 배출 또는 소변 유량의 측정을 위한 방광 카테터
 - [5124] · 사지에 대한 ECG 유도 (ECG 측정을 위해)
 - [5125] · 대퇴 동맥으로의 NaCl-충전된 플루이드메다-PE-300 루프의 삽입. 이는 전신 혈압의 측정을 위한 압력 센서 (독일 멜중겐 소재의 브라운 멜중겐)에 연결됨
 - [5126] · 시험 물질 관류 또는 혈액 회수를 위한 대퇴 정맥으로의 NaCl-충전된 정맥 카테터 (바이콘, 독일)의 삽입.
 - [5127] · 경동맥에 혼입된 심장 혈류역학을 측정하기 위한 슬루스를 통한 또는 좌심방을 통한 밀러 팁 카테터 (Typ 350 PC, 미국 휴스틴 소재의 밀라 인스트루먼트)의 삽입
 - [5128] · 심장 박출량, 산소 포화, 폐 동맥압 및 중심 정맥압을 측정하기 위한, 경정맥을 통해 폐동맥 내로의 스완-간즈 카테터 (CCombo 7.5F, 미국 어바인 소재의 에드워즈)의 삽입.
 - [5129] · 대동맥 유량을 측정하기 위한 초음파 유량계 프로브 (미국 이타카 소재의 트랜스소닉 시스템즈)의 하행 대동맥으로의 제공
 - [5130] · 관상 혈류를 측정하기 위한 초음파 유량계 프로브 (미국 이타카 소재의 트랜스소닉 시스템즈)의 좌측 대동맥 관상으로의 제공
 - [5131] · 펜토바르비탈 주입, 액체 치환 및 채혈을 위한 전완 요측 정맥으로의 브라우놀의 배치 (물질 혈장 수준 또는 다른 임상적 혈액 값의 결정)
 - [5132] · 펜타닐의 주입 및 물질 적용을 위한 브라우놀의 복재 정맥으로의 배치
- [5133] 1차 신호를 가능하게 증폭시키고 (골드 증폭기, 골드 인스트루먼트 시스템즈, 미국 벨리뷰) 또는 에드워즈 비길리안스 모니터 (에드워즈, 미국 어빈), 후속적으로 평가를 위해 포네마 시스템 (데이터사이언시스 인크., 미국 미네아폴리스)에 공급하였다. 신호를 전체 실험 시간 경과에 따라 연속적으로 기록하였고, 이러한 소프트웨어에 의해 추가로 디지털로 프로세싱하고, 30초에 걸쳐 평균내었다.
- [5134] B-12. 건강한, 의식있는 개의 심박수 및 심박수 변동성에 대한 시험 물질의 효과
- [5135] 시험 물질을 심박수, 심박수 변동성 (HRV) 및 혈압에 대한 그의 효과로 특징화하기 위해, 원격측정 측정을 건강한, 수컷 비글 개에서 수행하였다. 이소플루란 마취 하에, 원격측정법 송신기 (데이터 사이언스 인터내셔널로부터의 모델 L21, 미국)를 먼저 동물에 이식하였다. 좌측 개흉술 후에, 이어서 압력 센서를 대동맥 및 좌심실에 위치시켰다. 심전도 (ECG)를 기록하기 위해, 추가의 전극을 심장에 위치시켰다. 상처 치유를 위해, 이어서 동물을 항생제 (클린다마이신, 독일 조에티스) 및 진통제 (펜타닐, 독일 안센) 후치료 하에 우리 내에 다시 위치시켰다. 동물 우리에 설치된 안테나에 의해, 혈압 및 ECG 신호를 데이터 획득 컴퓨터로 전송하고, 분석 소프트웨어에 의해 평가하였다 (포네마, 데이터 사이언시스 인터내셔널, 미국). 원격측정 시스템은 의식있는 동물의 혈압 및 ECG 신호를 계속적으로 모니터링하는 것을 가능하게 한다. 기술적 상세사항은 제조 회사 (데이터 사이언스 인터내셔널, 미국)로부터의 문서에서 찾아볼 수 있다.
- [5136] 조사될 물질을 적합한 용매 혼합물 중에서 젤라틴 캡슐에 의해 건강한 개에게 경구 투여하였다. 비히클-처리된 동물군을 대조군으로서 이용하였다. 원격 측정을 물질 투여 전에 시작하고, 수시간의 기간 동안 기록하였다. 시간 경과를 그래프패드프리즘 소프트웨어 (그래프패드, 미국)의 보조 하에서의 결정에 의해 평활화된 데이터에 의해 그래프로 나타내었다. HRV를 분석하기 위해, ECG 데이터를 주파-도메인 심박수 변동성 분석에 적용하였다. 이러한 목적을 위해, 기록된 ECG의 R-R 간격을 사용하였다. 0.2초 - 1.5초의 이전에 한정된 범위를 벗어난 데이터를 분석으로부터 제외하였다. 제외된 데이터를 선형 내삽에 의해 수득된 값으로 대체하였다.

이들 데이터를 스플라인 내삽에 의해 동등하게-이격된 지지 포인트로 전환시켰다. 심박수 변동성을 분석하기 위해, 데이터를 30초 길이의 패킷으로 30초 단계로 추가로 세분하였다. 각각의 데이터 패킷을 위해, 푸리에 변환을 계산하였다. 파워를 추가로 3개의 주파수 밴드로 계산하였다 ($vlf=0.0033 - 0.04$ 1/s; $lf=0.04 - 0.15$ 1/s; $hf=0.15 - 0.5$ 1/s). 시험 물질을 특징화하기 위해, HRV 분석의 총 파워 (모든 3개의 주파수 밴드의 총합)를 사용하였다.